



Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia

Para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune

Parte I

Apoio





Diretoria Biênio SBH

Presidente: Edison Roberto Parise

1º Vice Presidente: Cláudio G. Figueiredo Mendes

2º Vice Presidente: Deborah Maia Crespo

3º Vice Presidente: Helma Pinchemel Cotrim

Secretário Geral: Edna Strauss

Secretário Adjunto: Hugo Cheinquer

1º Tesoureiro: Isaac Altikes

2º Tesoureiro: Rodrigo Sebba Aires

Representante Junto à AMB: Edna Strauss

Comissão Título de Especialista

Francisco José Dutra Souto

André Castro Lyra

Leonardo de Lucca Schiavon

Comissão de Admissão

Fernando Wendhausen Portella

Cristiane Alves Villela Nogueira

João Luiz Pereira

Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune - Parte I

Comissão Organizadora

Antonio Eduardo Benedito Silva (SP), Eduardo Luiz Rachid Cançado (SP), Gilda Porta (SP), Paulo Lisboa Bittencourt (BA)

MÓDULO I: HEPATITE AUTOIMUNE

Coordenadores: Eduardo Luiz Rachid Cançado (SP) e Gilda Porta (SP)

Tópico I. Formas de apresentação e quadro clínico.....	5
Andreia Silva Evangelista (SP) - Médica da Equipe de Transplante hepático do Hospital Israelita Albert Einstein.	
Tópico II. Critérios diagnósticos.....	6
Elze Maria Gomes de Oliveira (SP) - Médica Gastroenterologista - Universidade Federal de São Paulo-Unifesp.	
Tópico III. Manejo inicial no adulto e abordagem do paciente sem resposta terapêutica.....	8
Eduardo Luiz Rachid Cançado (SP) - Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. Débora Raquel Benedita Terrabuio (SP) - Médica do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.	
Tópico IV. Considerações do tratamento da HAI em crianças.....	11
Gilda Porta (SP) - Responsável pela Unidade de Hepatologia do Instituto da Criança HC-FMUSP. Médica do Grupo de Transplante Hepático do Hospital Sírio Libanês e H. A C Camargo.	

MÓDULO II: COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

Coordenadores: Antônio Eduardo Benedito Silva (SP) e Gilda Porta (SP)

Tópico I: Formas de apresentação, quadro clínico e critérios diagnósticos	14
Luciana Costa Faria (MG) - Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Antônio Eduardo Benedito Silva (SP) - Professor Associado de Gastroenterologia da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP.	
Tópico II. Tratamento farmacológico da CEP.....	15
Roberto José de Carvalho Filho (SP) - Setor de Hepatites, Disciplina de Gastroenterologia- UNIFESP.	
Tópico III. Tratamento endoscópico da CEP.....	16
Dalton Marques Chaves (SP) - Médico Assistente do Serviço de Endoscopia da HC da FMUSP. Gustavo Oliveira Luz (SP) - Médico do HC da FMUSP.	
Tópico IV. Peculiaridades no diagnóstico e tratamento da CEP na infância	17
Irene Kazue Miura (SP) - Médica do Grupo de Hepatologia e Transplante Hepático do Hospital AC Camargo. Médica Assistente da Unidade de Hepatologia do Instituto da Criança- HC da FMUSP.	

Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune - Parte I

INTRODUÇÃO

A Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) promoveu na cidade de São Paulo, em 18 de outubro de 2014, a I Reunião sobre Doenças Colestáticas e Autoimunes do Fígado com o intuito de promover uma ampla discussão sobre os principais avanços recentes no diagnóstico e no tratamento dessas enfermidades, visando elaborar um documento com diretrizes que possam nortear o manejo dos pacientes com hepatite autoimune, colangite esclerosante primária e cirrose biliar primária. Em função do sistema adotado, foi escolhido pela atual diretoria da SBH um comitê organizador composto por quatro sócios-titulares com linha de pesquisa e/ou publicações na área, os quais elencaram os principais temas a serem debatidos em seis módulos divididos em duas publicações; Parte I e Parte II: 1) Hepatite Autoimune; 2) Colangite Esclerosante Primária; 3) Cirrose Biliar Primária; 4) Síndromes de Sobreposição; 5) Manifestações da Colestase; 6) Situações Especiais. Cada módulo foi dividido em no mínimo três e no máximo seis tópicos. Cada tópico foi elaborado por um relator escolhido pelos coordenadores de cada módulo, tendo ficado o relator responsável por: revisão sistemática de literatura do seu tópico, respondendo aos questionamentos previamente levantados por seus respectivos coordenadores; elaboração de um resumo em inglês e em português da evidência disponível; elaboração da proposta de recomendações para incorporação na diretriz de seu tópico; apresentação oral de seu tópico em 15 minutos no dia 18 de outubro de 2014; revisão do documento final após o evento; e as sugestões dos associados da SBH enviadas por meio da *homepage*. Já o coordenador teve como incumbência: a elaboração dos principais questionamentos a serem abordados em cada um dos tópicos; a revisão dos resumos e das propostas de recomendações de seus respectivos tópicos; a adequação das recomendações à realidade nacional; a elaboração de um documento final conciso referente ao seu módulo, seguido da elaboração das diretrizes e revisão final de todos os módulos após o evento, incorporando as sugestões.

A diretoria da SBH também escolheu 12 sócios titulares de notório saber que não participaram da elaboração do documento final para a discussão presencial das diretrizes apresentadas durante o evento, levando em consideração a evidência apresentada e a possibilidade de sua implementação diante da realidade nacional, além da moderação dos temas apresentados.

A comissão organizadora, em conjunto com a diretoria da SBH, ficou responsável pela viabilização do evento e pela publicação da diretriz em inglês, em periódico indexado, e em português, em fascículo suplementar.

A coordenação da reunião ficou a cargo dos doutores Paulo L. Bitencourt (BA), Eduardo Luiz Rachid Cançado (SP), Gilda Porta (SP) e Antônio Eduardo Benedito Silva (SP). Os debatedores de notório saber escolhidos pela diretoria da SBH foram Fernando Wendhausen Portella (RJ), Renata de Mello Perez (RJ), Angelo Alves de Mattos (RS), Tiago Sevá-Pereira (SP), Henrique Sérgio Moraes Coelho (RJ), Maria Lúcia Gomes Ferraz (SP), Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto (PE), Janaína Luz Narciso Schiavon (SC), Helma Pinchemel Cotrim (BA) e Alberto Queiroz Farias (SP). Os nomes dos coordenadores e relatores estão descritos abaixo dos seus respectivos módulos e tópicos.

O sistema de graduação das recomendações adotado foi adaptado de *American College of Cardiology and the American Heart Association* (ACC/AHA), sendo empregado de acordo com classificação abaixo:^{1,2}

Classe I: situações para as quais existem evidências e/ou consenso que uma avaliação diagnóstica, procedimento ou tratamento sejam benéficos, úteis e efetivos.

Classe II: situações para as quais existem evidências conflitantes e/ou divergências de opinião sobre a utilidade e/ou a eficácia de uma avaliação diagnóstica, procedimento ou tratamento. Classe II a: o peso da evidência e/ou da opinião é favorável a sua utilidade e/ou eficácia. Classe II b: a utilidade e/ou a eficácia é pouco sustentada pelas evidências e/ou opiniões.

Classe III: situações nas quais existe evidência e/ou consenso que uma avaliação diagnóstica, procedimento e/ou tratamento não sejam úteis, efetivos ou mesmo deletérios em alguns casos.

Agradecemos a Zambon que participou dessa iniciativa com o comprometimento de levar à classe médica a melhor mensagem técnico-científica, com a realização da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Methodology Manual for ACC/AHA Guideline Writing Committees: Methodologies and Policies from the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. Bethesda, MD; Dallas, TX, EUA: American College of Cardiology Foundation e American Heart Association. Abr 2006. Acesso em 2015 maio 6. Disponível em http://cardio.nl/ACS/ACCAHAMethodology_Manual_for_ACC_AHA.pdf.
2. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003;139(6):493-8.

MÓDULO 1: HEPATITE AUTOIMUNE

Coordenadores: Eduardo Luiz Rachid Cançado (SP)
Gilda Porta (SP)

Tópico I. Formas de apresentação e quadro clínico

Andreia Silva Evangelista (SP)

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença hepática crônica caracterizada por hepatite de interface associada com hipergamaglobulinemia e reatividade para autoanticorpos, sendo, na maioria dos casos, responsiva à terapia com corticoides e imunossupressores.

Tipicamente, em 50% dos casos, a doença pode se apresentar de maneira insidiosa, com fase prodrômica que perdura por semanas ou meses, caracterizada por sintomas inespecíficos como astenia, náuseas, anorexia, desconforto no abdome superior, artralgia, mialgia, *rash* cutâneo e oligomenorreia. Metade dos pacientes com essa forma de apresentação insidiosa pode apresentar icterícia e, em um terço dos casos, pode haver sinais clínicos de cirrose hepática na apresentação inicial, com ascite, hepatomegalia, esplenomegalia e até mesmo encefalopatia. Em cerca de 30% dos casos, especialmente em meninas jovens, a apresentação se dá de forma aguda, que mimetiza os quadros de hepatite aguda viral. Dessa maneira, o paciente apresenta icterícia, colúria, acolia fecal e eventualmente prurido, porém não apresenta tanto mal-estar geral como aqueles que se apresentam de forma insidiosa. O paciente pode estar assintomático de 15% a 20% dos casos, sendo detectadas alterações em exames laboratoriais realizados para outros fins, como rastreamento clínico e avaliação de doenças autoimunes concomitantes, como diabetes do tipo 1 e doença tireoidiana ou artrite reumatoide.^{1,2}

Em estudo comparativo com 115 indivíduos brasileiros e 161 pacientes norte-americanos, todos portadores de HAI do tipo 1 (HAI-1), cujos marcadores são o anticorpo antimúsculo liso [AAML] e o anticorpo antinúcleo [AAN]], observou-se que os pacientes brasileiros eram mais jovens que os norte-americanos ao início do quadro clínico e exibiam alterações laboratoriais sugestivas de doença mais grave e níveis mais elevados de gamaglobulinas. Além disso, observou-se também que esses pacientes apresentavam maior frequência de HLA-DR13, quando comparados aos norte-americanos, em que foi notada maior frequência de HLA-DR13.³

Em estudo de casuística de 268 pacientes com HAI que avaliou a experiência de 20 anos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo⁴, a forma de apresentação mais comum da HAI foi a aguda (56%). Em 25% da casuística, sinais de hepatopatia crônica estavam presentes inicialmente, e 10% eram assintomáticos. Essas diferenças nas formas de apresentação certamente têm explicações regionais, porém deve contribuir a maneira como foi analisado o conjunto manifestações clínicas-exames complementares, uma vez que, ao analisar o exame anatomopatológico do fígado, fibrose avançada (F3 ou F4) é encontrada em mais da metade dos pacientes. À diferença do que ocorre em adultos, em crianças a doença caracteriza-se por início agudo, com menor período prodrômico e

maior incidência de cirrose hepática na apresentação (60%-80%).⁵ Na análise de pacientes brasileiros com HAI-1, a comparação entre grupos divididos por idade (maiores de 18 anos vs. menores de 18 anos), verificou-se que crianças e adolescentes apresentaram maior frequência de forma aguda, presença mais frequente de AAML, menor frequência de doenças autoimunes concomitantes e maior frequência de HLA-DR13. Aqueles com idade maior que 18 anos apresentavam características clínicas semelhantes aos pacientes norte-americanos quanto à frequência de doenças autoimunes extra-hepáticas e ao perfil de AAN e AAML.³ Em crianças, é frequente a concomitância de achados colangiográficos compatíveis com colangite esclerosante, sendo esses quadros conhecidos como colangite esclerosante autoimune.⁶ Essa forma certamente existe em adultos, contudo não está definido tratar-se de entidade diferente da HAI ou se faz parte do espectro de uma mesma doença.

