

DIRETRIZ INTERPROFISSIONAL
ATENÇÃO À CRIANÇA E AO ADOLESCENTE

7

HEPATITE
AUTOIMUNE

1ª EDIÇÃO

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA

Autores
ELISA DE CARVALHO
RENATA BPM SEIXAS
GILDA PORTA
JAQUELINE NAVES
YANNA GADELHA

Editores
ELISA DE CARVALHO
ERIKA BÖMER
ISIS QUEZADO MAGALHÃES
RENILSON REHEM

HOSPITAL DA
CRIANÇA 1
DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR



DIRETRIZ INTERPROFISSIONAL
ATENÇÃO À CRIANÇA E AO ADOLESCENTE

7

HEPATITE
AUTOIMUNE

Brasília, 2016

Diretor Presidente
NEWTON CARLOS DE ALARCÃO

Diretora Vice-Presidente
DEA MARA TARBES DE CARVALHO

Conselho de Administração
DANIEL GALLO PEREIRA
ILDA RIBEIRO PELIZ
NADIM HADDAD
HELOÍSA HELENA SILVA DE OLIVEIRA
JAIR EVANGELISTA DA ROCHA
JARBAS BARBOSA DA SILVA JUNIOR
MARLENE GOMES BARRETO
(Representante dos Funcionários)

Conselho Fiscal
ADÉZIO DE ALMEIDA LIMA
FERNANDO HECTOR RIBEIRO ANDALÓ
FRANCISCO CLÁUDIO DUDA

Superintendente Executivo
RENILSON REHEM

Superintendente Executivo Adjunto
JOSÉ GILSON ANDRADE

Diretor Administrativo
HÉLIO SILVEIRA

Diretora do Centro Integrado e Sustentável de Ensino e Pesquisa
VALDENIZE TIZIANI

Diretor de Custos, Orçamento e Finanças
HORÁCIO FERNANDES

Diretora de Estratégia e Inovação
ERIKA BOMER

Diretora de Recursos Humanos
VANDERLI FRARE

Diretora Técnica
ISIS MAGALHÃES

Coordenadora do Corpo Clínico
ELISA DE CARVALHO

Núcleo de Comunicação e Mobilização
Coordenadora de Comunicação e Mobilização
ANA LUIZA WENKE

Assessor de Comunicação
CARLOS WILSON

Designer Gráfico
JUCELÍ CAVALCANTE LIMA

Diagramação e revisão: Ex-Libris Comunicação Integrada

Revisão: Gabrielle Albiero, Pedro C. De Biasi.

Diagramação: Adriana Antico, Jonathan Oliveira, Nayara Antunes, Regina Beer, Carolina Hugenneyer Brito e Ricardo Villar.

1ª edição, 2016.
Esta é uma produção para uso interno no
Hospital da Criança de Brasília, portanto,
não deve ser reproduzida.

Informações:
Hospital da Criança de Brasília José Alencar
SAIN Lote 4-B (ao lado do Hospital de Apoio)
Brasília - DF.
CEP 70.071-900

Autores:
Elisa de Carvalho
Renata BPM Seixas
Gilda Porta
Jaqueline Naves
Yanna Gadelha

Editores:
Elisa de Carvalho
Erika Bömer
Isis Quezado Magalhães
Renilson Rehem

Ficha catalográfica

Hospital da Criança de Brasília José Alencar.

Diretriz Interprofissional de Atenção à Criança e ao Adolescente
com Hepatite Autoimune/Carvalho, Elisa de. et al. Brasília: HCB, 2016.

30p.

Editores: Elisa de Carvalho, Erika Bömer, Isis Quezado Magalhães,
Renilson Rehem.

1. Hepatite autoimune. 2. Pediatria. I. Carvalho, Elisa de. II. Seixas,
Renata BPM. III. Porta, Gilda. IV. Naves, Jaqueline. V. Gadelha, Yanna. VI.
Título.

CDU: 612.2

SUMÁRIO

DIRETRIZ INTERPROFISSIONAL

1. INTRODUÇÃO	5
1.1. Objetivos	5
1.2. Equipes médicas de referência.....	5
2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	6
2.1. Critérios de inclusão.....	6
2.2. Critérios de exclusão.....	6
3. FLUXO PARA ADMISSÃO NA DIRETRIZ CLÍNICA DE HAI DO HCB...6	
4. CRITÉRIO DIAGNÓSTICO DE HAI	8
5. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO.....	9
6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA	9
6.1. Frequência das consultas.....	10
6.2. Esquema terapêutico.....	11
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	12
ANEXOS	13

1. INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença crônica, decorrente de uma reação imunológica contra antígenos do hospedeiro (no caso, os hepatócitos do paciente), o que determina lesões celulares irreversíveis. Tem maior prevalência no gênero feminino e se caracteriza por: níveis elevados das aminotransferases, da gamaglobulina e da imunoglobulina G (IgG); presença de autoanticorpos não órgão-específicos; e na histologia hepática, pela hepatite de interface, presença de plasmócitos e rosetas.¹

A hipergamaglobulinemia, presente em mais de 80% dos portadores de HAI, deve-se a um aumento policlonal de imunoglobulinas, com predomínio da fração IgG. Os autoanticorpos não órgão-específicos direcionam-se contra os antígenos intracelulares, expressam anormalidades do sistema imunológico e são representados por: anticorpos antinucleares (AAN), antimúsculo liso (AAML), antimicrosossomal fígado/rim (AAMFR), anticitosol hepático (ACH) e anticorpos contra antígeno solúvel do fígado (ASF). A presença destes autoanticorpos define o tipo de hepatite autoimune, como:

1. Tipo 1 (HAI-1) - positividade para o AAML, particularmente para anticorpo antiactina (AAA), associado ou não ao AAN.¹
2. Tipo 2 (HAI-2) - positividade para AAMFR. Raramente, pode ser encontrado o anticorpo ACH e, ocasionalmente, este pode ser o único anticorpos presente neste tipo de HAI.¹

A presença do HLA de classe II (DR3 e DR4) localizado no cromossomo 6 é considerada um fator de risco para desenvolver a HAI-1, na Europa e na América do Norte. No Brasil e na Argentina predomina o HLA-DR13 e, no Japão, o HLA DR4. A presença do HLA DR7 é um fator de risco para desenvolver a HAI-2.¹

O diagnóstico é estabelecido por um sistema de escore proposto pelo Grupo Internacional de Hepatite Autoimune, definido na Tabela 1.² O tratamento baseia-se na utilização de prednisona (ou prednisolona), em geral, associada à azatioprina (descrição no caderno de Anexos). A resposta terapêutica usualmente é satisfatória, sendo importante o diagnóstico precoce e a introdução do tratamento, para evitar a progressão da doença e a instalação de lesões irreversíveis e disfunção hepática.^{1,3,4}

1.1. Objetivos

Geral:

- Sistematizar o atendimento ao paciente portador de HAI, a fim de possibilitar o diagnóstico e a instituição de tratamento adequado, precocemente.

