

**Portaria SCTIE nº 70 de 06 de novembro de 2006.**

O Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, no uso de suas atribuições legais,

Considerando a necessidade de estabelecer o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hepatite Autoimune, que contenha critérios de diagnóstico e tratamento, 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 GM/MS nº 14, de 04 de novembro de 2004, a que foi submetido o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Autoimune, que promoveu ampla discussão e possibilitou a participação efetiva da comunidade técnico científica, sociedades médicas, profissionais de saúde e gestores do Sistema Único de Saúde na sua formulação, resolve:

Art. 1º - Aprovar o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – HEPATITE AUTOIMUNE, na forma do Anexo desta Portaria.

§ 1º - Este Protocolo, que contém o conceito geral da doença, os critérios de inclusão/exclusão de pacientes no tratamento, critérios de diagnóstico, esquema terapêutico preconizado 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 autorização e dispensação dos medicamentos nele previstos;

§ 4º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o tratamento da Hepatite Autoimune, o que deverá ser formalizado através da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado, conforme o modelo integrante do Protocolo.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

**MOISÉS GOLDBAUM**



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS  
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**PROTÓCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS  
HEPATITE AUTOIMUNE  
AZATIOPRINA**

**1. INTRODUÇÃO**

Em 1950 foi descrita por Waldenström uma série de casos de mulheres jovens com uma forma de hepatite grave, associada a “rash” acneiforme, aranhas vasculares, amenorréia e uma elevação marcada das concentrações séricas de gama-globulina. Após ter se estabelecido a origem imunológica da doença, ela passou a ser conhecida por “hepatite lupóide” ou “hepatite autoimune crônica ativa”. Em dois encontros internacionais de especialistas, em 1992 em Brighton no Reino Unido e em 1994 em Los Angeles nos Estados Unidos, foi reconhecido que os termos crônica e ativa eram desnecessários, pois a doença é *a priori* crônica e nem sempre é ativa, devido ao seu caráter flutuante. Desse modo foi recomendada a utilização do termo “Hepatite autoimune” para a sua designação.<sup>1</sup>

A prevalência dessa doença, 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.<sup>1,2</sup> No Brasil a incidência não é plenamente conhecida. Em um Inquérito Nacional sobre Hepatite Autoimune, apresentado no XVI Congresso Brasileiro de Hepatologia em 2001, dentre as causas de hepatopatia crônica, sua prevalência foi de 3,3%.<sup>3</sup> As principais características da hepatite autoimune são um quadro histológico de hepatite de interface (periportal e/ou periseptal), a hipergamaglobulinemia, a presença de autoanticorpos tissulares e a responsividade a terapia imunossupressora na maioria dos casos.<sup>1</sup> Dentre os principais anticorpos estão o fator antinuclear (FAN), o anti-músculo liso (AML) e os anticorpos microssomais expressos no fígado e nos rins (anti-LKM1). Outros anticorpos também foram caracterizados, principalmente do grupo anti-actina, sendo um dos principais o anti-SLA/LP3, contudo os anticorpos desse grupo são considerados investigacionais, não são normalmente disponíveis e seus métodos de identificação ainda não foram padronizados. A positividade do FAN e/ou do AML caracterizam a hepatite autoimune tipo 1, o anti-LKM1 a tipo 2 e o anti-SLA/LP a tipo 3. Pacientes com hepatite autoimune tipo 1 têm maiores chances de sucesso com o tratamento e maiores chances de remissão do que pacientes com hepatite autoimune tipo 2<sup>4</sup>, embora a importância prática para o tratamento ou para o prognóstico da utilização dessa classificação ainda não esteja determinada.<sup>1</sup>

Em cerca de 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. No exame físico podem estar presentes hepatoesplenomegalia, ascite, eritema palmar, aranhas vasculares, edema periférico e encefalopatia.<sup>1,5</sup> Cerca de 30% dos pacientes apresentam-se com um quadro agudo, com icterícia marcada, sendo essencial a identificação precoce e tratamento adequado para evitar-se progressão para insuficiência hepática. O restante dos casos são assintomáticos e são identificados pelo achado incidental de aumento de transaminases.<sup>1</sup>