A frequência de pacientes que apresentam forma grave ou fulminante variou de 2% a 16% em diferentes populações, como em britânicos, turcos, norte-americanos, africanos e japoneses. Essas frequências podem estar subestimadas, uma vez que os pacientes com formas agudas graves podem ser erroneamente classificados como criptogênicos, devido a apresentarem fenótipo incompleto ou não clássico. A frequência de insuficiência hepática aguda grave em pacientes com diagnóstico incerto varia de 16% a 47%, podendo chegar a 57% no Japão.⁷

De 30% a 50% dos pacientes com HAI têm pelo menos uma doença autoimune extra-hepática. As mais comuns são a doença tireoidiana (tireoidite de Hashimoto ou doença de Graves) e artrite reumatoide. Outras doenças autoimunes concomitantes são o diabetes do tipo 1, síndrome de Sjögren, polimiosite, deficiência de IgA, trombocitopenia idiopática, urticária, vitiligo, doença de Addison, doença inflamatória intestinal e doença celíaca.^{1,2} No Brasil, as manifestações extra-hepáticas mais comuns foram poliartrite soronegativa seguida da artrite reumatoide nos pacientes com HAI-1 e tireoidite foi a mais comum nos pacientes com HAI do tipo 2 (HAI-2, cujos marcadores são os anticorpos antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 [anti-LKM1] e anticitosol hepático do tipo 1 [anti-CH1]).⁸ Na casuística de 268 pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a tireoidite foi a doença autoimune associada mais comum, seguida da artrite reumatoide.⁴ Nas crianças, a frequência das manifestações extra-hepáticas tende a ser menor quando comparada à de adultos, no entanto não difere com relação à natureza dessas manifestações.³

RECOMENDAÇÕES

1. A HAI tem como forma de apresentação mais comum a hepatopatia crônica, descompensada ou não, agudizada. Outras formas frequentes são hepatopatia crônica descompensada ou não ou manifestações gerais inespecíficas. Apresentações como hepatite aguda confirmada por biópsia hepática, as formas assintomáticas e a insuficiência hepática aguda grave são menos frequentes (classe II a).
2. A doença tem predomínio em mulheres (4:1), em todas as faixas etárias, mas preferencialmente na faixa de 5 a 25 anos de idade (classe II a).
3. A associação com doenças autoimunes ocorre com frequência e as da tireoide são as mais prevalentes (classe I).

Tópico II. Critérios diagnósticos

Elze Maria Gomes de Oliveira (SP)

O diagnóstico de HAI é baseado em características clínicas, bioquímicas, histológicas e sorológicas e requer a exclusão de outras causas de doença hepática, como hepatites virais, hemocromatose, deficiência de alfa-1 antitripsina, lesões induzidas por drogas, doença de Wilson, doença hepática gordurosa não alcoólica e alcoólica.^{9,10}

Os níveis de aminotransferases em fase de atividade podem estar bastante elevados, isto é, mais de 10 vezes o limite superior ao da normalidade (LSN); os da fosfatase alcalina em geral são menos de três vezes o LSN enquanto os da gamaglutamil transpeptidase são bastante variados. Os da fosfatase alcalina em geral são menos de três vezes o LSN, enquanto os da gamaglutamil transpeptidase são bastante variados. A hipergamaglobulinemia é uma característica da doença, geralmente policlonal, mas com predomínio da fração IgG.^{10,11}

A determinação dos autoanticorpos é muito importante para o diagnóstico e caracterização das doenças autoimunes do fígado. Na maioria das vezes, os autoanticorpos não são órgão-específicos e sua expressão pode variar durante o curso da doença, podendo ainda estar presente em outras doenças hepáticas, infecciosas e reumatólicas, ou mesmo ausentes em 10% dos casos.^{9,12} Autoanticorpos AAN, AAML e anti-LKM1 constituem os marcadores clássicos para diagnóstico e classificação da HAI. A técnica apropriada para detectá-los é a imunofluorescência indireta (IFI). O substrato antigênico utilizado são cortes não fixados de rim, fígado e estômago de roedores.¹³ O título de autoanticorpos em adultos não se correlaciona com gravidade da doença, evolução clínica e resposta ao tratamento. Na população pediátrica (menores de 18 anos), são marcadores úteis de atividade de doença e podem ser utilizados para monitorar a resposta ao tratamento.^{1,14} Pelos critérios internacionais, títulos de autoanticorpos a partir de 1:40 têm valor diagnóstico em adultos, enquanto em crianças títulos de 1:20 para AAN e AAML e 1:10 para anti-LKM1 são relevantes.¹⁵ Os padrões de AAN mais frequentes na HAI são o homogêneo e o pontilhado fino.^{9,11,13,16} Outros padrões como o nucleolar, centromérico, o de pontos nucleares isolados e o envelope nuclear não podem ser considerados como marcadores da HAI.

O AAML caracteriza, isoladamente ou em associação ao AAN, a HAI tipo 1 (HAI-1) e pode negatizar com o tratamento.¹⁴ É classificado de acordo com o padrão de imunofluorescência: vaso (AAML-V), glomérulo (AAML-G, vasos e glomérulos) e túbulo (AAML-T). Os padrões AAML-G e principalmente o AAML-T são os mais relacionados com a HAI, enquanto o padrão AAML-V é encontrado com frequência em hepatites virais.¹⁷ A especificidade para antígenos presentes nos microfilamentos (actina filamentosa, polimerizada) é uma marca do AAML da HAI, mas não é patognomônica.¹⁸ A falta de padronização de técnicas que não a IFI limita seu uso na prática clínica.^{11,13} A faixa de idade dos portadores de HAI com esses marcadores é variável, mas geralmente os que têm reatividade para o AAML são mais jovens do que os que têm reatividade para o AAN. Aqueles com AAML com especificidade para antígenos dos microfilamentos têm como marcadores genéticos de suscetibilidade o HLA-DR13 e o DR3 em países sul-americanos e DR3 e DR4 em países do oeste europeu e nos Estados Unidos.

O anticorpo anti-LKM1 caracteriza a HAI tipo 2 (HAI-2).^{19,20} Reage com grande especificidade contra o citocromo CYP2D6, reconhecido como seu autoantígeno-alvo. Pode estar presente em 5% dos pacientes com hepatite C.²¹ Portadores de HAI-2 são mais jovens que os de HAI-1, têm níveis menores de gamaglobulinas e têm como HLA de maior suscetibilidade o DR7 e o DQ2.^{22,23} Podem apresentar formas mais graves de apresentação como a insuficiência hepática aguda grave.

Outros autoanticorpos podem ser úteis para caracterizar pacientes que não possuem os anticorpos convencionais. O anticorpo anti-antígeno hepático solúvel/fígado-pâncreas (anti-SLA/LP), cujo antígeno alvo é a fosfoserina [Sep]-tRNA: selenocisteína (Sec)-tRNA sintase. O anti-SLA/LP (anti-SepSecS) é marcador altamente específico da HAI, porém com sensibilidade limitada.²⁴⁻²⁷ É detectado mais frequentemente em associação ao AAN (alta associação com o anti-Ro 52) e ao AAML, contudo pode estar reativo isoladamente e sua presença está associada à maior chance de recaída após suspensão do tratamento e com o antígeno HLA-DR3, sendo descrito por alguns autores como marcador de formas graves de HAI.^{26,27} O anticitosol hepático tipo 1 (anti-LC1) é o segundo marcador da HAI-2 e é detectado em 24% a 32% dos pacientes com anti-LKM1 e raramente de forma isolada. Ocorre principalmente em pacientes jovens com inflamação hepática mais grave e rápida progressão para cirrose.^{28,29} O anticorpo anticitoplasma de neutrófilo, padrão perinuclear atípico (p-ANCA), e o anticorpo antirreceptor de asialoglicoproteína são pouco utilizados na prática clínica pela menor especificidade como marcadores diagnósticos da doença.^{27,30}

Para melhor definir o diagnóstico da doença, o grupo internacional de HAI (GIHA) estabeleceu sistema de escore diagnóstico que permitiu caracterizar a HAI como provável ou definitiva (tabela 1).¹⁰ Em 2008 foi proposto um sistema de escore simplificado, de fácil aplicabilidade clínica, com apenas quatro variáveis independentes: reatividade de autoanticorpos, níveis de IgG, histologia e ausência de marcadores virais (tabela 2).³¹ Os dois critérios têm alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de HAI, com maior sensibilidade descrita para os critérios originais. Cada um pode ter valor em determinadas situações clínicas, demonstrando papéis complementares. Os critérios originais têm maior valor diagnóstico em pacientes com características atípicas de HAI, especialmente em pacientes com cirrose criptogênica ou hepatite crônica com autoanticorpos negativos. Os critérios simplificados ajudam a excluir o diagnóstico de HAI em pacientes com doença hepática crônica de etiologia distinta, que têm uma doença autoimune associada.³² Contudo, não pontuam a resposta terapêutica favorável nem a recidiva após a suspensão do tratamento. Da mesma forma não há pontuação negativa para a presença de características de outras doenças hepáticas.

A biópsia hepática deve ser realizada, sempre que possível, para estabelecer o diagnóstico, orientar a decisão do tratamento, afastar outra etiologia, além de fornecer informação prognóstica, pois de 30% a 50% dos pacientes têm cirrose na apresentação.^{9,10} A hepatite de interface, o infiltrado inflamatório rico em plasmócitos e as rosetas hepatocitárias são achados típicos, mas não são patognomônicos de HAI. Inflamação lobular, necrose em ponte e necrose multiacinar podem estar presentes. Os granulomas raramente ocorrem e os ductos biliares são geralmente poupados. A biópsia hepática é requisito para diagnóstico de HAI e oportunidade para graduar a intensidade da fibrose e da inflamação na apresentação. Testes não invasivos de fibrose poderiam ser

Tabela 1. Sistema de escore para o diagnóstico de HAI, 1993, 1999.

Parâmetros	
Sexo feminino	+2
Fosfatase Alcalina: AST/ALT (número de x acima do normal)	
< 1,5	+2
1,5-3,0	0
> 3,0	-2
Globulinas, Gamaglobulinas ou IgG (número de x acima o normal)	
>2,0	+3
1,5-2,0	+2
1,0-1,5	+1
<1,0	0
Auto-anticorpos (títulos pela IFI, em cortes de ratos)	
Adultos: AAN, AAML, anti-LKM1	
>1/80	+3
1/80	+2
1/40	+1
<1/40	0
Crianças: AAN, AAML, anti-LKM1	
AAN, AAML, anti-LKM1 >1/20	+3
AAN, anti-LKM1: 1/10-1/20	+2
AAML 1/20	+2
AAML 1/10	+1
Marcadores virais	
AntiVHA IgM, AgHBs ou antiHBc IgM positivo	-3
AntiVHC e RNA do VHC positivos	-3
AntiVHA IgM, AgHBs, antiHBc IgM ou antiVHC negativos	+3
História de uso recente de drogas hepatotóxicas positiva/negativa	-4/ +1
Consumo alcoólico: < 25g/dia	+2
>60g/dia	-2
Outra doença auto-imune no paciente ou em familiar de primeiro grau	+2
Histologia: Hepatite de Interface	+3
Rosetas	+1
Infiltrado inflamatório acentuado e predominantemente de plasmócitos	+1
Nenhuma das alterações acima	-5
Alterações biliares sugestivas de CBP e CEP	-3
Outra alteração sugestiva de outra etiologia	-3
Auto-anticorpos auxiliares em pacientes com ANA, SMA ou anti-LKM1 negativos:	
Anti-SLA/anti-LP, anti-LC1, antiproteína específica hepática, anti-receptor de asialoglicoproteína, antiantígeno de membrana plasmática de hepatócito humano ou antifração glicosfingolípida da membrana plasmática de hepatócito: positivo/negativo	+2/0
HLA-DR13 ou DR3 para HAI-1 e HLA-DR7 e DR3 para HAI-2 (adaptados para o Brasil) – em caso de autoanticorpos negativos	+1
Resposta Terapêutica	
Completa	+2
Recidiva durante ou depois da retirada do tratamento após resposta completa Inicial	+3
Diagnóstico definitivo: antes do tratamento	>15
Após o tratamento	>17
Diagnóstico provável: antes do tratamento	10-15
Após o tratamento	12-17

Tabela 2. Escore simplificado para diagnóstico de HAI, 2008.

Parâmetros	Resultados	Escore
ANA ou SMA	1/40	+1
ou ANA ou SMA	1/80	+2
ou anti-LKM1	≥ 1/40	+2
ou anti-SLA	Positivo	+2
IgG	Acima de 1x VN	+1
	>1,1 xVN	+2
Histologia	Compatível	+1
	Típica	+2
Vírus	Negativos	+2
Diagnóstico definitivo		≥7
Diagnóstico provável		6

aplicados no momento do diagnóstico ou para avaliar a eficácia do tratamento na prevenção ou na reversão da fibrose, porém na HAI testes que avaliam inflamação são mais importantes do que os que avaliam a fibrose. Esses métodos foram pouco estudados na HAI, e seu papel no diagnóstico e no acompanhamento dessa doença é incerto, em decorrência da intensa atividade inflamatória, o que limita o seu uso na prática clínica diária.