Específicos:

- Promover a recuperação clínica, a diminuição ou eliminação do processo inflamatório do fígado, a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida das crianças e dos adolescentes portadores de HAI, com abordagem interprofissional adequada às necessidades e particularidades de cada paciente;
- Atuar de forma integrativa e complementar à Rede de Saúde SES/DF, no que tange à pediatria terciária.

1.2. Equipes de referência

Equipe médica responsável pelo programa:

Gastroenterologia Pediátrica

Assistência complementar

Enfermagem

Nutrição

Psicologia

Serviço Social

2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

2.1. Critérios de inclusão

São elegíveis para esta Diretriz, crianças e adolescentes portadores de hepatite autoimune, com idade < 18 anos.

2.2. Critérios de exclusão

- Pacientes cujos exames complementares não confirmarem o diagnóstico de HAI.
- Pacientes acima de 18 anos de idade.

3. FLUXO PARA ADMISSÃO NA DIRETRIZ CLÍNICA DE HAI DO HCB

A avaliação inicial do paciente será realizada por médico gastroenterologista pediátrico do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB). O paciente poderá ser encaminhado por meio de:

- Encaminhamento externo: Primeira consulta externa (PCE);
Parecer especializado (PE), que configure urgência;
Consulta de egresso (após alta do HBDF ou HMIB).
- Encaminhamento interno: Parecer interno (PI);
Consulta de seguimento especial (CSe).

Na primeira consulta com o gastroenterologista pediátrico, serão realizados a anamnese, o exame físico e solicitados os exames para avaliação diagnóstica (primeira linha, conforme detalhado nos Anexos).

A segunda avaliação será realizada com intervalo máximo de 21 dias, após a primeira consulta, no Ambulatório de Hepatologia do HCB (quarta-feira pela manhã).

Os pais serão aconselhados à comunicar a equipe responsável, se no período entre a primeira e a segunda avaliações, ocorrerem sinais/sintomas de piora clínica, quando o retorno deverá ser antecipado.

Após a avaliação clínica e dos exames, serão admitidos na Diretriz Clínica de HAI do HCB, os pacientes que confirmarem o diagnóstico de hepatite autoimune. Os demais pacientes não serão incluídos nesse grupo de cuidados, permanecendo no HCB aqueles cujos diagnósticos necessitarem de tratamento especializado em nível terciário. Os demais serão contrarreferenciados para os serviços de saúde de origem (figura 1).

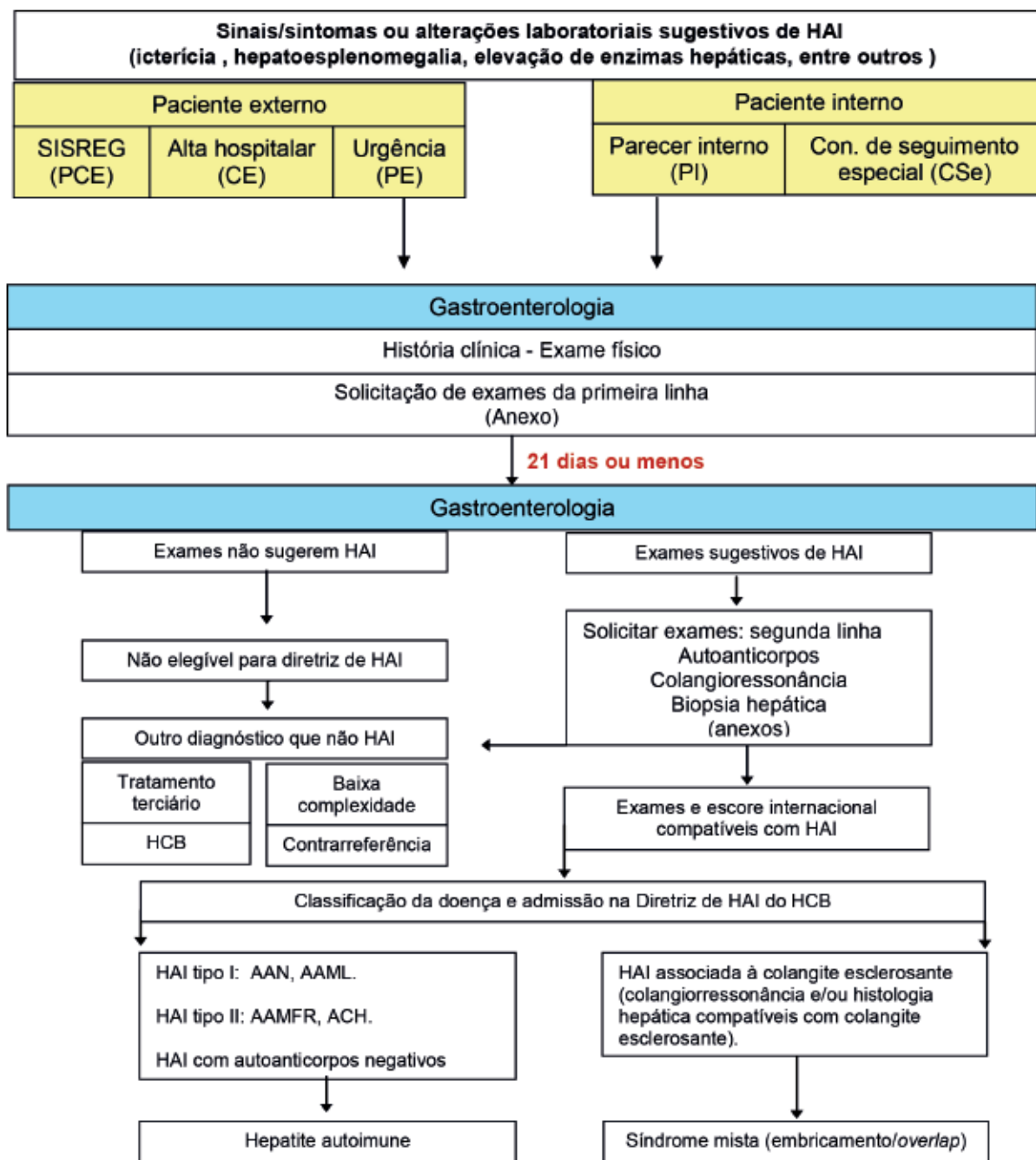


Figura 1. Fluxo para admissão na Diretriz Clínica de HAI do HCB.