A história natural e o prognóstico da hepatite autoimune dependem do grau de atividade da doença e da presença ou não de cirrose. Elevação sustentada de aminotransferases séricas (ALT ou AST) acima de 10 vezes o limite superior da normalidade ou elevação de 5 vezes das mesmas enzimas associada a elevação de 2 vezes o normal nos valores de gamaglobulina, associam-se com aumento na mortalidade, que pode chegar a 90% em 10 anos.<sup>6,7</sup> A mortalidade chega a 40% nos primeiros seis meses para pacientes com doença grave que não recebem terapia imunossupressora.<sup>7</sup> A mortalidade em pacientes com cirrose não tratados é de 58% em cinco anos, sendo que a presença de cirrose parece não influenciar na resposta terapêutica.<sup>8</sup>

Três ensaios clínicos clássicos avaliaram a utilidade da terapia imunossupressora na Hepatite autoimune. O primeiro, publicado em 1971, avaliou 49 pacientes com o diagnóstico de “Hepatite Crônica Ativa”. Os pacientes foram randomizados para receberem 15mg de prednisolona ou permanecerem em acompanhamento sem tratamento. Houve diminuição significativa na bilirrubina sérica e globulinas totais com aumento na albumina sérica dos pacientes recebendo prednisolona em relação aos controles. Após 6 anos de acompanhamento, 3 (13,6%) dos 22 pacientes do grupo prednisolona morreram em comparação com 15 (55,6%) dos 27 pacientes no grupo controle ( $p < 0,01$ ).<sup>9</sup> Um segundo estudo realizado em 63 pacientes com “doença hepática crônica ativa acentuada” comparou o tratamento com o prednisona 20mg por dia, prednisona 10mg por dia associado a azatioprina 50mg, azatioprina 100mg por dia ou placebo. O estudo foi duplo-cego, mas não fica claro na publicação se os grupos foram randomizados. Houve aumento na sobrevida, resolução dos exames de bioquímica hepática e melhora histológica nos pacientes recebendo prednisona ou associação de prednisona e azatioprina em relação ao grupo azatioprina monoterapia e ao grupo placebo.<sup>6</sup> Um terceiro estudo randomizado com 47 pacientes comparou a eficácia da prednisona 15mg por dia em relação a azatioprina 75mg na terapia de manutenção de pacientes com “hepatite crônica ativa” após tratamento de indução com prednisona 30mg por dia e azatioprina 112,5mg por dia por 4 semanas. O estudo foi interrompido após 2 anos de seguimento pois a sobrevida no grupo prednisona neste momento era de 95% e no grupo azatioprina era de 72%. Os autores não calcularam a significância estatística exata, pois os dados não tinham uma distribuição normal.<sup>10</sup> Analisando-se os resultados desses estudos, fica claro o benefício da prednisona monoterapia ou associada a azatioprina, mas não da azatioprina isoladamente, em induzir remissão e aumentar a expectativa de vida desses pacientes. Não está determinado o papel de outros imunossupressores, como ciclosporina ou micofenolato de mofetila, no tratamento da hepatite auto-imune.<sup>4</sup>

Havia uma dúvida quanto ao impacto da insuficiência hepática na biotransformação de prednisona a prednisolona, que é o seu metabólito ativo, o que poderia diminuir a eficácia da prednisona em pacientes hepatopatas. Um estudo avaliou os parâmetros farmacocinéticos da prednisona em comparação com os mesmos parâmetros em voluntários sadios. Não foi encontrada nenhuma diferença no metabolismo da prednisona em pacientes com doença hepática crônica ativa<sup>11</sup>, concluindo-se que ela pode ser utilizada com segurança em pacientes com hepatite autoimune.

## **2. CLASSIFICAÇÃO – CID 10**

- K75.4 Hepatite autoimune

## **3. DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico da hepatite autoimune é feito pela soma de informações clínicas, bioquímicas, histológicas e de resposta ao tratamento. É obrigatório que sejam afastadas causas virais, tóxicas e metabólicas antes que se possa firmar o diagnóstico. Corrobora o diagnóstico a presença de aumento expressivo nas gamaglobulinas, grau de elevação das aminotransferases maior do que o grau de elevação da fosfatase alcalina, presença de FAN, AML ou anti-LKM1 positivos, ausência de anti-mitocôndria e histologia com hepatite de interface com ausência de lesões biliares, granulomas, ou alterações proeminentes sugestivas de outra doença.

Em 1992 foi realizado um painel com 27 médicos especialistas em hepatites autoimunes em que os critérios diagnósticos dessa doença foram discutidos, tendo sido criado um escore diagnóstico, com a finalidade de padronização da doença.<sup>12</sup> Este escore foi estudado em uma série de contextos. Com base nestes 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 colestáticas.