A HAI pode ter um início agudo, mimetizando hepatite viral aguda ou tóxica, ou ainda ter apresentação fulminante. Pacientes com essas formas de apresentação, sobretudo a fulminante, podem ter títulos baixos ou ausentes de autoanticorpos, níveis normais de IgG, além de histologia atípica, com necrose centrolobular em zona 3, presença de perivulite central (infiltrado inflamatório com linfócitos e/ou plasmócitos em torno das veias centrais), infiltrado de plasmócitos, necrose hepática maciça ou submaciça, além de agregados linfóides.^{7,33,34}

Os sistemas de escore diagnóstico podem auxiliar o diagnóstico em casos difíceis, mas deve-se ter em mente que eles foram elaborados para diagnóstico de formas clássicas da doença. Teste terapêutico com corticosteroides por período curto (≤ duas semanas) pode ser aplicado para melhor caracterização desses pacientes.

RECOMENDAÇÕES

1. O diagnóstico de HAI deve ser feito em paciente que apresente níveis elevados de aminotransferases e de gamaglobulinas, com reatividade para um dos autoanticorpos específicos para a doença (anticorpo antimúsculo liso, antimicrosomal de fígado e rim tipo 1, anticitosol hepático tipo 1 ou antiantígeno hepático solúvel), com alterações histológicas características [classe I].
2. Outras etiologias para a doença hepática, como hepatites virais, hemocromatose, deficiência de alfa-1 antitripsina, lesões induzidas por drogas, doença de Wilson, doença hepática gordurosa não alcoólica e alcoólica, devem ser afastadas [classe I].
3. Os dois sistemas de escore disponíveis são úteis para diagnosticar formas clássicas da doença. Os casos menos típicos são mais bem avaliados pelos critérios diagnósticos expandidos de 1999 [classe II a].
4. Biópsia hepática é importante para diagnóstico e avaliação prognóstica, devendo ser realizada sempre que possível. Contudo pode-se diagnosticar as formas clássicas da HAI sem realizá-la [classe II a].
5. A pesquisa dos autoanticorpos deve ser realizada em cortes de estômago, fígado de rata e roedores, utilizando a imunofluorescência indireta, reservando a técnica de ELISA para anticorpos que não são pesquisados pela primeira técnica [classe I].
6. O anticorpo antinúcleo deve ser considerado marcador da

hepatite autoimune quando estiver presente nos padrões homogêneo e pontilhado, enquanto o anticorpo antímúsculo liso deve ser considerado nos padrões antímúsculo liso tubular e glomerular [classe II b].

Tópico III. Manejo inicial no adulto e abordagem do paciente sem resposta terapêutica

Eduardo Luiz Rachid Cançado (SP)

Débora Raquel Benedita Terrabuio (SP)

O tratamento inicial da HAI deve ser feito com duas classes de drogas, corticosteroide associado a um imunossupressor. No caso do corticosteroide usa-se a prednisona ou a prednisolona indiferentemente. Teoricamente a prednisolona poderia ter alguma superioridade à prednisona, pois esta teria de ser metabolizada na primeira para ter efeito terapêutico. Contudo, essa superioridade não foi demonstrada na prática. O imunossupressor a ser administrado, desde os trabalhos originais da década de 1970, tem sido a azatioprina. No tratamento combinado a dose inicial da prednisona é de 30 mg/dia e da azatioprina de 50 mg/dia. Embora as diretrizes da *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* proponham a redução semanal da dose do corticosteroide, a redução em nosso meio é feita mais lentamente, geralmente de forma mensal.⁹ Se houver diminuição importante dos níveis das aminotransferases ao fim do primeiro mês, reduz-se a dose do corticosteroide de 30 mg para 20 mg e mantém-se a dose da azatioprina em 50 mg/dia. Após o segundo mês de tratamento avalia-se novamente a redução da dose de prednisona/prednisolona para 15 mg/dia. A partir do momento em que os níveis das aminotransferases deixarem de cair ou mesmo voltarem a se elevar, ou para que se mantenham normais há necessidade de doses mais altas de corticosteroides, a dose de azatioprina deve ser elevada. Em geral, ao final do sexto mês de tratamento espera-se que as doses de manutenção devam ser de 10 mg de prednisona/prednisolona e de 75 mg a 100 mg de azatioprina, mas esses valores são muito variáveis, a depender dos níveis de aminotransferases, estadiamento da doença e tolerância aos medicamentos. Considera-se aceitável para manter as enzimas normais valores de até 15 mg/dia e 150 mg/dia (2 mg/kg/dia) de prednisona e de azatioprina, respectivamente, no tratamento combinado.³⁵

No caso do tratamento em monoterapia, o que raramente é realizado, inicia-se com 60 mg/dia de prednisona/prednisolona, com redução após 15 dias para 40 mg/dia e, ao final do primeiro mês, para 30 mg/dia. Ao final do segundo mês deve-se reduzir a dose para 20 mg/dia e, provavelmente, deve ser essa a dose de manutenção. Caso as enzimas continuem normais, pode-se tentar dose menor, como de 10 a 15 mg/dia, mas geralmente essa dose é insuficiente para levar à remissão histológica.

O uso da budesonida, corticoide de primeira passagem pelo fígado, é atrativo em razão de reduzir os efeitos colaterais desta classe de drogas. Em estudo-piloto da *Mayo Clinic*, a utilização dessa medicação não se associou à resultados satisfatórios.³⁶ Por outro lado, a associação de azatioprina e budesonida, em estudo multicêntrico e randomizado, apresentou resultados terapêuticos superiores, e menos efeitos colaterais que os da associação de azatioprina e prednisolona, em pacientes virgens de tratamento e não cirróticos.³⁷ Nesse estudo, a dose da prednisolona foi reduzida semanalmente, como proposto pelas diretrizes da AASLD, enquanto a dose de 6

mg a 9 mg de budesonida foi mantida por período muito prolongado. A budesonida está contraindicada em pacientes cirróticos pelos altos níveis séricos da droga associados à diminuição do seu metabolismo hepático e em pacientes com hipertensão portal em razão da maior incidência de trombose de veia porta. Ela deve ser evitada também em pacientes com manifestações (doenças) autoimunes extra-hepáticas que melhoram com o corticoide. Como se trata de medicação muito mais cara que a prednisona/prednisolona, não se justifica a troca de corticoide baseando-se nesse estudo que obteve níveis surpreendentemente baixos (60% no grupo budesonida vs. 39% no grupo prednisolona) de resposta terapêutica e com viés desfavorável ao grupo prednisona em vários parâmetros, embora os pacientes tenham sido randomizados.

A mensuração dos níveis dos metabólitos da azatioprina pode ser de valor em determinadas situações clínicas, pois as informações obtidas pela dosagem dos metabólitos favorecem o melhor controle do paciente. Além de melhor adequar a dose do imunossupressor, identifica a má aderência dos pacientes ao tratamento. Como usualmente não existe disponibilidade desta metodologia, a dosagem de metabólitos acaba tendo papel secundário no manejo da HAI. Se o paciente obtiver fácil controle terapêutico com doses habituais de azatioprina, 50 mg a 100 mg/dia, também essa mensuração deixa de ter importância prática. No entanto, nos pacientes com controle bioquímico difícil, que requeiram doses mais elevadas da azatioprina, a dosagem dos metabólitos torna-se ferramenta muito útil para definir os próximos passos no tratamento. Dois metabólitos são usualmente mensurados na prática clínica: a 6-tioguanina e a 6-metilmercaptapurina. A 6-tioguanina é o metabólito responsável pelo efeito terapêutico e também pela mielossupressão. Valores considerados terapêuticos, com efeito mielossupressor baixo, estão na faixa de 235 pmol/8 a 450 pmol/8 x 10⁹ hemácias, enquanto valores hepatotóxicos da 6-metilmercaptapurina encontram-se acima de 5.700 pmol/8 x 10⁹ hemácias.³⁸ Se o paciente estiver em controle clínico adequado, com níveis dentro da normalidade das aminotransferases e sem efeitos colaterais, não se deve modificar a terapêutica em razão dos valores encontrados para esses metabólitos. No entanto, se não houver resposta adequada, o aumento progressivo da imunossupressão pode incorrer em erros facilmente evitáveis com a dosagem dos metabólitos. Se os níveis de 6-tioguanina ou de 6-metilmercaptapurina estiverem muito elevados, continuar a aumentar a dose da azatioprina pode levar à maior mielossupressão ou à hepatotoxicidade, respectivamente. Diferentemente, se os níveis de 6-tioguanina não estiverem adequados e os de 6-metilmercaptapurina estiverem elevados, a melhor conduta seria administrar alopurinol na dose de 100 mg/dia e reduzir a dose da azatioprina para de 25% a 50% da dose que estava sendo administrada.³⁹ Essa manobra desvia o metabolismo da azatioprina para o metabólito 6-tioguanina enquanto os níveis de 6-metilmercaptapurina são reduzidos para faixa adequada não hepatotóxica. Algumas considerações devem ser feitas ao medir os níveis dos metabólitos da azatioprina. Esses valores de referência foram obtidos a partir de estudos de tratamento da doença inflamatória intestinal, não se sabendo se podem ser extrapolados para a HAI. Outra crítica é que os resultados são obtidos de acordo com a concentração dos metabólitos em hemácias e não em linfócitos, o que seria o mais interessante, já que são as células-alvo da terapêutica. Ademais há outros metabólitos que podem ter efeito imunossupressor e que não são habitualmente mensurados. Contudo, há publicações favoráveis a essa prática na HAI.⁴⁰

O objetivo inicial da terapêutica é melhorar os sintomas clínicos, o que geralmente é obtido rapidamente nos primeiros dois meses de tratamento, porém o critério inicial mais adequado é acompanhar a queda dos níveis de aminotransferases. Automaticamente haverá redução dos níveis de bilirrubinas e de gamaglobulinas e melhora dos parâmetros de coagulação e dos níveis de albumina. O primeiro grande objetivo a ser atingido é a normalização dos níveis de aminotransferases e esse deve ser o guia para melhor adequar o esquema imunossupressor.¹⁰

O tempo mínimo de tratamento da HAI é bastante variável e não deve ser por menos de 24 meses. Geralmente são necessários seis meses para obter completa normalização dos valores das aminotransferases e atingir a dose de manutenção das medicações. Já o tempo exigido para o controle histológico é variável, de acordo com os diferentes serviços. Como a atividade histológica é particularmente importante na HAI, as alterações inflamatórias não regredem simultaneamente com a normalização bioquímica. Por esse motivo não se justifica realizar biópsia hepática precocemente, tendo sido sugerido que isso seja feito após 18 meses da normalização das aminotransferases. Se a biópsia for realizada muito rapidamente, pode ser que o processo inflamatório, ainda presente, tenha potencial de regressão caso se postergasse a avaliação histológica. Ao fazer a biópsia e ainda existir atividade de interface, a conduta é aumentar a dose das medicações.

Se o paciente estiver em remissão histológica, há argumentação teórica para se tentar uma abordagem alternativa ao tratamento que vinha sendo realizado, e a suspensão do tratamento é uma delas. Na verdade essa decisão deve ser discutida com o paciente, explicando-lhe os altos índices de recidiva, cerca de 70% a 80%. A reatividade para o anti-SLA/LP [anti-SepSecS] indica maior risco de recidiva pela experiência da maioria dos centros de estudos da HAI26 e isso deve ser ponderado com o paciente também. O que inviabiliza qualquer tentativa de suspensão do tratamento é a impossibilidade de o paciente fazer controles frequentes, pelo menos uma vez ao mês nos primeiros seis meses, já que aproximadamente 75% das recidivas ocorrem nesse período.⁴ Em geral a recorrência da doença não é de forma abrupta, com valores elevados e icterícia no primeiro mês. Vem anunciada pelo aumento progressivo dos valores das aminotransferases, e, se o paciente faz os controles periódicos e frequentes no primeiro ano, a recidiva é diagnosticada precocemente.

Outra informação que deve ser dada ao paciente é que, se houver recidiva, tudo será repetido como anteriormente. Deve ser atingida a remissão bioquímica e, depois de 18 meses, se esse for o critério do serviço, será necessária a realização de nova biópsia. Não se deve considerar que, pelo fato da remissão histológica ter sido atingida com determinada dose de prednisona e de azatioprina, ocorrerá remissão histológica novamente, pois isso nem sempre é observado.⁴ Há pelo menos quatro alternativas a seguir após se obter a remissão histológica:

- a) continuar com o mesmo esquema de imunossupressão, pois o maior objetivo do tratamento da HAI foi atingido.
- b) suspender o tratamento, apostando na chance, ainda que pequena, do fator precipitante da doença ter sido controlado pelo paciente, o que ocorre em cerca de 20% a 30% dos tratamentos.⁴¹ Nos casos de HAI induzida por drogas, a conduta deve ser sempre de tentar a suspensão, pois a recidiva praticamente inexistente, pois o fator precipitante foi retirado.
- c) Manter a azatioprina e tentar a suspensão do corticosteroide.