4. CRITÉRIO DIAGNÓSTICO DE HAI

O diagnóstico de HAI baseia-se no sistema de escore, definido pelo Grupo Internacional de Estudo em HAI, em 1993, conforme descrito nas Tabelas 1 e 2.²

Tabela 1. Escore para o diagnóstico para HAI

Categoria	Fator	Pontos
Gênero	Feminino	+2
Relação FAL/AST ou FAL/ALT	>3	-2
	1,5 a 3	0
	< 1,5	+2
Níveis séricos de globulinas ou gamaglobulinas ou IgG, com relação ao valor de referência	>2	+3
	1,5 a 2	+2
	1 a 1,5	+1
	<1	0
AAN, AAML ou AAMFR-1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AAM	Positivo	-4
Marcadores virais (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV)	Positivo	-3
	Negativo	+3
História de uso de drogas (recente ou uso contínuo ou suspeita de uso de drogas hepatotóxicas)	Sim	-4
	Não	+1
Ingestão de álcool	<25g/dia	+2
	>60g/dia	-2
Achados histológicos	Hepatite de interface	+3
	Plasmocitose	+1
	Rosetas de hepatócitos	+1
	Nenhum dos anteriores	-5
	Alterações biliares	-3
	Outras alterações (granulomas, siderose, depósitos de cobre, sugestivas de outras etiologias).	-3
Outras doenças autoimunes	Tireoidite, colite, sinusite, outras	+2
Resposta ao tratamento	Completa	+2
	Recaídas completas	+3
Parâmetros adicionais opcionais		
Outros autoanticorpos hepáticos bem definidos	Anti- SLA/LP (anti-actina, anti LC-1, pANCA)	+2
HLA	DR3 ou DR4	+1

Tabela 2. Interpretação do escore

Diagnóstico de HAI	Pontuação
Pré-tratamento	
Diagnóstico definitivo	>15
Diagnóstico provável	10-15
Pós-tratamento	
Diagnóstico definitivo	>17
Diagnóstico provável	12-17

5. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação de risco será estabelecida com base na presença de comorbidades associadas à HAI e na função hepática, conforme definido na Tabela 3.

Tabela 3. Estratificação de risco para HAI.

Estratificação de risco	
Risco 1	HAI sem comorbidades associadas e boa função hepática
Risco 2	HAI com comorbidades associadas*
Risco 3	HAI com disfunção hepática

* Colangite esclerosante/anemia hemolítica/doença inflamatória intestinal.

6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Na admissão à Diretriz HAI, o paciente será avaliado por equipe interprofissional, que inclui o gastroenterologista, o nutricionista, o psicólogo e o assistente social. O paciente será encaminhado para outras especialidades, apenas em casos selecionados. Além das consultas com a equipe médica e com a Assistência Complementar Essencial, as ações da abordagem terapêutica incluem:

- Reuniões de grupo (bimestrais);
- Atividades lúdicas em grupo, a serem programadas nas reuniões de grupo.

No acolhimento ao programa, o paciente será informado das metas terapêuticas e das metas que ele e sua família devem atingir, como demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4. Metas terapêuticas e metas do paciente portador de hepatite autoimune

Metas terapêuticas	Aliviar os sintomas Otimizar o crescimento Melhorar a qualidade de vida Minimizar os efeitos dos fármacos Normalizar as enzimas hepáticas Negativar os autoanticorpos Diminuir a gamaglobulina e a IgG Eliminar a inflamação hepática Melhorar a função hepática (se disfunção prévia) Induzir à remissão Evitar as recidivas
Metas do paciente	Comparecer às consultas* Demonstrar adesão ao tratamento (uso das medicações) Comparecer às reuniões de grupo Contribuir nas atividades do grupo

* Em caso de falta, esta deverá ser justificada.

Conforme a estratificação do risco, a abordagem terapêutica (AT) será classificada: ATR1 (risco 1), ATR2 (risco 2) e ATR3 (risco 3). O plano terapêutico se diferencia entre os diferentes níveis de risco, tanto no que se refere à periodicidade das consultas, como em relação ao tratamento medicamentoso e cirúrgico, descritos a seguir.

6.1. Frequência das consultas

Abordagem terapêutica riscos 1 e 2

Na ATR1 e na ATR2, o paciente será avaliado pelo médico, nutricionista, psicólogo e assistente social na admissão, na semana 30 e ao término do primeiro ano de seguimento. O médico irá reavaliar o paciente, na segunda e na sexta semanas após início do tratamento; e a cada seis semanas durante os primeiros seis meses. Após essa data, o paciente inicia o tratamento de manutenção e passa a ser avaliado pelo médico a cada três meses, até completar um ano, conforme a Figura 2. As reuniões de grupo serão a cada dois meses durante o primeiro ano de tratamento. No caderno dos Anexos estão descritos a continuidade do tratamento.

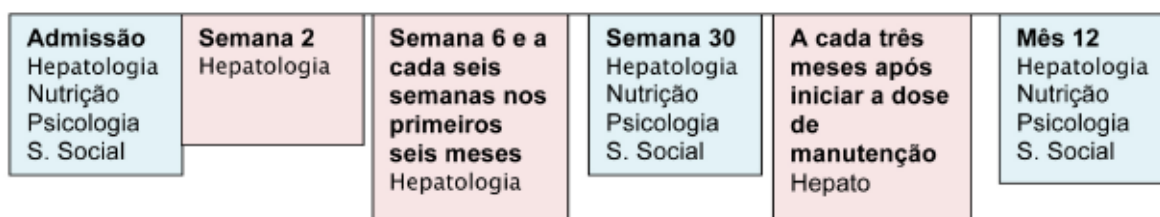


Figura 2. Abordagem terapêutica riscos 1 e 2

Abordagem terapêutica risco 3 (ATR3)

Na ATR3, o paciente será avaliado pelo médico, nutricionista, psicólogo e assistente social, conforme descrito na Figura 3. A frequência das avaliações poderá ser modificada, conforme a necessidade de cada caso.