Os critérios modificados podem ser vistos na tabela 1.

**Tabela 1.** Escore revisado para o diagnóstico de hepatite autoimune (ERDHAI)<sup>13</sup>

Parâmetro	Escore	Notas Explicativas
Sexo feminino	+2	
Relação Fosfatase Alcalina/AST (ou ALT)		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	
Anti-mitocôndria positivo	-4	
Marcadores de hepatites virais		c
Positivos	-3	
Negativos	+3	
Consumo medicamentos hepatotóxicos atual ou recente		
Presente	-4	
Ausente	+1	
Consumo médio de álcool		
<25 g/dia	+2	
>60 g/dia	-2	
Histologia hepática:		
Infiltrado peri-portal com necrose em saca bocado	+3	
Infiltrado linfoplasmocitário predominantemente	+1	
Hepatócitos em roseta	+1	
Nenhum dos acima	-5	
Alterações biliares	-3	
Outras alterações	-3	
Outra doença autoimune (própria ou familiar de 1º grau)	+2	
Parâmetros opcionais:		
Positividade de outro anticorpo associado com HAI	+2	d,e
HLA DR3, DR4 ou DR13	+1	d,f
Resposta ao tratamento imunossupressor:		g
Completa	+2	h
Recaída com a diminuição	+3	i

- a. Calculado com número de vezes acima do limite superior da normalidade da FA dividido pelo número de vezes acima do limite superior da normalidade da AST .
- b. Títulos medidos por imunofluorescência indireta em tecidos de roedores ou para o FAN em células Hep-2. Títulos mais baixos em crianças podem ser significantes e devem pontuar pelo menos 1 ponto (especialmente de anti-LKM1).
- c. Considera-se como negativo resultado negativos de todos a seguir: anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV e reação em cadeia da polimerase para HCV qualitativo. Se uma etiologia viral é suspeitada pode-se considerar necessária a exclusão do citomegalovírus e do vírus Epstein-Barr.

- d. Válidos para pontuação apenas se FAN, AML e anti-LKM1 negativos.
- e. Incluem anti-SLA/LP, p-ANCA, anti-ASGPR, anti-LC1 e anti-sulfatide.
- f. HLA DR13 incluído no escore original de acordo com resultados de estudo realizado em São Paulo.<sup>14</sup>
- g. Se paciente ainda não foi tratado, desconsiderar e utilizar ponto de corte pré-tratamento (ver a seguir). Incluir a pontuação apropriada após início da terapia.
- h. Resposta completa (pelo menos 1 das seguintes situações): 1- melhora importante dos sintomas associada a normalização da AST, ALT, bilirrubinas e gamaglobulinas no prazo de 1 ano do início do tratamento e mantido por 6 meses; 2- melhora dos sintomas com melhora de 50% da AST, ALT e bilirrubinas no primeiro mês de tratamento e com AST e ALT permanecendo no máximo 2 vezes o limite superior da normalidade durante os primeiros seis meses da terapia de manutenção; 3- biópsia durante este período mostrando no máximo atividade mínima.
- i. Recaída (uma das seguintes situações após resposta completa): 1- aumento da AST ou ALT acima de 2x o limite superior da normalidade; 2- biópsia hepática mostrando doença ativa; 3- retorno de sintomas que necessitem aumento da imunossupressão acompanhado de aumento na AST ou ALT.

O diagnóstico de hepatite auto-imune é feito da seguinte forma:

- a) Pacientes que ainda não tenham sido tratados com imunossupressores:
  - ERDHAI de 10 a 15 (diagnóstico provável de hepatite autoimune);
  - ERDHAI acima de 15 (diagnóstico definido de hepatite autoimune).
- b) Paciente já tratados com imunossupressores:
  - ERDHAI de 12 a 17 (diagnóstico provável de hepatite autoimune);
  - ERDHAI acima de 17 (diagnóstico definido de hepatite autoimune).

#### 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo os pacientes que preencherem os 2 requisitos abaixo:<sup>15</sup>

- Diagnóstico definido ou provável de hepatite autoimune (ver ítem 3) e;
- Pelo menos um dos itens abaixo:
  - AST 10x acima do normal;<sup>7</sup>
  - AST 5x acima do normal associado a gamaglobulina duas vezes acima do normal;<sup>7</sup>
  - Presença de necrose em ponte ou multilobular à histologia;<sup>16</sup>
  - Cirrose com atividade inflamatória presente;<sup>10</sup>
  - Presença de sintomas constitucionais incapacitantes.