Nessa situação, é prudente acompanhar o paciente para avaliar a persistência da remissão bioquímica. O ideal seria repetir a biópsia 18 meses depois [critério que pode ser variável de acordo com os diversos centros de estudo da doença], pois o fato de permanecer em remissão bioquímica não quer dizer que a remissão histológica ainda permaneça. Para se ter garantia maior de controle da doença, está justificado, em caso do paciente não apresentar efeitos colaterais importantes da azatioprina, aumentar a dose do inibidor das tiopurinas, quando o corticoide for suspenso, até atingir 2 mg/kg/dia.

d) Introduzir drogas alternativas, como a cloroquina. O estudo-piloto conduzido com 14 pacientes sugere que essa possa ser uma alternativa.⁴²

Para ser definida a ocorrência de recidiva adotamos o critério do GIHA, que é o aumento de duas vezes o LSN das aminotransferases.¹⁰ O que não está claramente definido é qual a dose de medicação a ser administrada após a recidiva. Como geralmente os níveis de aminotransferases na recidiva não são tão elevados como os da época do diagnóstico, não há necessidade de utilizar doses como as do início do tratamento. Se a elevação das aminotransferases ocorrer em ritmo lento, também não há necessidade de iniciar o re-tratamento imediatamente. Com certa frequência ocorre aumento dos valores de aminotransferases, com critério de recidiva estabelecido, mas os níveis não se elevam de forma tão pronunciada. Não é incomum que, ao acompanhar mais frequentemente o paciente, constata-se queda e até normalização dos níveis de aminotransferases. Dessa forma, o fato de se diagnosticar recidiva da doença não deve ser motivo para retorno imediato do tratamento, mas isso é assunto muito pouco abordado nas diretrizes sobre a HAI. Em razão disso, pode ser que o mais correto para se diagnosticar recidiva e indicar o reinício do tratamento da HAI seja adotar valores mais elevados dos níveis das aminotransferases, de três até cinco vezes o valor superior da normalidade.

Durante a gravidez e durante o aleitamento, não há necessidade de mudar o tratamento. Há trabalhos que mostram que os riscos de efeitos teratogênicos da azatioprina em crianças são pequenos.⁴³ No entanto, observa-se atrofia tímica e linfopenia no recém-nascido das pacientes que a mantêm. Em razão dos altos níveis de estrógeno na gravidez, observa-se desvio de citocinas para um perfil que favorece a diferenciação e a proliferação de linfócitos T no fígado com padrão anti-inflamatório; consequentemente a atividade da doença pode até reduzir. Aliado ao fato da azatioprina ser classificada como categoria D pelo *Food and Drug Administration* (FDA) – órgão do governo dos EUA responsável pelo controle de medicamentos –, não está incorreto suspendê-la tão logo seja constatada a gravidez. A conduta seguida pelo Serviço de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP é de suspender o imunossupressor e manter a dose da prednisona mais elevada (15 mg a 20 mg) ao longo de toda a gravidez.⁴⁴ Deve-se ter em mente que com a queda dos níveis de estrógeno ao final da gravidez e no puerpério é observada recrudescência frequente da doença.

A decisão por parto normal ou por cesariana depende das condições clínicas da paciente. Sempre será melhor o parto normal em pacientes com doença hepática sem alteração estrutural importante ou naquelas com cirrose sem evidências de hipertensão portal. Na presença de cirrose com hipertensão portal, como para qualquer cirurgia abdominal, há maior risco de hemorragia e de desenvolvimento de ascite no pós-operatório. Todavia, nas pacientes com hipertensão portal, especialmente com varizes de esôfago, há

maior risco de hemorragia digestiva em virtude da maior volemia. Nessa situação, o correto seria erradicar as varizes de esôfago antes da gravidez. Se isso não for possível, opta-se por cesariana, pelo maior risco de ruptura de varizes durante o trabalho de parto.⁴⁵

Como foi discutido acima, o padrão-ouro no tratamento da HAI é associação de azatioprina e prednisona, que resulta, em literatura, em resposta completa (remissão bioquímica e histológica) em cerca de 70% a 80% dos casos em três anos. Dados nacionais sugerem que essa resposta pode ser mais baixa, próxima de 35% em cinco anos.⁴ Nos casos de não resposta ou refratariedade (de 7% a 9% dos casos) e de resposta incompleta (de 10% a 13%), deve-se considerar o uso de tratamentos alternativos, entre eles os inibidores de calcineurina, micofenolato mofetil, ácido ursodesoxicólico, agentes anti-TNF alfa, rituximabe e outros. Esses medicamentos também podem ser indicados em pacientes que apresentam efeitos colaterais (em cerca de 10% a 15%) com necessidade de suspensão do tratamento convencional.^{9,11,46-50}

O uso dessas medicações foi estimulado a partir da experiência com elas em transplante hepático. Foram utilizadas em estudos clínicos pequenos, de centro único e não randomizados, como séries de casos ou relatos de casos em que seu uso foi motivado por doenças autoimunes extra-hepáticas associadas. Além das dificuldades supramencionadas, há provavelmente viés de publicação, com sub-registro de resultados negativos, bem como falha nas informações sobre dosagem, segurança, custos, estratégias de monitoração e ausência de controle histológico para avaliar resposta completa. A escassez de grandes estudos randomizados deriva, em parte, da pouca frequência da doença, bem como da ausência de rede internacional de investigação colaborativa e restrições orçamentárias ao uso dessas drogas. A administração cautelosa e criteriosa dessas medicações não padronizadas é uma prática clínica frequente diante da inexistência de grandes ensaios clínicos randomizados, comparando sua eficácia com a do tratamento imunossupressor habitual.^{9,11,46-50}

Embora os inibidores de calcineurina sejam eficazes para prevenção da rejeição após o transplante hepático, aparentemente são menos eficazes no tratamento de longo prazo de doenças autoimunes complexas como a HAI. Ciclosporina e tacrolimo foram utilizados para tratamento de resgate de curto prazo em casos refratários ao uso de corticoide. Existem vários relatos sobre uso de ciclosporina na HAI, com mais de cem pacientes nos últimos 26 anos, com melhora das enzimas hepáticas em 93% dos casos e 7% de não resposta ou intolerância.^{9,11,46-50} Em estudo com 19 pacientes adultos (nove virgens de tratamento) na dose de 2 mg a 5 mg/kg/dia, com nível sérico de 12 horas após a última tomada entre 100 ng e 300 ng/mL, por 26 semanas, houve redução significativa dos níveis de aminotransferases, melhora histológica e boa tolerância.⁵¹ O tacrolimo é utilizado no tratamento da HAI desde 1995, em dose que varia de 0,5 mg a 3 mg/dia, com as menores doses utilizadas em pacientes cirróticos. Em experiência com cerca de 40 pacientes houve melhora das enzimas hepáticas em 98% e intolerância ou ausência de resposta em 2%.^{11,46-50} Os efeitos colaterais das duas drogas são semelhantes. No entanto, diabetes, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, diarreia, prurido e alopecia são mais comuns com o tacrolimo, e hipertensão arterial, dislipidemia, hirsutismo e hipertrofia gengival com a ciclosporina.⁴⁶

O micofenolato de mofetil foi utilizado em pacientes virgens de tratamento, intolerantes à azatioprina e não respondedores à terapia convencional, com dose que variou de 0,5 g a 3 g/dia (na maioria

dos estudos, 2 g/dia). A resposta terapêutica parece ser melhor no grupo intolerante à azatioprina que na doença refratária (58% vs. 12% de melhora bioquímica na doença refratária). Ao contrário da azatioprina, sua via de metabolismo independe da enzima tiopurina metiltransferase. O ácido micofenólico se liga e inativa a enzima inositol monofosfato desidrogenase promovendo depleção dos níveis de guanosina monofosfato e consequente inibição da proliferação celular. Em pacientes virgens de tratamento, o uso do micofenolato por 92 meses promoveu normalização das enzimas hepáticas e dos níveis de gamaglobulina em 88% dentro de três meses, com 12% de resposta parcial e possibilidade de retirada do corticoide em 58% (geralmente dentro de oito meses).⁵² A frequência de efeitos colaterais variou de 3% a 33%, sendo os mais frequentes os gastrintestinais (náuseas, diarreia e dor abdominal).^{2,46,48-50,52} Embora eficaz e seguro, seu uso como tratamento de primeira linha ainda não pode ser recomendado pela ausência de controle histológico na maioria dos estudos, pela necessidade de suspensão por efeito colateral entre 3% e 13% e por seu maior custo quando comparado com o da azatioprina (no Brasil, 3,7 vezes maior).

Relatos iniciais revelam sucesso do rituximabe (anticorpo anti-CD20) no tratamento tanto da HAI como das doenças autoimunes extra-hepáticas associadas a ela, tais como púrpura trombocitopênica idiopática, glomerulonefrite crioglobulinêmica e anemia hemolítica autoimune. O estudo com maior casuística foi composto por três pacientes com intolerância ao tratamento habitual e três com HAI refratária. Os pacientes receberam 1 g de rituximabe no D1 e 14 dias após e foram mantidos com dose estável de azatioprina e prednisona três meses antes e três meses após a infusão, sendo que após esse período era feita a redução da dose da prednisona quando possível. O tempo de seguimento foi de 72 meses; com 24 semanas houve queda significativa dos níveis de aminotransferases e IgG, com possibilidade de redução da dose de prednisona. Na semana 48, quatro de seis pacientes foram submetidos à biópsia hepática e todos estavam em remissão histológica. A droga foi bem tolerada, sem efeitos colaterais significativos.⁵³

Os agentes antifator de necrose tumoral alfa: infliximabe, etanercept e adalimumabe são medicações com ação anti-TNF alfa comumente usadas para tratamento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide, psoríase e doença inflamatória intestinal. Weiler-Normann *et al.*⁵⁴ relataram a primeira série de casos de 11 pacientes com HAI refratária, sete com cirrose hepática, com falha terapêutica aos tratamentos alternativos, e que foram tratados com infliximabe 5 mg/kg nas semanas zero, dois e seis e a cada período de quatro a oito semanas, a depender da resposta terapêutica. Após três infusões da medicação, todos os pacientes apresentaram diminuição das enzimas hepáticas e dos níveis de IgG, sendo que oito pacientes normalizaram os níveis de aminotransferases. Dos cinco pacientes submetidos à biópsia hepática para controle histológico, todos apresentaram diminuição da atividade inflamatória. Embora com resultados promissores, a medicação deve ser usada com cautela, já que há descrições de HAI induzida pela droga em pacientes que fizeram uso de infliximabe para tratamento de doenças autoimunes extra-hepáticas. Além disso, seu uso associa-se a risco de infecções graves, como foi também demonstrado na série de Weiler-Normann *et al.*,⁵⁴ em que 7 de 11 pacientes apresentaram infecções bacterianas ou virais graves, o que limita seu uso na doença hepática mais avançada. Alguns autores recomendam seu uso no tratamento da HAI refratária apenas após falha terapêutica dos inibidores de calcineurina e micofenolato de mofetil. A respeito do etanercept e do adali-

mumabe, há relatos de casos esporádicos sobre seu uso para tratamento de doenças autoimunes extra-hepáticas em portadores de HAI com melhora das aminotransferases e possibilidade de redução de dose do corticoide, entretanto essas drogas ainda não podem ser consideradas como opção terapêutica na HAI.

O ácido ursodesoxicólico (AUDC) tem múltiplos possíveis mecanismos de ação, apresentando como resultado final melhora da função mitocondrial e da resposta imune e diminuição da lesão hepatocelular. Seus efeitos motivaram seu uso na HAI, particularmente em dois estudos de maior importância. Numa casuística japonesa de oito pacientes, o uso do AUDC 600 mg/dia por dois anos resultou em melhora clínica, bioquímica e histológica, sem progressão de fibrose.⁵⁵ Já em estudo americano, com perfil de doença mais parecido com o brasileiro, o uso de AUDC 13 mg a 15 mg/kg/dia por seis meses em 37 pacientes não trouxe benefícios laboratoriais, histológicos nem a possibilidade de redução da dose do corticoide.⁵⁶ Em casuística nacional,⁴ a associação de AUDC foi feita ao esquema imunossupressor habitual nos pacientes que persistiram com aumento dos níveis de aminotransferases acima do valor normal, com aumento de gamaglutamil transpeptidase acima de cinco vezes o LSN ou da fosfatase alcalina acima de duas vezes o LSN (25% da casuística total). O uso da medicação levou à normalização laboratorial em 67% dos que a usaram e remissão histológica em 10%, numa população de difícil resposta.