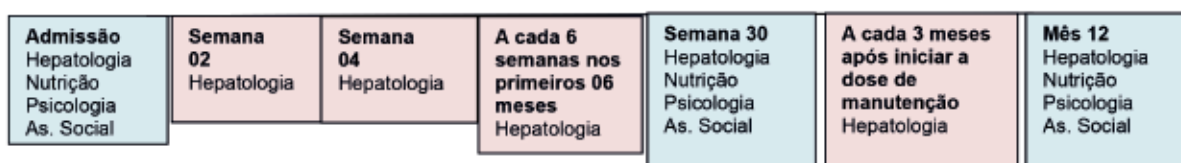


Figura 3. Abordagem terapêutica risco 3

6.2. Esquema terapêutico

O tratamento baseia-se na utilização de terapia dupla com a predinisona/prednisolona associada à azatioprina, podendo ser utilizadas outras medicações como o ácido ursodeoxicólico, o micofenolato de mofetila, a ciclosporina, o tacrolimus, conforme a Figura 4.^{3,4} As doses e o detalhamento do tratamento, encontram-se no caderno dos Anexos.

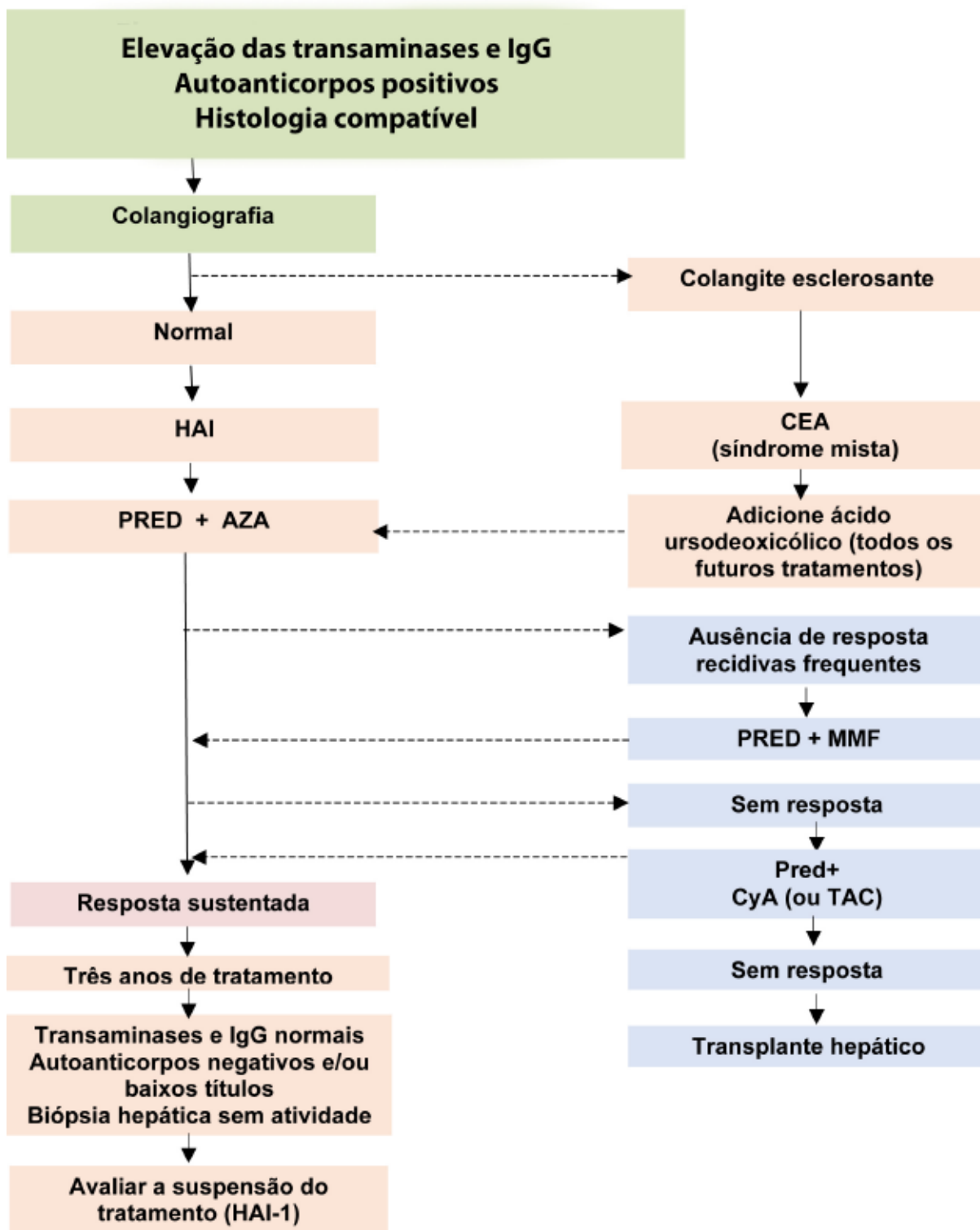


Figura 4. . Algoritmo de tratamento para os pacientes com hepatite autoimune

AZA: Azatioprina, CEA: colangite esclerosante autoimune, CyA: ciclosporina, HAI: hepatite autoimune, IgG: imunoglobulina G, MMF: micofenolato mofetil, PRED: Predinisona, TAC: tacrolimus, UDCA: ácido ursodeoxicólico, TX: transplante hepático.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LIBERAL R, VERGANI D, MIELI-VERGANI G. *Update on Autoimmune Hepatitis, Journal of Clinical and Translational Hepatology*. v.3, pgs:42-52, 2015.
2. ÀLVAREZ F, BERG PA, BIANCHINI L, BURROUGHS AK, et al. *International autoimmune hepatitis group. Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis*. J. Hepatol.v.31,pgs:929-9338,1999.
3. MIELI-VERGANI G, HELLER S, JARA P, VERGANI D, CHANG MH, FUJISAWA T, GONZÁLEZ-PERALTA RP, KELLY D, MOHAN N, SHAH U, MURRAY KF. *Autoimmune hepatitis*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2009 Aug;49(2): pgs.158-64.
4. PORTA G, VASCONCELOS JR. *Doenças Hepáticas autoimunes*. In SILVA LR, FERREIRA CT, CARVALHO E. *Hepatologia em Pediatria*. Barueri, SP: 2012. pgs. 183 -196.