#### 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Ausência de infiltrado inflamatório (ausência de atividade), mesmo com cirrose, pois não há evidência de benefício de terapia imunossupressora nestes casos.
- b) Pacientes que não concordaram com o Termo de Consentimento Informado;
- c) Pacientes com contra-indicação à utilização de prednisona e azatioprina.

**Nota:** Pacientes sem resposta prévia a imunossupressores não exclui a possibilidade do diagnóstico de hepatite autoimune, contudo recomenda-se que esses pacientes realizem investigação complementar para exclusão de outras doenças, especialmente se eles apresentarem alterações colestáticas no perfil bioquímico.

## 6. TRATAMENTO

Prednisona isoladamente ou em dose baixa associada a azatioprina é a base do tratamento da hepatite autoimune.<sup>17</sup> Ambos esquemas de tratamento são equieficazes na indução da remissão, sendo que a terapia combinada permite uso de metade das doses de prednisona. A combinação de prednisona e azatioprina é preferida pela menor frequência de efeitos adversos secundários ao corticóide (incidência de 10% *versus* 44%).<sup>18</sup> O uso da azatioprina isoladamente é uma alternativa (ver abaixo), como forma de tratamento de manutenção, para pacientes com resposta incompleta ao tratamento indutor de remissão ou com múltiplas recaídas.

**Tabela 2** – Indicações ideais para monoterapia com prednisona ou associação prednisona e azatioprina<sup>17</sup>

Prednisona e azatioprina	Prednisona monoterapia
Mulheres pós-menopáusicas	Citopenias
Osteoporose	Gestação
Diabete	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 drogas, sendo estas definidas da seguinte forma:<sup>17</sup>

- **Remissão:** ausência de sintomas, normalização das bilirrubinas e gamaglobulina, ALT e AST no máximo duas vezes o limite superior da normalidade e melhora histológica com no máximo infiltrado portal e ausência de hepatite de interface. A melhora clínica e bioquímica precede a melhora histológica em 3 a 6 meses, sendo essencial a comprovação da remissão histológica antes da interrupção do tratamento. Desse modo, pacientes com remissão clínica e laboratorial devem realizar biópsia hepática seis a doze meses após.<sup>4</sup> Sendo confirmada mínima ou ausência de atividade inflamatória deve-se reduzir a prednisona ao longo de 6 semanas e suspender a azatioprina, monitorizando-se o paciente clínica e bioquimicamente.
- **Falha terapêutica:** aumento da AST em dois terços do valor pré-tratamento, piora da atividade histológica ou surgimento de encefalopatia ou de ascite a despeito de uma adequada adesão ao tratamento. Estes pacientes devem ser tratados com as doses preconizadas para falha do tratamento de indução da remissão (ver item 6.2). Apenas 20% desses pacientes alcançarão remissão histológica, sendo que os demais necessitarão de tratamento continuado.
- **Resposta incompleta:** melhora clínica, bioquímica e histológica, contudo sem resposta completa após três anos de tratamento contínuo. Esses pacientes devem ser mantidos em tratamento de manutenção com prednisona dose baixa ou azatioprina (ver item 6.2).<sup>19,20</sup>
- **Toxicidade por drogas:** toxicidade que necessita redução ou interrupção do uso do medicamento. A droga mais implicada é a prednisona. Se o paciente ainda não está em uso de azatioprina e existe condições de fazê-lo, esta pode ser utilizada para redução da dose do corticóide. Quando os efeitos adversos são intensos, reduz-se à dose mínima possível para evitar-se estes efeitos, sendo em alguns casos necessário interromper o tratamento. Na presença de hepatite colestática, pancreatite, “rash” ou citopenia importante secundários à azatioprina, a interrupção dessa droga é mandatória.

Pacientes que tiverem recaída após a retirada da imunossupressão que se segue à remissão histológica devem ser novamente tratados com tratamento de indução da remissão (tabela 3). A recaída é caracterizada pela recrudescência dos sintomas clínicos com aumento de ALT acima de 3

vezes o limite superior da normalidade. A taxa de recaída é da ordem de 20% após comprovada remissão histológica, enquanto chega a 80% quando existe 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 alcançar-se uma remissão duradoura sem imunossupressão é muito baixa, devendo-se manter o paciente em regime de doses baixas de prednisona ou de monoterapia com azatioprina (ver item 6.2).