Tópico IV. Considerações do tratamento da HAI em crianças

Gilda Porta (SP)

Pacientes com contagem de plaquetas maior do que 50.000/mm³ e de leucócitos maior do que 3.000/mm³ devem ser tratados com terapia dupla à base de corticoide, prednisona (prednisolona) na dose de 1,5 mg a 2 mg/kg/dia (dose máxima de 60 mg) e azatioprina na dose de 1 mg a 2 mg/kg/dia. A dose de prednisona (prednisolona) é reduzida a cada período de quatro a seis semanas, sendo 50% no primeiro retorno, depois de 20% a 30% a cada retorno (entre quatro e oito semanas). A dose de manutenção é de 2,5 mg a 5 mg ao dia. Deve-se manter sempre azatioprina, a não ser que sejam observados efeitos colaterais (leucopenia, trombocitopenia). A dose de azatioprina pode ser aumentada, dependendo da evolução clínica/laboratorial. Em crianças com contagem de plaquetas menor do que 50.000/mm³ e de leucócitos menor do que 3.000/mm³, inicia-se prednisona (prednisolona) na dose de 1,5 mg a 2 mg/kg/dia. A dose é reduzida conforme a descrição anterior, até normalização das aminotransferases e gamaglobulinas ou IgG.⁵⁷

Na infância, o uso de budesonida não está bem definido. Há apenas um estudo randomizado na infância, com pequena casuística, comparando budesonida vs. prednisona. Os critérios para a utilização incluíram pacientes sem cirrose hepática, sem descompensação hepática e ausência de outras doenças autoimunes extra-hepáticas. A budesonida não foi superior à prednisona na indução e na manutenção da remissão, mas acarretou menos efeitos colaterais. Dessa forma os resultados foram insuficientes para se recomendar o uso de budesonida na infância, associada à experiência ainda pequena, ao custo alto e à forma pouco prática de administração (três vezes ao dia).⁵⁸

A experiência com outros imunossupressores na infância ainda é limitada, e os estudos não foram controlados e randomizados.

A utilização da ciclosporina induz remissão clínica e bioquímica em pacientes com HAI sem plaquetopenia, cirrose hepática e boa função hepática.⁵⁹ As desvantagens foram os efeitos adversos como toxicidade renal, hirsutismo, tumores, hiperlipidemia e hipertensão arterial. O tacrolimo tem eficácia limitada em crianças e os dados são insuficientes para avaliar se o paciente atinge remissão completa.⁶⁰ O micofenolato mofetil pode ser usado nos casos de intolerância à azatioprina em associação com prednisona.⁶¹ Anticorpos anti-CD20 (rituximabe) podem ser utilizados como terapia de resgate em pacientes refratários ao tratamento convencional. Há apenas um trabalho que relata dois pacientes pediátricos com HAI refratária ao tratamento usando anti-CD20 e que mostra remissão da doença.⁶²

Os critérios utilizados para avaliar a resposta terapêutica devem ser clínicos, laboratoriais e histológicos. Clinicamente o desaparecimento dos sintomas gerais e a regressão das manifestações de hepatite devem ser obtidos. Do ponto de vista laboratorial a normalização das aminotransferases deve ser alcançada, assim como a das gamaglobulinas ou a da IgG. Histologicamente a atividade inflamatória deve ser mínima ou ausente.⁶³

O tempo mínimo de tratamento é 24 meses. Recomenda-se sempre fazer biópsia hepática antes de suspender o tratamento nos pacientes com HAI-1. Nos pacientes com HAI-2, mesmo com remissão histológica recomenda-se não suspender o tratamento.

RECOMENDAÇÕES

1. Em razão de seu amplo espectro de apresentação clínica, a HAI deve ser investigada em todas as formas de apresentação de doenças hepáticas e seu diagnóstico deve ser considerado em todos os pacientes com doença hepática a esclarecer e sua associação com outras doenças autoimunes deve ser sempre investigada [Classe I].
2. A pesquisa dos autoanticorpos deve ser realizada em cortes não fixados de estômago, fígado e rim de rata, utilizando a imunofluorescência indireta, reservando a técnica de ELISA e immunoblotting para anticorpos que não são pesquisados pela primeira técnica como o anti-SLA/LP e o anti-LC1 na presença do anti-LKM1 [classe I].
3. A pesquisa de HLA-DR não é necessária na rotina diagnóstica, pois a suscetibilidade genética está relacionada com os autoanticorpos marcadores: AAML/AAA com DR13/DR3, anti-LKM1 com DR7/DR3 e o anti-SLA/LP [anti-SepSecS] com DR3 [classe II a].
4. Em casos de diagnóstico mais difíceis, com poucas ou atípicas manifestações clínicas, bioquímicas e histológicas, deve ser utilizado o sistema de score para o diagnóstico [classe II a].
5. Sempre deve ser feita opção para tratamento inicial com prednisona e azatioprina nas doses de 30 mg/dia e 50 mg/dia respectivamente, respeitando as contraindicações específicas para cada uma dessas medicações [classe I].
6. A redução mensal da dose de prednisona e a elevação da dose de azatioprina deve ser de acordo com a resposta terapêutica e com a tolerância da medicação, até atingir a normalização das aminotransferases. No sistema combinado, a dose máxima de manutenção da prednisona não deve ultrapassar 15 mg/dia, e a da azatioprina, 2 mg/kg/dia [classe II b].
7. Se houver contraindicação à azatioprina, iniciar com prednisona na dose de 60 mg/dia, com redução para 40 mg/dia em 15 dias e para 30 mg/dia ao final do primeiro mês. Posteriormente, devem ser realizados controles mensais para avaliar a redução do corticoide, com dose de manutenção não superior a 20 mg/dia [classe II b].

8. Embora haja estudo randomizado com budesonida sugerindo melhor efeito terapêutico do que a prednisolona, não há suficiente evidência para sua indicação no tratamento da hepatite autoimune [classe II b].

9. Seria recomendável a mensuração dos níveis de metabólitos da azatioprina em pacientes com doses elevadas dessa medicação (1,5 mg a 2 mg/kg/dia) sem normalização dos níveis de aminotransferases, para orientação mais adequada do esquema de imunossupressão [classe II a].

10. O objetivo do tratamento é induzir a remissão dos sintomas, normalização dos níveis de aminotransferases e remissão histológica (atividade de interface 0 ou 1) [classe I]. A duração do tratamento nunca deveria ser menor de 24 meses.

11. Dessa forma deve ser realizada a biópsia hepática pelo menos após 18 meses da normalização dos níveis de aminotransferases [classe I].

12. Só deve ser tentada a suspensão da medicação se houver condições de controles frequentes no primeiro ano de tratamento, principalmente nos seis primeiros meses em razão do alto índice de recidiva [classe II a].

13. Em pacientes com reatividade para o anticorpo anti-SLA/LP, a suspensão do tratamento é questionável, pela alta taxa de recidiva da doença que é caracterizada quando ocorre elevação dos níveis de aminotransferases acima de duas vezes o valor superior da normalidade. Em crianças com reatividade para o anti-LKM1 a suspensão do tratamento está contraindicada [classe II a].

14. Pacientes com HAI e grávidas podem ser tratadas com monoterapia com corticosteroide na dose de até 20 mg/dia se a doença estiver bem controlada. O parto normal deve ser indicado a todas as pacientes com função hepática normal e sem hipertensão portal documentada. Em caso de varizes de esôfago de médio calibre ou com sinais vermelhos, deve ser realizada cesariana ou ligadura elástica prévia para se tentar parto normal [classe II b].

15. Se o paciente não atingiu a remissão bioquímica e histológica e se houver facilidade de mensurar os metabólitos da azatioprina, pode ser avaliado o uso de alopurinol e a redução da dose da purina de acordo com o perfil encontrado dos metabólitos [classe II b].

16. Se o paciente não atingiu a remissão bioquímica e histológica, a preferência pela terceira droga recai para um inibidor de calcineurina [ciclosporina ou tacrolimo], e as doses das três medicações devem ser ajustadas até que se defina a dose de cada uma delas nessa situação [classe II a].

17. Entre os inibidores da calcineurina, a preferência inicial recai para a ciclosporina, pelo maior número de estudos com essa medicação, mas devem ser respeitadas as contraindicações ao seu uso [classe I].

18. Em caso de intolerância/efeitos colaterais ao corticoide, a medicação a ser introduzida seria inibidor de calcineurina em associação ao inibidor de tiopurinas [classe II a].

19. Em caso de intolerância/efeitos colaterais à azatioprina, a medicação a ser introduzida é o micofenolato mofetil/sódico. Antes de processar a troca, considerar a dosagem dos metabólitos se houver disponibilidade [classe II b].

20. O uso de rituximabe (anti-CD20) ou anti-TNF alfa pode ser considerado em casos refratários, após insucesso com tentativas com as drogas mencionadas anteriormente [classe II b].

21. O uso de ácido ursodesoxicólico pode ser considerado se o paciente apresentar aumento de aminotransferases concomitantemente com valores elevados das enzimas canaliculares gamaglutamil transpeptidase e fosfatase alcalina [classe II b].

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MacFarlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clin Liver Dis* 2002;6(3):605-21.
2. Thiele DL. Autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2005;9(4):635-46.
3. Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL, 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.
4. Terrabuio DRB. 20 anos de hepatite auto-imune no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Dissertação de mestrado. São Paulo: FMUSP; 2006.
5. Porta G. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76 Suppl 1:S181-6.
6. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33(3):544-53.
7. Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58(4):897-914.
8. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G, et al. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis. Effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(3):300-5.
9. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51(6):2193-213.
10. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31(5):929-38.
11. Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60(12):1611-29.
12. Czaja AJ. The role of autoantibodies as diagnostic markers of autoimmune hepatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2006;2(1):33-48.
13. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al; International Autoimmune Hepatitis Group. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41(4):677-83.
14. Couto CA, Bittencourt PL, Porta G, et al. Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2014 59(2):592-600.
15. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55(1):171-82.
16. Dellavance A, Gabriel-Jr A, Nuccitelli B, et al. 3ª Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEP-2 (FAN). Recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células HEP-2, controle de qualidade e associações clínicas. *Rev Bras Reumatol* 2009;49(2):89-109.
17. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Fairfax A, Swana G, Doniach D, Groeschel-Stewart U. Classification of smooth muscle autoantibodies detected by immunofluorescence. *J Clin Pathol* 1976;29(5):403-10.
18. Cançado EL, Abrantes-Lemos CP, Vilas-Boas LS, Novo NF, Carrilho FJ, Laudanna AA. Thermolabile and calcium-dependent serum factor interferes with polymerized actin, and impairs anti-actin antibody detection. *J Autoimmun*. 2001;17(3):223-8.
19. Rizzetto M, Bianchi FB, Doniach D. Characterization of the microsomal antigen related to a subclass of active chronic hepatitis. *Immunology* 1974;26(3):589-601.
20. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 1987;7(6):1333-9.
21. Seelig R, Renz M, Büniger G, Schröter H, Seelig HP. Anti-LKM-1 antibodies determined by use of recombinant P450 2D6 in ELISA and western blot and their association with anti-HCV and HCV-RNA. *Clin Exp Immunol* 1993;92(3):373-80.
22. Bittencourt PL, Goldberg AC, Cançado EL, et al. Genetic heterogeneity