DIRETRIZ INTERPROFISSIONAL
ATENÇÃO À CRIANÇA E AO ADOLESCENTE

7

ANEXOS

HEPATITE
AUTOIMUNE

1ª EDIÇÃO

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA

Autores
ELISA DE CARVALHO
RENATA BPM SEIXAS
GILDA PORTA
JAQUELINE NAVES
YANNA GADELHA

Editores
ELISA DE CARVALHO
ERIKA BÖMER
ISIS QUEZADO MAGALHÃES
RENILSON REHEM

HOSPITAL DA
CRIANÇA
DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

SUS 

SUMÁRIO

DIRETRIZ INTERPROFISSIONAL

1. DIRETRIZ DE HAI DO HCB.....	15
2. FICHA DE EVOLUÇÃO.....	16
3. HISTÓRIA CLÍNICA	17
4. EXAME FÍSICO.....	21
5. SOLICITAÇÃO DOS EXAMES COMPLEMENTARES	21
5.2. Exames de segunda linha.....	22
5.3. Exames para o seguimento do paciente.....	22
5.4. Exames anuais	23
5.5. Biópsia hepática.....	23
6. Critérios diagnósticos.....	23
7. Preparo para imunossupressão	24
7.1. Solicitação dos exames prévios à imunossupressão	24
7.2. Medicação.....	24
7.3. Vacinação.....	24
8. CONSIDERAÇÕES TERAPÉUTICAS PARA HAI.....	24
8.1. Tratamento convencional.....	25
8.1.1. Início de tratamento.....	25
8.1.2. Seguimento.....	25
8.2. Parâmetros de resposta completa.....	26
8.3. Parâmetros de resposta incompleta.....	26
8.4. Parâmetros para suspensão do tratamento na HAI-1	26
8.5. Tratamento na recaída	27
8.6. Tratamento na falha de resposta ou resposta parcial..	27
8.7. Indicação de colangio RNM ou colangiografia endoscópica.....	27
8.8. Indicação de transplante hepático.....	27
9. RECAÍDA.....	27
10. Tratamento alternativo	28
11. Conduta na gravidez	29
12. Prognóstico	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

3. HISTÓRIA CLÍNICA

Identificação

Nome:

Data do nascimento:

Idade:

Gênero:

Cor/etnia:

Naturalidade:

Procedência:

Tempo de permanência no DF:

Endereço:

Escolaridade:

Mãe (nome e idade):

Pai (nome e idade):

Informante:

Queixa principal

História da doença atual

História patológica pregressa

Doenças anteriores, internações, cirurgias e medicamentos utilizados

História patológica familiar

Constituição familiar

Mãe: (idade, estado de saúde e doenças anteriores)

Pai: (idade, estado de saúde e doenças anteriores)

Consanguinidade

Irmãos (idade, estado de saúde e doenças anteriores)

Avós/tios(as)

Familiares: avaliar o estado de saúde dos familiares (se óbito, informar a *causa mortis* e a idade ao óbito), pessoas da família com sintomas semelhantes aos apresentados pelo paciente, doenças comuns na família (neoplasias, alergias, acidente vascular encefálico, tuberculose, asma, cardiopatias, hipertensão arterial, morte súbita, transtornos mentais, hemopatias, diabetes, obesidade, entre outras)

Heredograma

História da gestação, do parto e do nascimento

Mãe: G P A

Pré-natal e condições de gestação:

Nascimento (condições de nascimento e intercorrências):

Tipo de parto:

Idade gestacional (semanas):

Apgar (1º e 5º min):

Peso (g):

Comprimento (cm):

PC (cm):

PT (cm):

PA (cm):

História neonatal

Intubação, cateterismo umbilical, icterícia, entre outros.

História do desenvolvimento neuropsicomotor

Sorriso social, sustentar cabeça, rolar na cama, sentar sozinho, engatinhar, ficar em pé com apoio e sem apoio, andar, primeiras palavras, controle dos esfíncteres (vesical e anal). Dentição (dentes e idade).

História imunológica (vacinas)

Imunizações: calendário e reações (avaliar cartão de vacinas).

História alimentar

Aleitamento materno (exclusivo/total).

Introdução da alimentação complementar (o que e quando).

Fórmulas utilizadas.

Início da proteína do leite de vaca, da soja, do glúten e do ovo.

Dieta atual (número de refeições e distribuição no dia, com recordatório alimentar).

História socioeconômica

Condições de moradia (material e número de cômodos), saneamento básico (fossa, sumidouro ou ausente), número de pessoas na habitação, quantas pessoas trabalham na família, quem é o provedor da família, renda familiar, relacionamento familiar, religião e crenças, escolaridade e formação, profissão e escolaridade dos pais.

Padrão de sono (qualitativo e quantitativo).

Contato com animais domésticos (vacinas).

Contatos com vetores ou presença em área endêmica de doenças infecciosas ou parasitárias.

Higiene dentária.

Atividade física e lazer (tipo, duração e frequência semanal).

Tempo de tela.

Comportamento (socialização, agressividade, passividade, negativismo).

Para os adolescentes, acrescentar:

Ambiente familiar.

Escola/trabalho.

Puberdade, menarca, características do ciclo e do fluxo menstrual (regularidade, frequência, duração e volume).

Sexualidade.

Coitarca.

Vida sexual (ativa ou não; orientação sexual; parceiros; cuidados contraceptivos; uso de proteção contra doenças sexualmente transmissíveis).

Tabagismo e uso de substâncias psicoativas (saúde mental).

Álcool, fumo e drogas ilícitas.

Segurança.

Revisão de sistemas

Estado geral: (alterações de peso, febre, astenia, calafrios, sudorese excessiva).

Pele e anexos: (alterações de cor, prurido, lesões, cicatrizes, nódulos, áreas de perda de sensibilidade, alterações nos cabelos, pelos e unhas, *acantose nigricans*, estrias).

Linfonodos: (dor, aumento e cadeias envolvidas).

Cabeça: (cefaleia, traumatismos, tonturas, vertigem).

Olhos: dor, diminuição ou perda da visão, vermelhidão, lacrimejamento excessivo, sensação de corpo estranho, sensação de ressecamento (xeroftalmia), turvação visual, diplopia (visão dupla), escotomas (manchas ou pontos escuros no campo visual), fotofobia (hipersensibilidade à luz), secreções oculares).