### 6.1. Apresentações disponíveis

- Azatioprina: comprimidos de 50mg.

### 6.2. 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 2mg/kg de prednisona (dose máxima de 60mg por dia), sendo possível a associação de azatioprina como medida para redução da dose de corticóide.<sup>17</sup>

**Tabela 3** – Doses utilizadas em adultos do tratamento de indução da remissão<sup>17</sup>

Semanas em tratamento	Tratamento combinado		Prednisona monoterapia
	Prednisona (mg/dia)	Azatioprina (mg/dia)	Prednisona (mg/dia)
1	30	50	60
1	20	50	40
2	15	50	30
Manutenção até desfecho do tratamento	10	50	20

- Esquema para falha do tratamento de indução da remissão: devem iniciar com prednisona monoterapia 60mg por dia ou prednisona 30mg associado a azatioprina 150mg. As doses são reduzidas mensalmente enquanto houver melhora laboratorial (redução de 10mg por mês para prednisona e de 50mg por mês para azatioprina) até chegar-se a dose de 10mg de prednisona e 50mg de azatioprina ou 20mg de prednisona monoterapia, sendo então manejados conforme pacientes em regimes de tratamento convencional.
- Manutenção com prednisona dose baixa: preconizado 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 2,5mg enquanto houver estabilidade clínico laboratorial até encontrar-se a dose mínima eficaz para manter o paciente assintomático e com AST abaixo de 5x o limite superior da normalidade. A maior vantagem da estratégia de monoterapia corticóide em doses baixas é a prevenção da teratogenicidade da azatioprina em mulheres em idade fértil.
- Manutenção com azatioprina monoterapia: tem as mesmas indicações da manutenção com prednisona dose baixa. Após remissão clínica e bioquímica com a terapia de indução, a dose de azatioprina é aumentada gradualmente até 2mg/kg/dia, permitindo redução na dose de corticóide. A maior vantagem da estratégia de monoterapia com azatioprina é a prevenção dos parafeitos corticosteróides, em especial nas pacientes pós-menopáusicas.

### 6.3. Benefícios esperados com o tratamento

- Aumento na expectativa de vida;

- melhora na qualidade de vida;
- melhora nos sintomas clínicos;
- diminuição da atividade inflamatória à biópsia hepática;
- normalização das aminotransferases;
- prevenção de recaídas.

## 7. CASOS ESPECIAIS

- Crianças: o tratamento preconizado para crianças é semelhante ao de adultos, tanto com prednisona monoterapia quanto com prednisona e azatioprina, mas o tratamento é menos estudado nessa faixa etária do que em adultos. Com a intenção de diminuir os efeitos deletérios sobre o crescimento, desenvolvimento ósseo e aparência física é comum o uso de corticóide em dias alternados nesse grupo de pacientes.<sup>17</sup> Pacientes pediátricos podem se apresentar com mais gravidade do que os adultos, com menor probabilidade de remissão sustentada sem o uso de drogas e maiores taxas de recidiva.
- Mulheres pós-menopáusicas e pacientes idosos: estes pacientes não diferem 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 um risco aumentado para osteopenia, osteoporose e fraturas com o uso de corticóide, especialmente com o uso prolongado. Estes pacientes devem receber regimes de manutenção com doses baixas de corticóide ou com azatioprina, caso tenham múltiplas recaídas. Também deve ser oferecido profilaxia para osteoporose quando os pacientes estiverem recebendo mais de 5mg de prednisona por mais de 3 meses (ver Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Osteoporose, Portaria SAS/MS 470, de 23 de julho de 2002).
- Portadores de cirrose: pacientes com cirrose respondem ao tratamento tão bem quanto os não cirróticos.<sup>8</sup> Pacientes com ascite e encefalopatia hepática têm um pior prognóstico, mas podem ter estabilização com terapia específica para a descompensação hepática associada a imunossupressores. A decisão de transplante deve ser adiada, se possível, por 2 semanas, a fim de se observar a resposta terapêutica. Pode haver maior incidência de efeitos adversos do corticóide, secundária à hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia, motivo pelo qual preconiza-se uso de doses baixas de corticóide ou associação com azatioprina.
- Gestantes: pacientes com hepatite autoimune, mesmo com cirrose, não têm contra-indicação para gestação, mesmo que cirróticas, embora haja maior risco de parto prematuro, baixo peso ao nascimento e necessidade de cesariana. Pacientes com quadros de cirrose avançados podem complicar durante a gestação pelas alterações hemodinâmicas que ocorrem durante este período, estando indicado contracepção se estiverem com ciclos menstruais preservados. A maioria das mulheres com cirrose avançada já estão em amenorréia, não precisando de anticoncepção. Existe preocupação com o potencial teratogênico da azatioprina. Mesmo que este risco seja baixo, recomenda-se durante a gestação tratamento com monoterapia com corticóide, que elimina esta apreensão.<sup>17</sup>
- Hepatite autoimune com apresentação aguda: os pacientes podem se apresentar com hepatite aguda, e, raramente, com hepatite autoimune fulminante. Estes pacientes devem ser tratados prontamente com corticóides sendo a taxa de resposta semelhante a de outros pacientes com hepatite autoimune;