- in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(7):1906-13.
23. Djilali-Saiah I, Fakhfakh A, Louafi H, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. HLA class II influences humoral autoimmunity in patients with type 2 autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2006;45(6):844-50.
24. Costa M, Rodríguez-Sánchez JL, Czaja AJ, Gelpi C. Isolation and characterization of cDNA encoding the antigenic protein of the human tRNP(Ser)Sec complex recognized by autoantibodies from patients with type-1 autoimmune hepatitis. *Clin Exp Immunol*. 2000 Aug;121(2):364-74.
25. Palioura S, Herkel J, Simonovici M, Lohse AW, Söhl D. Human SepSecS or SLA/LP: selenocysteine formation and autoimmune hepatitis. *Biol Chem* 2010;391(7):771-6.
26. Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut* 2002;51(2):259-64.
27. Czaja AJ. Autoantibodies as prognostic Markers in Autoimmune Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2010;55(8):2144-61.
28. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* 1988;8(6):1662-6.
29. Johanet C, Ballot E. Autoantibodies in autoimmune hepatitis: anti-liver kidney microsome type 1 (anti-LKM1) and anti-liver cytosol type 1 (anti-LC1) antibodies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37(2):216-8.
30. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2013;46:17-24.
31. Hennes EM1, Zeniya M, Czaja AJ, et al; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48(1):169-76.
32. Czaja AJ. Performance of Diagnostic Scoring Systems for Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2008;48(5):1540-8.
33. Abe K, Kanno Y, Okai K, et al. Centrilobular necrosis in acute presentation of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *World J Hepatol* 2012 27;4(9):262-7.
34. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al; Acute Liver Failure Study Group. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011;53(2):517-26.
35. Cancado ELR, Porta G. Autoimmune hepatitis in South America. In: Manns MP, Paul M, Gartner G, Leuschner U. *Immunology and Liver*. Falk Symposium 114. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000;82-92.
36. Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000; 119(5):1312-6.
37. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al; European AIH-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139(4):1198-206.
38. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118(4):705-13.
39. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes thioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(5):441-6.
40. De Boer YS, van Gerven NM, de Boer NK, Mulder CJ, Bouma G, van Nieuwkerk CM. Allopurinol safely and effectively optimises thiopurine metabolites in patients with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 Mar;37(6):640-6.
41. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology*. 2002;35(4):890-7.
42. Mucenic M, Mello ES, Cancado EL. Chloroquine for the maintenance of remission of autoimmune hepatitis: results of a pilot study. *Arq Gastroenterol* 2005;42(4):249-55.
43. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48(1):97-102.
44. Terrabuo DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Cancado EL. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(4):350-6.
45. López-Méndez E, Avila-Escobedo L. Pregnancy and portal hypertension a pathology view of physiologic changes. *Ann Hepatol* 2006;5(3):219-23.
46. Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(8):691-707.
47. Jothamani D, Cramp ME, Mitchell JD, Cross TJ. Treatment of autoimmune hepatitis: A review of current and evolving therapies. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(4):619-27.
48. Czaja AJ. Advances in the Current Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012;57(8):1996-2010.
49. Moura MC, Liberal R, Cardoso H, Horta e Vale AM, Macedo G. Management of autoimmune hepatitis: Focus on pharmacologic treatments beyond corticosteroids. *World J Hepatol* 2014;6(6):410-8.
50. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis: focusing on treatments other than steroids. *Can J Gastroenterol* 2012;26(9):615-20.
51. Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46(6):1321-7.
52. Zachou K, Gatselis N, Papadamos 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;55(3):636-46.
53. Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2013;27(5):273-80.
54. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult to treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013;58(3):529-34.
55. Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(5):490-5.
56. Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. *Hepatology* 1999;30(6):1381-6.
57. Vergani D, Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(4):607-13.
58. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, et al; European Autoimmune Hepatitis-Budesonide Study Group. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013;163(5):1347-53.
59. Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999;30(2):222-7.
60. Marlaka JR, Papadogiannakis N, Fischler B, Casswall TH, Beijer E, Nemeth A. Tacrolimus without or with the addition of conventional immunosuppressive treatment in juvenile autoimmune hepatitis. *Acta Paediatr* 2012;101(9):993-9.
61. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009;51(1):156-60.
62. D'Agostino D, Costaguta A, Alvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics* 2013;132(2):e526-30.
63. Czaja AJ. Review article: the management of autoimmune hepatitis beyond consensus guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(4):343-64.

MÓDULO II: COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

Coordenadores: Antônio Eduardo Benedito Silva (SP)
Gilda Porta (SP)

Tópico I: Formas de apresentação, quadro clínico e critérios diagnósticos

Luciana Costa Faria (MG)
Antônio Eduardo Benedito Silva (SP)

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença hepática colestática crônica, caracterizada por inflamação difusa, fibrose e estenoses dos dutos biliares intra e extra-hepáticos.¹ A etiologia da CEP é desconhecida, mas existem evidências da importância de fatores genéticos.² A predominância do sexo masculino é de aproximadamente 2:1 e a média de idade ao diagnóstico situa-se em torno de 40 anos.³

A apresentação clínica da CEP é variável. Atualmente, muitos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico, investigados devido à elevação das enzimas canaliculares fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamilttransferase (GGT) em exames de rotina, tipicamente em adulto jovem do sexo masculino com doença inflamatória intestinal (DII) associada. Os sintomas típicos incluem prurido, dor no quadrante superior direito do abdome, fadiga, perda de peso e episódios de febre e calafrios.⁴

O curso clínico de pacientes com CEP pode ser complicado pelo desenvolvimento de estenoses dominantes da árvore biliar. Complicações de doença hepática avançada, incluindo hipertensão portal, coagulopatia e insuficiência hepática podem ocorrer, bem como deficiências de vitaminas lipossolúveis e doença óssea osteopênica. É uma condição pré-maligna, e a maioria dos óbitos decorre de neoplasias como colangiocarcinoma e câncer de cólon.

A CEP usualmente acomete toda a árvore biliar. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam acometimento isolado dos ductos biliares intra-hepáticos e 5%, apenas dos ductos biliares interlobulares e septais (CEP de pequenos ductos), identificados apenas por biópsia hepática, com colangiografia normal.⁵

Existe uma forte associação entre CEP e DII. Essa associação é observada em 70% a 80% dos pacientes com CEP. A maioria dos casos de DII em pacientes com CEP são de colite ulcerativa (80%); doença de Crohn e colite indeterminada ocorrem em 10% dos casos cada.⁶

Diversas condições foram descritas em associação à CEP: hepatite autoimune (HAI), doença celíaca, artrite reumatoide, doença de Sjögren, glomerulonefrite, lúpus eritematoso sistêmico, anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática e outras. No entanto, não está claro se essas associações são verdadeiras ou se ocorrem meramente por acaso.⁷

Pacientes com CEP e colite ulcerativa associada são mais comumente do sexo masculino e assintomáticos à apresentação clínica e têm estenoses biliares intra e extra-hepáticas. A CEP clinicamente progressiva está associada mais frequentemente a formas leves de colite ulcerativa. Pacientes com doença de Crohn são mais comumente do sexo feminino e apresentam mais frequentemente CEP de pequenos ductos.⁵

A colangite associada a IgG4 é a manifestação hepatobiliar da doença mais frequentemente relacionada a imunoglobulina IgG4,

uma condição fibroinflamatória sistêmica, com ampla variedade de apresentações clínicas e manifestações em diversos órgãos, que predominantemente acomete as vias hepatobiliares e o pâncreas (pancreatite autoimune). É associada a um curso clínico mais grave, ocorre predominantemente em homens idosos e pode apresentar boa resposta aos corticosteroides. A forma de apresentação clínica mais comum é icterícia de início abrupto, sem dor associada. Pode ser confundida com neoplasia pancreática ou das vias biliares, bem como colangite esclerosante primária ou secundária. Também podem ocorrer manifestações clínicas decorrentes do acometimento de vesícula biliar, glândulas salivares, retroperitônio, rins, pulmões e próstata.

Os níveis séricos de IgG4 e a imuno-histoquímica com anticorpos anti-IgG4 podem ser úteis para estabelecer o diagnóstico. A colangite esclerosante associada a IgG4 não apresenta associação com a DII. Em muitos casos, a estenose está localizada na porção distal da via biliar, mas o espessamento da parede das vias biliares pode ser encontrado mesmo nos segmentos em que não se observam alterações na colangiografia.^{8,9}

A CEP é diagnosticada em pacientes que apresentam colestase clínica e/ou laboratorial associada a um exame de imagem (colangiopancreatografia endoscópica retrógrada [CPRE] ou preferencialmente colangiografia por ressonância magnética [CPRM] ou colangiografia transparieto-hepática) que demonstre alterações nos ductos biliares intra e/ou extra-hepáticos, com estreitamentos multifocais e dilatações segmentares.¹⁰

Nos testes hepáticos, há aumento da atividade das enzimas canaliculares. As aminotransferases estão elevadas na maioria dos pacientes (duas a três vezes o normal), mas também podem ser normais. O aumento desproporcional dessas enzimas pode sugerir a presença de síndrome de sobreposição. Na maioria dos pacientes, as bilirrubinas estão normais ao diagnóstico e há um aumento discreto da IgG em 60% dos pacientes (1,5 vez o normal).¹¹

Autoanticorpos podem estar presentes sem qualquer significado. A maioria deles tem prevalência baixa e apresenta títulos baixos. Não são importantes para o diagnóstico, incluindo o pANCA [Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos] que é não específico, embora possa chamar a atenção para o envolvimento do cólon na síndrome colestática.¹⁰

Causas secundárias de exclusão obrigatória no diagnóstico diferencial da CEP incluem doenças que apresentam alterações colangiográficas secundárias a cirurgia prévia na árvore biliar, pancreatites de repetição, quimioterapia intra-arterial e presença de litíase, tanto intra-hepática como extra-hepática, com infecções de repetição. Outras associações a serem consideradas no diagnóstico diferencial da CEP com a colangite esclerosante secundária incluem pancreatite autoimune, biliopatia portal, colangite supurativa recorrente e colangiopatia associada à infecção pelo HIV.¹²

Em pacientes que apresentam características clínicas e laboratoriais de CEP com estenoses e dilatações nas vias biliares, a presença de cálculos intra-hepáticos em exame de imagem não descarta o diagnóstico, uma vez que podem ser secundários à estase biliar, à cirurgia prévia e à própria doença das vias biliares. O quadro clínico, a distribuição dos achados colangiográficos e a presença ou não de DII devem ser considerados ao se avaliar um colangiograma anormal quanto à natureza do processo primário ou secundário.

A CEP está fortemente associada às DII. Nas grandes séries europeias e norte-americanas, a prevalência de DII em PSC oscila

entre 60% e 80%.¹³ A associação mais frequente é com a colite ulcerativa. Assim, a colonoscopia com múltiplas biópsias está sempre indicada na avaliação inicial de todos os pacientes com CEP, mesmo que assintomáticos. Habitualmente, a DII antecede o aparecimento da CEP em anos, porém a apresentação pode ser concomitante ou anteceder o seu diagnóstico. Naqueles que já têm diagnóstico de DII, a colonoscopia deve ser periódica para rastreamento de carcinomas colônicos.¹⁰

Pacientes com características clínicas, laboratoriais e histológicas de CEP, porém com colangiografia normal, são classificados como CEP de pequenos ductos. O diagnóstico diferencial com outras causas de colestase intra-hepática nesta situação é bastante desafiador. A presença de DII concomitante, assim como a exclusão de outras causas, principalmente as medicamentosas, podem favorecer o seu diagnóstico.¹⁰

Os achados da biópsia podem determinar o diagnóstico da CEP, entretanto, em estágios iniciais da doença as alterações são inespecíficas, diagnosticando-se apenas a presença de doença hepatobiliar. A fibrose concêntrica periductal (aspecto em casca de cebola) é característica clássica da CEP, mas seu achado é infrequente e também pode ser encontrada nas colangites secundárias.¹⁴

A biópsia hepática deve ser sempre realizada naqueles que têm suspeita de CEP de pequenos ductos. Naqueles em que o diagnóstico da CEP é feito pela colangiografia [endoscópica ou por ressonância magnética], a biópsia hepática não está indicada.¹⁰ Quando se suspeita de CEP de pequenos ductos ou quando há dúvida quanto à presença de síndrome de sobreposição, a biópsia deve ser sempre indicada. Suspeita-se desta última situação quando ocorrem elevações desproporcionais das aminotransferases, especialmente se o fator antinúcleo (FAN) e/ou o anticorpo antimúsculo liso (AAML) forem positivos e/ou a IgG sérica estiver muito elevada.¹⁰

Nas doenças hepáticas crônicas avançadas, os exames de imagem demonstram uma rarefação das vias biliares decorrentes da distorção do parênquima. Na CEP, alterações semelhantes podem ocorrer, dificultando ainda mais o diagnóstico diferencial. Alterações colangiográficas típicas de CEP, principalmente nas vias biliares extra-hepáticas, e a associação com DII, são importantes nesse contexto.