Ouvidos: otalgia, otorreia, otorragia, zumbidos, perda auditiva, vertigens.

Nariz e Cavidades paranasais: dor, rinorreia, epistaxe, obstrução nasal, prurido, espirros frequentes, dispneia, hiposmia ou anosmia do olfato.

Cavidade oral: dor de garganta, dor de dente, dor na língua, odinofagia, disfagia, xerostomia, halitose, gengivorrarias, úlceras orais, pigarros, roncos.

Pescoço (tireoide/laringe): dor, limitação de movimento, aumento da tireoide, tumorações, disfonia, afonia, tosse, dispneia.

Mamas: dor, nódulos, secreções, inflamação, alterações de volume e alterações mamilares.

Sistema respiratório: dor torácica, dor tipo pleurítica, dispneia, cianose, tosse, expectoração, hemoptise, roncos e sibilos.

Sistema cardiovascular: dor, desconforto precordial ou retroesternal, palpitação, dispneia e relação com o esforço, ortopneia, dispneia paroxística noturna, desmaios, edema, cianose, astenia, sibilos, varizes de membros inferiores, claudicação intermitente.

Sistema digestório: dor abdominal, pirose, diminuição ou aumento do apetite, disfagia, azia, empachamento ou dor pós-prandial, náuseas, vômitos, regurgitação, eructação, flatulência, hematêmese, enterorragia, hematoquezia, melena, icterícia, acolia fecal, diarreia, constipação, esteatorreia, tenesmo, prurido anal, hemorroidas, eliminação de parasitos, hérnias, alterações da forma ou do volume abdominal.

Sistema urinário: cólica renal, polaciúria, poliúria, nictúria, noctúria, oligúria, hesitação miccional, urgência miccional, disúria, estrangúria, retenção urinária, incontinência urinária, hematúria, albuminúria, piúria, edema facial, eliminação de cálculo renal, mau cheiro da urina.

Aparelho genital feminino: dismenorreia, alterações no intervalo dos ciclos (oligomenorreia, polimenorreia), na duração (hipermenorreia, hipomenorreia), aumento no fluxo menstrual (menorragia) ou ciclos irregulares (metrorragia), cólicas, corrimentos, dispareunia, diminuição da libido, prurido vulvar, lesões genitais. **Masculino:** dor nos testículos, modificação na bolsa escrotal, secreção uretral, impotência sexual, hemoespermia, diminuição da libido.

Sistema endócrino: intolerância ao calor ou ao frio, exoftalmia, polifagia, polidipsia, poliúria, hirsutismo, insônia, sonolência, aumento ou diminuição de peso, alterações menstruais, constipação, pele seca, sudorese excessiva, tremores, rouquidão, macroglossia, galactorreia.

Aparelho locomotor: artralgia, mialgia, dor óssea, lombalgia, dor cervical, fraqueza muscular, edema, calor ou rubor articular, crepitações, deformidades, rigidez, limitação de movimentos, claudicação, câimbras.

Sistema hematopoiético: astenia, tonturas, palidez, petéquias, equimoses, hematomas, gengivorragias, hematúria, icterícia.

Sistema nervoso: perda da consciência, convulsões, distúrbios do sono, parestias, paralisias, movimentos incoordenados, alterações da marcha, anestésias, disestesias, parestesias, neuralgias ou radiculalgias, tremores, cefaleia, tontura, vertigem, diminuição da memória, afasia, disartria.

Estado mental: dificuldades de atenção, orientação ou memória, alterações frequentes do humor ou afetividade, alucinações, fobias, socialização, lazer.

5. SOLICITAÇÃO DOS EXAMES COMPLEMENTARES

5.1. Exames de primeira linha

Sangue

Hemograma completo

PCR – VHS

TGO – TGP – FA – GGT – BTF - amilase

TAP (INR)

Eletroforese de proteínas

Ureia – creatinina – ácido úrico

Cálcio – fósforo – sódio – potássio – cloretos – magnésio

Glicemia - lipidograma

TSH – T4 livre

Vitamina D (25-OHD) – PTH

Ferro – ferritina – saturação da transferrina

Imunoglobulinas A, G, M, E

Sorologias para hepatites (A,B,C), CMV, EBV e outras, conforme o caso.

Fezes

Parasitológico

Sangue oculto

Imagem

Ecografia de abdome

5.2. Exames de segunda linha

- Autoanticorpos: anticorpo antimúsculo liso (AAML), anticorpo antinuclear (AAN), anticorpo antimicrosomal fígado-rim (AAMFR), anticorpo anticitosol hepático (AACH).
- Colangiorressonância magnética (nas crianças menores, avaliar necessidade).
- Cobre, ceruloplasmina, cobre urinário, alfa-1-antitripsina (para diagnóstico diferencial).
- Anti-transglutaminase.
- Avaliação oftalmológica (para diagnóstico diferencial).
- Biópsia hepática: avaliar após os resultados dos exames.

5.3. Exames para o seguimento do paciente

Hemograma completo com plaquetas

Enzimas hepáticas

Eletroforese de proteínas

Bilirrubina total e frações

Amilase

Coagulograma

IgG

Glicemia, nos dois primeiros retornos e, depois, anualmente.

5.4. Exames anuais

Densitometria óssea

Avaliação oftalmológica

Autoanticorpos

Cálcio, fósforo, vitamina D

Cálcio e fósforo urinários (amostra única ou urina de 24 horas)

Idade óssea

Glicemia, lipidograma, amilase, ureia, creatinina

T4 livre, TSH

EAS

EPF

5.5. Biópsia hepática

A biópsia hepática deve ser realizada, desde que não existam contraindicações, antes de iniciar o tratamento.

A indicação da segunda biópsia deve ser avaliada nos pacientes com HAI-1, com resposta completa, após pelo menos três anos de exames dentro da normalidade e autoanticorpos negativos ou em baixos títulos; com a finalidade de definir a suspensão de tratamento. A suspensão do tratamento deve ser evitada durante a puberdade e naqueles pacientes que já apresentavam cirrose hepática instalada na primeira biópsia. Os portadores de HAI-2 devem manter a terapia por toda a vida e, dessa forma, a segunda biópsia não está indicada com essa finalidade. Em outras situações, em casos especiais.¹

6. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico de HAI é estabelecido pelo sistema de escore, descrito no caderno do HCB. Quanto aos autoanticorpos, os títulos clinicamente significantes em pediatria são:

- AAN e AAML: > 1/40;
- AAMFR: > 1/20.