## 8. MONITORIZAÇÃO

- Para pacientes em uso de corticóides, recomendam-se dosagens de potássio e sódio séricos e glicemia de jejum. Para pacientes em uso de corticóides por períodos superiores a 6 semanas, recomenda-se avaliação oftalmológica.<sup>21</sup>
- A azatioprina pode acarretar leucopenia e/ou trombocitopenia graves, e hemograma completo deve ser realizado semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente.<sup>22</sup> Também se sugerem hemogramas se houver mudança na dosagem. Também deve ser realizado controle de testes hepáticos, na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e depois trimestralmente. Pacientes homocigotos para uma mutação no gene da tiopurina metiltransferase associada com menor atividade da enzima tem maior risco de complicações graves, embora o papel da genotipagem da tiopurina metiltransferase não esteja estabelecido no tratamento da hepatite autoimune.<sup>4</sup>

## 9. TERMO DE 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.

**Observação: os medicamentos que estão indicados neste protocolo e que não constam no título e no item “apresentações disponíveis” não fazem parte do elenco do Programa de Medicamentos Excepcionais, podendo ser obtidos através de outras estratégias de assistência farmacêutica no setor público.**

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22(4):317-24.
2. Czaja AJ. Understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1224-31.
3. Inquérito Nacional sobre Hepatite Autoimune (HAI) - Sociedade Brasileira de Hapatologia (1997-1999). <http://www.sbhepatologia.org.br/nacional/inquer.htm> 2003 [cited 2003 Jul 30];
4. Krawitt EL. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354(1):54-66.
5. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;120(6):1502-17.
6. Geall MG, Schoenfield LJ, Summerskill WH. Classification and Treatment of Chronic Active Liver Disease. *Gastroenterology* 1968;55(6):724-9.
7. 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.
8. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;110(3):848-57.
9. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159-85.

10. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1(7806):735-7.
11. Schalm SW, Summerskill WH, Go VL. Prednisone for chronic active liver disease: pharmacokinetics, including conversion to prednisolone. *Gastroenterology* 1977;72(5 Pt 1):910-3.
12. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18(4):998-1005.
13. 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.
14. 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.
15. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36(2):479-97.
16. 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.
17. Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22(4):365-78.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Corticosteroids - Glucocorticoid Effects (Systemic). USP DI(R) Drug Information for the Health Care Professional. 22th ed. Tauton: Micromedex Thomson Healthcare; 2002.
22. Physicians' Desk Reference. 55th ed. Montvale: Medical Economics Thomson Healthcare; 2001.

**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO  
AZATIOPRINA**

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 e riscos relacionados ao uso do medicamento **azatioprina** indicado para o tratamento da **hepatite autoimune**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

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

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que os medicamentos podem trazer os seguintes benefícios:

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

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamento classificado na gestação como **categoria D** (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- os efeitos colaterais já relatados para a azatioprina incluem anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, toxicidade para o fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar e pressão baixa;
- medicamento contra-indicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;
- o medicamento é distribuído no leite materno. Mães em uso deste medicamento não devem amamentar, devido ao potencial risco de efeitos adversos no bebê.
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento desde que assegurado o anonimato.

Declaro, finalmente, 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:		
Documento de identidade:		
Sexo:	Masculino ( ) Feminino ( )	Idade:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ( )

Responsável legal (quando for o caso):
Documento de identidade do responsável legal:
<hr/> Assinatura do paciente ou do responsável legal

Médico Responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ( )
<hr/> Assinatura e carimbo do médico	<hr/> Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.