RECOMENDAÇÕES

1. Pacientes com diagnóstico de colestase devem realizar preferencialmente colangiografia por ressonância magnética para se diagnosticar CEP [classe Ia].
2. A biópsia hepática está indicada para aqueles pacientes com suspeita de CEP de pequenos ductos, ou seja, com colangiografia normal. Naqueles com diagnóstico colangiográfico de CEP a biópsia é desnecessária [classe Ib].
3. Pacientes com aminotransferases elevadas (mais que cinco vezes o normal) devem realizar biópsia hepática para se afastar síndrome de sobreposição de CEP com hepatite autoimune [classe Ib].
4. Colonoscopia é recomendada para todos os pacientes com diagnóstico de CEP no início do tratamento. Múltiplas biópsias devem ser realizadas mesmo que o exame seja considerado normal [classe Ia].
5. Pacientes com diagnóstico de DII devem realizar colonoscopias periódicas após o diagnóstico de CEP para rastreamento de câncer colorretal [classe Ib].

Tópico II. Tratamento farmacológico da CEP

Roberto José de Carvalho Filho (SP)

Não há opções de tratamento farmacológico que comprovadamente sejam capazes de modificar a história natural da CEP. Entretanto, o ácido ursodesoxicólico (AUDC), um epímero do ácido quenodesoxicólico, tem sido amplamente utilizado no manejo de portadores de CEP desde a década de 90.¹⁵ Os mecanismos potenciais de ação do AUDC nas hepatopatias colestáticas envolvem: 1) aumento da hidrofília do *pool* circulante de ácidos biliares (AB); 2) estimulação da secreção hepatobiliar de AB, de ânions orgânicos e inorgânicos e de trifosfato de adenosina (ATP); 3) redução da citotoxicidade contra hepatócitos e colangiócitos induzida por AB e citocinas; e 4) efeitos imunomodulatórios e anti-inflamatórios.¹⁶ É importante enfatizar que a contribuição relativa de cada um desses mecanismos no efeito antiolestático do AUDC é desconhecida. No contexto da CEP, o AUDC foi avaliado em doses baixas (de 10 mg a 15 mg/kg/dia), intermediárias (de 17 mg a 23 mg/kg/dia) e altas (de 25 mg a 30 mg/kg/dia) em diversos estudos clínicos, compilados em três meta-análises.¹⁷⁻¹⁹ Além de possuírem doses e desenhos diversos e alto risco de viés, esses estudos usaram critérios de resposta diferentes e, em geral, incluíram grande contingente de pacientes com doença avançada, o que dificulta a obtenção de conclusões definitivas sobre a eficácia e a segurança do AUDC na CEP. Entretanto, a despeito das limitações metodológicas citadas e até que novas evidências sejam geradas em estudos adicionais, pode-se concluir que: 1) doses baixas de AUDC podem resultar em melhora clínica e bioquímica, mas sem incremento na sobrevida; 2) doses elevadas podem ter impacto negativo sobre a evolução da doença, mesmo em pacientes com doença precoce; e 3) doses intermediárias podem induzir resposta bioquímica e histológica, sem associação com eventos adversos graves, mas com impacto ainda incerto sobre a sobrevida.

Portadores de CEP sob tratamento com AUDC devem ser periodicamente monitorados com exame clínico e testes hepáticos habituais, com dois objetivos principais: determinar resposta ao tratamento e identificar eventual progressão da doença. Recentemente, três estudos identificaram evolução clínica favorável em portadores de CEP que apresentaram redução significativa do nível sérico da FA, definida como normalização da FA ou redução para níveis inferiores a 1,5 vez o limite superior da normalidade em qualquer momento do seguimento ou redução $\geq 40\%$ após um ano de tratamento com AUDC.²⁰⁻²² Embora careçam de validação prospectiva, esses critérios podem ser úteis para fins prognósticos. Todavia, é importante ressaltar que a resposta pode ocorrer tardiamente (após dois anos de terapia) e que a suspensão do AUDC pode ocasionar piora clínica e laboratorial significativa.^{15,23} Assim, não há evidências de que o AUDC deva ser interrompido na ausência de resposta, exceto nos casos em que há suspeita de progressão da doença relacionada ao próprio AUDC. Agravamento do prurido e/ou fadiga, piora dos testes hepáticos de síntese, elevação progressiva da FA sérica e surgimento/aumento/ruptura de varizes esofagogástricas são indícios de progressão da doença.

Atualmente, não existem alternativas farmacológicas para o tratamento específico da CEP. Agentes antifibróticos (colchicina, penicilamina, silimarina, etc.), antimicrobianos (vancomicina, minociclina, metronidazol), imunobiológicos (infliximabe, etanercept) e imunossupressores (prednisona, prednisolona, budesonida, azatioprina, meto-

trexato, tacrolimo, ciclosporina, micofenolato mofetil/sódico) não se mostraram eficazes e/ou seguros no tratamento da CEP e o seu uso não é recomendado.¹⁰ São exemplos de drogas promissoras, sendo avaliadas em ensaios clínicos em andamento: ácido 24-norursodesoxicólico (homólogo do AUDC; identificador NCT01755507 no sítio ClinicalTrials.gov), ácido docosa-hexaenoico (ácido graxo do tipo ômega-3; NCT00325013), ácido obeticólico (agonista do receptor farnesóide X; NCT02177136), BTT1023 (anticorpo anti-Vap-1; NCT02239211) e sintuzumabe (anticorpo monoclonal humanizado contra a enzima lisil oxidase-like 2 [LOXL2]; NCT01672853).

Bezafibrato foi utilizado com sucesso como alternativa farmacológica na CEP em poucos casos relatados na literatura, de tal forma que não há evidências suficientes para recomendar seu uso.^{24,25}

Corticosteroides e outros agentes imunossupressores não são recomendados para o tratamento da CEP, exceto nos casos de CEP com características semelhantes à HAI, a assim chamada síndrome de sobreposição CEP-HAI.³ Nesse contexto, o esquema combinado com prednisona e azatioprina é indicado, habitualmente em associação com o AUDC. Imunossupressão (corticosteroide em monoterapia ou em combinação com azatioprina) é também recomendada para o tratamento da colangite esclerosante associada a IgG4.³ Nesse caso, o tratamento tem duração mínima de três meses, podendo ser necessária terapia de manutenção em caso de recidiva ou resposta incompleta.

Os ensaios clínicos randomizados mais robustos^{26,27} e duas meta-análises concluíram não haver impacto significativo do uso de AUDC na incidência de colangiocarcinoma.^{17,18} Não há evidências de que o uso de AUDC reduza o risco de desenvolvimento de câncer de vesícula biliar em portadores de CEP. Quanto ao câncer colorretal (CCR), o real impacto do uso de AUDC permanece indefinido, com dois estudos sugerindo algum efeito protetor,^{28,29} quatro estudos observando ausência de impacto³⁰⁻³³ e um estudo indicando aumento do risco de CCR em usuários de AUDC.³⁴ Recente meta-análise concluiu não haver associação entre o uso de AUDC e o risco de CCR ou displasia em adultos com CEP e DII.³⁵ Refletindo a controvérsia, enquanto a diretriz americana não recomenda o uso de AUDC como agente de quimioprevenção contra o CCR,¹⁰ a diretriz europeia o sugere para pacientes de alto risco (presença de colite extensa, história familiar positiva ou CCR prévio), embora reconheça a existência de evidências limitadas.³

Em geral, a fertilidade não é afetada e a gravidez é bem tolerada em portadoras de CEP bem controlada.^{36,38} A presença de CEP parece estar associada à ocorrência de parto prematuro, com possível contribuição da presença de DII em atividade.^{37,38} Não há risco aumentado de malformações congênitas ou outros desfechos adversos da gravidez.^{37,38} O AUDC, qualificado como classe B pelo FDA (Food and Drug Administration, agência do governo dos Estados Unidos para controle de medicamentos), parece ser seguro ao ser usado no segundo ou terceiro trimestres de gestação.³⁷ Mesmo seu uso precoce, durante o primeiro trimestre, não foi associado a efeitos negativos na mãe ou no feto.³⁷ Exacerbação da CEP, piora do prurido ou prurido de novo podem ocorrer durante a gravidez ou no puerpério, requerendo início ou aumento de dose do AUDC e, eventualmente, ocasionando parto prematuro.^{36,39} Em um estudo, gestantes em uso de AUDC mais frequentemente apresentaram testes hepáticos estáveis em comparação àquelas que não usavam a droga.³⁷ O AUDC é excretado no leite materno em pequena quantidade e seu uso não foi associado a efeitos colaterais em recém-nascidos.^{40,41}

RECOMENDAÇÕES

1. Após discussão detalhada sobre riscos e benefícios da terapia e sobre as limitações dos dados disponíveis, o uso de AUDC em doses intermediárias (de 17 mg a 23 mg/kg/dia) deve ser considerado para pacientes adultos com CEP (classe II b).
2. Portadores de CEP sob tratamento com AUDC devem ser periodicamente monitorados com exame clínico e testes hepáticos, a fim de determinar resposta ao tratamento e identificar eventual progressão da doença (classe I).
3. Em pacientes em uso de AUDC, a normalização ou a redução significativa dos níveis séricos da FA sugere melhor prognóstico (classe II a). Não há evidências de que o AUDC deva ser interrompido na ausência de resposta, exceto quando há progressão da doença possivelmente relacionada ao próprio AUDC (classe II a).
4. Não há evidências suficientes para recomendar o uso de fibratos ou outras alternativas farmacológicas como terapia específica para a CEP (classe II b).
5. Imunossupressão com corticosteroide em monoterapia ou em combinação com azatioprina é recomendada nos casos de CEP com características de HAI e para o tratamento da colangite esclerosante associada a IgG4 (classe I).
6. Não há evidências de que o uso de AUDC reduza o risco de desenvolvimento de colangiocarcinoma ou câncer de vesícula biliar em portadores de CEP (classe III). Os dados disponíveis na literatura não permitem concluir se o uso de AUDC se associa a menor risco de câncer colorretal (classe II b).

Tópico III. Tratamento endoscópico da CEP

Dalton Marques Chaves (SP)

Gustavo Oliveira Luz (SP)

O tratamento endoscópico está indicado na presença de estenose dominantes sintomáticas, que ocorrem em 10% a 30% dos casos de CEP,^{42,43} sendo as localizações habituais o hilo hepático, o hepático comum ou o colédoco. Os pacientes mais propensos a serem beneficiados são os que sofrem de icterícia, piora bioquímica progressiva ou com colangites de repetição e apresentam estenoses dominantes extra-hepáticas. Sugere-se evitar a CPRE em pacientes com insuficiência hepática avançada em lista de transplante, devido ao risco de desencadear deterioração clínica.

O tratamento das estenoses resulta em melhora clínica e bioquímica em aproximadamente 80% dos pacientes não cirróticos com impacto na sobrevida da doença.⁴⁴ O tratamento endoscópico não deve atrasar a indicação do transplante hepático, por ser o único tratamento que demonstrou alterar a história natural dos pacientes com CEP.

Os estudos sobre o assunto são de observação de resultados terapêuticos tipo coortes, sem ensaios clínicos controlados e randomizados.

As principais complicações da CPRE em pacientes com CEP são pancreatite, colangite, hemorragia, perfuração e piora da colestase com deterioração clínica progressiva. A CPRE causa mais complicações quando é realizada nos pacientes com colangite ou icterícia do que na investigação diagnóstica (14% vs. 2%). Pancreatite e colangite pós-CPRE têm sido reportadas em 5% a 7% e 1% dos pacientes, respectivamente.⁴⁵

Pacientes com suspeita de CEP submetidos a CPRE devem sempre estar em uso de antibióticos para prevenir colangite ascendente.³ Fatores preditivos para complicação pós CPRE em pacientes com CEP incluem: cirrose, doença de Crohn, HAI, nível de experiência do examinador, realização de papilotomia e dilatação biliar.⁴⁶ O surgimento de sintomas novos ou piora dos sintomas preexistentes em pacientes com CEP levanta a hipótese da presença de estenoses dominantes. Quando presentes, é mandatória a exclusão de colangiocarcinoma. A utilização de escova citológica ou biópsia facilita o diagnóstico de colangiocarcinoma.

Como opção de tratamento endoscópico das estenoses, temos as próteses [stents] e os dilatadores [balões e sondas]. Em estudo retrospectivo, o uso isolado da dilatação ou associado ao uso de próteses [stents] melhorou a drenagem e reduziu os sintomas dos pacientes com CEP.⁴⁷ Nesse estudo, o uso combinado de dilatação e colocação de *stent* foi associado a maior incidência de complicações, quando comparado ao uso isolado da dilatação.