A HAI-1 (AAN e AAML) corresponde a 2/3 dos casos e aparece, geralmente, na adolescência. A HAI-2 é mais comum em crianças menores. O aumento dos níveis de IgG aparece nos dois tipos, porém, principalmente no tipo 1. A deficiência de IgA é mais comum na HAI-2. Os dois tipos de HAI estão, geralmente, associados com outras doenças autoimunes (cerca de 20%) e história familiar de autoimunidade (40%).¹

7. PREPARO PARA IMUNOSSUPRESSÃO

7.1. Solicitação dos exames prévios à imunossupressão

Radiografia do tórax

PPD

7.2. Medicação

- Albendazol ou tiabendazol
- Sugestão: albendazol (maiores de dois anos), 400mg/dia, por cinco dias.

7.3. Vacinação

Durante o tratamento imunossupressor estão contraindicadas as vacinas BCG e aquelas de vírus vivos:

- Tríplice viral;
- Pólio oral (Sabin);
- Varicela (fazer sorologia antes);
- Febre amarela;
- Antrax;
- Rotavírus.

8. CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA HAI

A HAI, habitualmente, apresenta boa resposta ao imunossupressor (80%). A instituição da terapêutica deve ser a mais rápida possível, a fim de evitar a progressão para cirrose ou a sua piora, uma vez que ela já está presente em 44% a 80% dos pacientes, no momento do diagnóstico.

Os objetivos da terapêutica são: reduzir ou eliminar a inflamação hepática, induzir a remissão ou o desaparecimento dos sintomas, com prolongamento da sobrevida do paciente. Em geral, o tratamento permite ao paciente uma boa qualidade de vida, com baixa mortalidade.²

8.1. Tratamento convencional

8.1.1. Início de tratamento

Se plaquetas > 50.000 e/ou leucócitos >3.000

- Prednisona: dose de 1,5mg a 2,0 mg/kg/dia (máximo: 60mg/dia), com diminuição gradual, a cada quatro a seis semanas (em paralelo com a queda dos níveis de ALT/AST), até atingir a dose de manutenção de 2,5mg a 5,0mg/dia.^{2,3,4}
- Azatioprina: dose 1,0mg a 2,0 mg/kg/dia (máximo de 100mg), desde o início do tratamento, em conjunto com o corticoide.^{2,3,4}
- Acrescentar a reposição do cálcio.
- Profilaxia com ranitidina (5mg/kg/dia) ou omeprazol (1mg a 2mg/kg/dia).²

Se plaquetas <50.000 e/ou leucócitos <3.000

- Prednisona.^{2,3,4}

8.1.2. Seguimento

Primeiros seis meses

- Retornos: a cada quatro a seis semanas, nos primeiros seis meses.
- Dose da prednisona

Se houver melhora acentuada do quadro clínico e diminuição de pelo menos 50% dos níveis de transaminases (ASL e/ou ALT), reduzir a prednisona a cada retorno, na seguinte sequência:²

1º retorno = diminuir 50%,

2º retorno = diminuir 20-30%.

Dose de manutenção: 2,5mg/dia (< 30kg) e 5mg/dia (> 30kg).²

- Dose da azatioprina

Deverá ser mantida na mesma dose ou poderá ser aumentada até 2,0mg/kg/dia (máximo de 100mg). Não suspender a não ser que tenha efeitos adversos. A azatioprina deve ser reduzida, se as plaquetas estiverem entre 30 e 50 mil e, suspensão, nos casos de plaquetas < 30.000 e/ou leucócitos < 2.500 e/ou neutrófilos < 1.500. Nestes casos deve, ser introduzido o micofenolato de mofetila.²

Após seis meses até um ano

- Retornos a cada três meses.

Após um ano

- Retornos a cada três a quatro meses

*Observação: a cada retorno, realizar exames clínicos e laboratoriais (listados no item 5).

8.2. Parâmetros de resposta completa

- Clínicos: desaparecimento dos sinais e dos sintomas gerais, com regressão das manifestações de hepatite.³
- Laboratório: normalização de AST, ALT, gamaglobulina e IgG, no primeiro ano do tratamento; conservados por pelo menos seis meses, durante a terapia de manutenção.³
- Biópsia hepática: ausência ou mínima atividade inflamatória, na HAI-1 (máximo A1).³
- HAI-2: parâmetros clínicos e laboratoriais, pois como o tratamento está indicado para toda a vida, não existe indicação de biópsia para a avaliação de suspensão de medicação.³

8.3. Parâmetros de resposta incompleta

- Estabilização ou melhora dos parâmetros clínicos, laboratoriais e histológicos, porém sem atingir os níveis normais.³
- Ausência de remissão após dois a três anos de tratamento.³

OBS: Toxicidade: desenvolvimento de alterações cosméticas acentuadas, osteopenia sintomática, instabilidade emocional, HAS não controlável, diabetes, citopenia progressiva ou outras.³

8.4. Parâmetros para suspensão do tratamento na HAI-1

- Sem recaída clínica e laboratorial, no mínimo por quatro anos de tratamento.
- Autoanticorpos negativos ou em baixos títulos.
- Biópsia hepática (apenas HAI-1): atividade periportal zero ou um.⁴

Esquema de suspensão:

- Retirar prednisona por seis meses, com controles laboratoriais a cada dois meses.

Se os exames estiverem completamente normais, suspender a azatioprina.

- Monitorizar mensalmente nos primeiros seis meses, posteriormente a cada três a seis meses.
- Não suspender a medicação imediatamente antes ou durante a puberdade (avaliar pelos critérios de Tanner).
- Cuidado: questiona-se a suspensão do tratamento se o paciente já tinha cirrose hepática instalada na época do diagnóstico, bem como se iniciou com hepatite fulminante.⁴

8.5. Tratamento na recaída

- Prednisona (0,5mg/kg/dia) + Aza (a dose poderá ser aumentada até 2mg/kg/dia).⁴

8.6. Tratamento na falha de resposta ou resposta parcial

- Suspender azatioprina e iniciar o micofenolato de mofetila.
- Se não funcionar o micofenolato, suspender essa medicação e introduzir ciclosporina, tacrolimus ou metotrexate.
- Associar UDCA.⁴

8.7. Indicação de colangio RNM ou colangiografia endoscópica

Para avaliação de síndrome mista:

- Se possível, em todas as crianças maiores, no início do tratamento. Nas crianças menores, em casos selecionados, pela necessidade de anestesia para realização do exame.
- Em qualquer idade, se não houver melhora das enzimas hepáticas, se a GGT permanecer elevada (três a cinco vezes o valor normal) ou aumentar, durante o tratamento.
- Se colangio alterada: ácido ursodesoxicólico (máximo 17mg/kg/dia).
- Se colangio normal, mas GGT alterada: ácido ursodesoxicólico (15mg-17mg/kg/dia).⁴

8.8. Indicação de transplante hepático

- Ausência de resposta ao tratamento, com piora do quadro clínico.
- Pacientes que descompensam (ascite, encefalopatia hepática), durante a terapia.
- Pacientes com quadro fulminante, sem resposta à pulsoterapia (metilprednisolona).⁴

9. RECAÍDA

Definição

Um ou mais dos seguintes itens: aumento dos níveis de AST e de ALT séricos, maior do que duas vezes o limite superior da normalidade; biópsia hepática com atividade inflamatória; reaparecimento dos sintomas, após resposta completa. Deve-se enfatizar que os níveis das aminotransferases e da hipergamaglobulina não necessariamente se correlacionam com os achados histológicos. O melhor parâmetro para avaliar a resposta terapêutica é o estudo histológico do fígado.⁴

Manifestações

Os primeiros sinais/sintomas da recaída, em geral, são perda de apetite, anorexia, mialgia, fadiga e/ou alteração dos testes de função hepática. A grande maioria das crianças está assintomática quando recai.⁴

Conduta

O manuseio das recaídas depende da gravidade do caso. Às vezes é necessário administrar a dose inicial da corticoterapia, mas, na maioria dos casos, basta elevar a dose do corticoide em uso, que usualmente está baixa. Associa-se à azatioprina. Os pacientes que recaem deverão receber os medicamentos por toda a vida e, na maioria, com terapia combinada.⁴

10. TRATAMENTO ALTERNATIVO

Ciclosporina A

Tempo: seis meses, seguida do corticoide e azatioprina.

Posologia: 4mg/kg/dia de 12/12 horas, aumentando a cada dois a três dias se necessário, para manter um nível em torno de 250ng/ml por três meses.

Após resposta clínica, a ciclosporina é reduzida para manter um bom nível para seguimento de três meses, antes de ser descontinuada (máximo de 200 ng/ml).⁵

Micofenolato de mofetil (MMF)

Indicado quando o tratamento padrão não tiver sido eficaz ou quando houver intolerância à azatioprina.

Posologia: 20mg/kg/dia, em duas doses, associado com o corticoide.⁵

Ácido ursodeoxicólico

Quanto houver associação com colangite esclerosante ou com GGT persistentemente elevada.

Dose: até 15mg a 17mg/kg/dia.⁵

Rituximab

É o anti-CD20 monoclonal, um anticorpo especificamente dirigido contra linfócitos B. Indicado para os pacientes com HAI refratária a outros tratamentos, contribui para diminuir o número de pacientes que irão necessitar de transplante hepático. Para a remissão da doença, provavelmente precisa de um protocolo completo de quatro doses semanais.⁶

Dose: 375mg/m², semanalmente, quatro doses.

Doses repetidas em períodos variáveis de tempo podem ser necessárias em alguns pacientes.⁶

Efeitos secundários descritos: aumento na incidência de doenças infecciosas, incluindo encefalite.⁶

11. CONDUTA NA GRAVIDEZ

Devido aos altos níveis de estrógenos durante a gravidez e à consequente mudança de resposta imune, ocorre, em geral, uma redução da atividade da doença.⁷

Como a azatioprina é considerada pela FDA uma droga classe D para gravidez, alguns autores preferem manter apenas corticosteroides durante a gravidez.⁷

Efeitos teratogênicos: linfopenia e atrofia do timo de RN de mulheres que tomam a azatioprina.⁷

Recomendação: suspender a azatioprina e manter a prednisona 15mg a 20mg/dia, até o parto.⁷

12. PROGNÓSTICO

O prognóstico é geralmente bom. A taxa de sobrevivência dos pacientes pediátricos tratados é superior a 90%, após dez anos do diagnóstico. A taxa de remissão induzida por terapia com imunossuppressores é de cerca de 80%. A falência hepática requer transplante, sendo que tal necessidade ocorre em 8,5% dos pacientes, após 8 a 14 anos de tratamento.⁴

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CUARTEROLO. M, CIOCCA. M, ÀLVAREZ. F. *Hepatitis autoimmune em niños*. Perspectivas actuales. Ach. Argent. Pediatr. v.112, n.2, pgs. 169 -175, 2014.
2. MOURA. MC, LIBERAL. R, CARDOSO. H, HORTA. AM,MACEDO. G. *Management of autoimmune hepatitis: Focus on pharmacologic treatments beyond corticosteroids*, World J. Hepatol. v. 6, n.6, pgs. 410 - 418, 2014.
3. HELLER. S, JARA. P, VERGANI. D,CHANG. MH, FUJISAWA. T, PERALTA. RPG, KELLY. D, NEELAM. M. SHAH. U, MURRAY. KF. *Autoimmune hepatitis*, J. Pediatr. Gastroenterol Nutr. v.49, n.2, pgs. 158-164, 2009.
4. PORTA. G, VASCONCELOS. J.R. *Doenças Hepáticas autoimunes*. In SILVA. LR, FERREIRA. CT, CARVALHO. E. *Hepatologia em Pediatria*. Barueri, SP: 2012. pgs. 183 -196.
5. LIBERAL. R, VERGANI. D, MIELI-VERGANI G. *Update on Autoimmune Hepatitis*, Journal of Clinical and Translational Hepatology. v.3, pgs. 42-52, 2015.
6. PAGANELLI. M., PATEY N, LEE. M, ÀLVAREZ. F. *Anti-CD20 Treatment of Giant Cell Hepatitis With Autoimmune Hemolytic Anemia*, Pediatrics. v.134, pgs. 1206 -1210, 2014.
7. LOPEZ-MENDEZ. E, AVILA-ESCOBEDO. L. *Pregnancy and portal hypertension a pathology.view of physiologic changes*, Ann. Hepatol. v.5, pgs. 219 - 223, 2006.