Nos pacientes com próteses, estas devem ser trocadas a cada dois ou três meses para evitar obstrução e colangite. Alguns pacientes requerem até 12 meses para resolução das estenoses. A principal desvantagem das próteses se dá pelo alto risco (50%) de obstrução e subsequente colangite e sepse. O uso das próteses por um curto período de tempo (média de 11 dias) tem sido defendido em alguns estudos,⁴⁸ com bons resultados em relação a melhora clínica. Não há estudos randomizados e controlados comparando o uso isolado de dilatação vs. *stent*.

RECOMENDAÇÕES

1. O tratamento endoscópico da CEP está indicado na presença de estenoses dominantes sintomáticas (classe I). Há melhora clínica e bioquímica em aproximadamente 80% dos pacientes não cirróticos (classe II a).
2. O tratamento endoscópico das estenoses pode ser feito com próteses [stents] e dilatadores [balões e sondas] (classe II b). Não há estudos randomizados e controlados comparando as duas formas de tratamento.

Tópico IV. Peculiaridades no diagnóstico e tratamento da CEP na infância

Irene Kazue Miura (SP)

A CEP é incomum em crianças, com incidência menor que 20% do que o relatado em adultos (0,23 casos/100.000 pessoas/ano). Existem cerca de 250 casos descritos nas diversas casuísticas. Os escassos dados publicados na faixa pediátrica limitam o desenvolvimento de recomendações baseadas em evidência sobre o diagnóstico e tratamento dos pacientes com CEP.^{10,49}

As manifestações clínicas iniciais das crianças com CEP são similares às dos adultos e outras doenças colestáticas: fadiga, dor abdominal, febre, perda de peso, icterícia, prurido, hepatomegalia, ascite, hemorragia digestiva e esplenomegalia. Cerca de 20% dos pacientes são assintomáticos. Algumas características são peculiares à infância, tais como retardo de crescimento e atraso da puberdade.^{50,51} A CEP em crianças não parece ser uma doença do adulto em estágio mais precoce. Algumas doenças hereditárias e defeitos imunológicos que geralmente começam na infância podem ter quadro clínico semelhante à CEP. Por exemplo, defeitos do gene ABCB4 podem ser causa provável de CEP de pequenos ductos. A síndrome

de sobreposição HAI e CEP é significativamente mais frequente e o colangiocarcinoma muito mais raro em crianças.^{10,49,52} A CEP associada ao IgG4 elevado ainda não foi relatada na infância.⁵⁰

A suspeita clínica baseia-se nos achados clínicos e laboratoriais e o diagnóstico é feito pelos achados histológicos e pela colangiografia. Causas secundárias devem ser excluídas. A atividade da GGT é o marcador mais sensível de doença biliar, estando alterada à época do diagnóstico em aproximadamente 97% das crianças com CEP. A FA elevada pode estar associada ao crescimento ósseo.^{10,49,51} A relação GGT/AST pode ser útil na triagem de pacientes com síndrome de sobreposição HAI e CEP.⁵⁰ Em comparação com adultos, nas crianças os níveis de aminotransferases tendem a ser maiores, e os de bilirrubinas, menores, porque as estenoses dominantes e colangiocarcinoma são menos frequentes.^{10,49,51,53}

A biópsia hepática é importante em crianças, especialmente para o diagnóstico de CEP de pequenos ductos ou de doença imunomediada associada. As alterações mais características de CEP são edema e fibrose concêntrica periductal, com aspecto em casca de cebola. Outros achados incluem proliferação ductular, inflamação periductal e graus e tipos variáveis de inflamação portal e ductopenia.^{10,49,51,53,54}

Os achados colangiográficos são semelhantes aos de adultos: irregularidade da parede do ducto biliar, estenoses multifocais, dilatação focal, aspecto em colar de contas e diminuição da arborização periférica. O comprometimento pode ser intra e extra-hepático (40% a 56%), intra-hepático (14% a 50%) ou extra-hepático (2% a 15%). Aproximadamente 36% dos pacientes com a árvore biliar normal apresentam CEP de pequenos ductos à biópsia hepática.^{10,49,50,51} A colangiografia por ressonância magnética é o exame de imagem de primeira escolha, por ser não invasiva e ter menor risco de complicações. A CPRE pode ser indicada quando a colangiografia por ressonância magnética não for diagnóstica [fases precoces da CEP] ou quando houver necessidade de dilatação de estenoses dominantes ou de pesquisa de colangiocarcinoma por escovação do colédoco para citologia.^{10,49,51}

O risco de colangiocarcinoma é muito baixo na faixa etária pediátrica.^{10,50,54} O paciente mais jovem relatado tinha 14 anos de idade e apresentava colite ulcerativa de longa duração.⁵⁰

A associação de CEP com DII varia de 33% a 81%. Recomenda-se colonoscopia em todo caso novo de CEP, mesmo naqueles assintomáticos. Se a colonoscopia inicial for normal, repetir somente se surgirem sintomas gastrointestinais. A recomendação da colonoscopia de vigilância é dificultada pelo reduzido risco de adenocarcinoma, especialmente nos pacientes menores que 16 anos de idade.^{10,49,50}

Atualmente não há tratamento farmacológico que altere a progressão da doença e melhore o prognóstico. O uso do UCDA, apesar do seu potencial em induzir melhora bioquímica e histológica, requer estudos adicionais para determinar o seu benefício a longo prazo.^{10,49,50,51,53,55} Antibióticos como, por exemplo, vancomicina oral estão em investigação com alguns resultados promissores.^{50,51,53,56} Estenoses dominantes são menos comuns em crianças e podem ser tratadas com dilatação com balão e/ou colocação de *stent*. Apesar dos riscos associados (pancreatite, colangite aguda), a dilatação pode melhorar a sobrevida livre de transplante.^{50,51}

RECOMENDAÇÕES

1. A CEP na infância é incomum. Dados publicados são escassos e não permitem ainda o desenvolvimento de recomendações baseadas em evidências (classe II b).
2. Manifestações clínicas iniciais na criança são similares às dos

adultos. Entretanto, não parece ser doença de adulto em estágios mais precoces (classe II b).

3. Biópsia hepática é importante na infância, principalmente para diagnóstico diferencial entre CEP de pequenos ductos e doença imunomediada (classe II a).

4. O risco de colangiocarcinoma na CEP da infância é baixo (classe II b).

5. Colonoscopia deve ser realizada em todo caso novo. Se for normal, repetir apenas se houver sintomas gastrointestinais. Não deve ser indicada como rastreamento para câncer colorretal (classe II a).

6. Não há tratamento farmacológico que altere a história natural da CEP na infância. Estenoses dominantes são incomuns na infância. O tratamento endoscópico (dilatação com sondas e/ou colocação de *stent*) pode melhorar a sobrevida livre de transplante (classe II b).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maggs JR, Chapman RW. An update on primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(3):377-83.
2. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2007;13(41): 5421-31.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatology* 2009;51(2):237-67.
4. Broome U, Olsson R, Loof L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38(4):610-5.
5. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382(9904):1587-99.
6. Nguyen DL, LaRusso NF, Lazaridis KN. In Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF, eds. *Schiff's Diseases of the Liver*. 11a ed. Hoboken, NJ, EUA: Wiley-Blackwell; 2011. p. 477-88.
7. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long term follow-up study. *Hepatology* 2002;35(6):1494-1500.
8. Nishimori I, Otsuki M. Autoimmune pancreatitis and IgG4-associated sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23(1):11-23.
9. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(25):3948-55.
10. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51(2):660-78.
11. Chapman RW, Arborough BA, Rhodes JM, et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980;21(10):870-7.
12. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44(5):1063-74.
13. Broome U, Olsson R, Loof L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38(4):610-5.
14. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):1155-8.
15. Chazouillères O, Poupon R, Capron JP, et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1990;11(1):120-3.
16. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36(Suppl 1):S3-12.
17. Shi J, Li Z, Zeng X, Lin Y, Xie WF. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res* 2009;39(9):865-73.
18. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, Burroughs AK. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34 (8):901-10.
19. Poropat G, Gijbels V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;19(1):CD003626.
20. Stanich PP, Björnsson E, Gossard AA, Enders F, Jorgensen R, Lindor KD. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2011;43(4):309-13.
21. Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013;58(2):329-34.
22. Lindström L, Hultcrantz R, Boberg KM, Friis-Liby I, Bergquist A. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(7):841-6.
23. Wunsch E, Trottier J, Milkiewicz M, et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014;60(3):931-40.
24. Mizuno S, Hirano K, Tada M, et al. Bezafibrate for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2010;45(7):758-62.
25. Kita R, Kita-Sasai Y, Hanaoka I, et al. Beneficial effect of bezafibrate on primary sclerosing cholangitis [three case reports]. *Am J Gastroenterol* 2002;97(7):1849-51.
26. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50(3):808-14.
27. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005;129(5):1464-72.
28. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134(2):89-95.
29. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124(4):889-93.
30. Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(9):783-8.
31. Lindström L, Boberg KM, Wikman O, et al. High dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis does not prevent colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(4):451-7.
32. Braden B, Halliday J, Aryasingha S, et al. Risk for colorectal neoplasia in patients with colonic Crohn's disease and concomitant primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(3):303-8.
33. Navaneethan U, Kochhar G, Venkatesh PG, et al. Duration and severity of primary sclerosing cholangitis is not associated with risk of neoplastic changes in the colon in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2012;75(5):1045-54.e1.
34. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(9):1638-45.
35. Hansen JD, Kumar S, Lo WK, Poulsen DM, Halai UA, Tater KC. Ursodiol and colorectal cancer or dysplasia risk in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2013;58(11):3079-87.
36. Janczewska I, Olsson R, Hultcrantz R, Broomé U. Pregnancy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver* 1996;16(5):326-30.
37. Wellge BE, Sterneck M, Teufel A, et al. Pregnancy in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2011;60(8):1117-21.
38. Ludvigsson JF, Bergquist A, Ajne G, Kane S, Ekborn A, Stephansson O. A population-based cohort study of pregnancy outcomes among women with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(1):95-100.1.
39. Kammeijer CQ, De Man RA, De Groot CJ. Primary sclerosing cholangitis and pregnancy. *Clin Pract* 2011;1(3):55.
40. Brites D, Rodrigues CM. Elevated levels of bile acids in colostrum of patients with cholestasis of pregnancy are decreased following ursodeoxycholic acid therapy. *J Hepatol* 1998;29(5):743-51.

41. Vitek L, Zelenková M, Brůha R. Safe use of ursodeoxycholic acid in a breast-feeding patient with primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2010;42(12):911-2.
42. Aljiffry M, Renfrew PD, Walsh MJ, Laryea M, Molinari M. Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *HPB (Oxford)* 2011;13(2):79-90.
43. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenosis in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002;36(2):151-6.
44. Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, Hoen H, Chalasani N. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2001;53(3):308-12.
45. Ismail S, Kylanpaa L, Mustonen H, et al. Risk factors for complications of CPRE in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2012;44(12):1.133-8.
46. Alkhatib AA, Hilden K, Adler DG. Comorbidities, sphincterotomy, and balloon dilation predict post-CPRE adverse events in PSC patients: operator experience is protective. *Dig Dis Sci* 2011;56(12):3.685-8.
47. Kaya M, Petersen BT, Baron TH, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1.059-66.
48. Ponsioen CY, Lam K, van Milligen de Wit AW, Huibregtse K, Tytgat GN. Four years experience with short-term stenting in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(9):2.403-7.
49. Shneider BL. Diagnostic and therapeutic challenges in pediatric primary sclerosing cholangitis. *Liver Transpl* 2012;18(3):277-81.
50. Miethke AG, Balistreri WF. Sclerosing cholangitis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editores. *Liver disease in children*. 4ª ed. Nova York: Cambridge University; 2014. p. 322-40.
51. Kerker N, Miloh T. Sclerosing cholangitis: pediatric perspective. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12(3):195-202.
52. Mieli-Vergani G, Vergani D. Unique features of primary sclerosing cholangitis in children. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26(3):265-8.
53. Ibrahim SH, Lindor KD. Current management of primary sclerosing cholangitis in pediatric patients. *Pediatr Drugs* 2011;13(2):87-95.
54. Girard M, Franchi-Abella S, Lacaille F, Debray D. Specificities of sclerosing cholangitis in childhood. *Cin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36(6):530-535.
55. Gilger MA, Gann ME, Opekun AR, Gleason WA Jr. Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(2):136-41.
56. Abarbanel DN, Seki SM, Davies Y, et al. Immunomodulatory effect of vancomycin or Treg in pediatric inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Immunol* 2013;33(2):397-406.

