

# Programa de Educação Médica Continuada



## Hepatite auto-imune e síndromes correlatas

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE  
GASTROENTEROLOGIA**

# Editorial

*A Sociedade Brasileira de Hepatologia tem como um de seus objetivos primordiais a promoção de Educação Médica Continuada de elevada qualidade científica. Neste projeto ela se propõe a fazê-lo através de discussão de casos clínicos, entrevistas e revisões de atualização sobre temas fundamentais em Hepatologia, abordados por renomados especialistas da área.*

*A Zambon participa desta iniciativa, levando à classe médica a melhor mensagem técnico-científica, com o apoio da Sociedade Brasileira de Hepatologia.*

*Nesta edição o médico terá a oportunidade de atualizar seus conhecimentos através da informação mais precisa e atual sobre um importante problema: Hepatite auto-imune e síndromes correlatas.*

**João Galizzi Filho**  
Presidente

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE  
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



Atha Comunicação e Editora – e-mail: 1atha@uol.com.br

Criação e Coordenação editorial

# Hepatite auto-imune e síndromes correlatas



## Dr. Eduardo Cançado

Médico Gastroenterologista

Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da USP.

### Introdução

A hepatite auto-imune (HAI) é uma doença necroinflamatória crônica do fígado. Tem presumivelmente etiologia auto-imune, mas o fator desencadeante é desconhecido. Cursa com destruição progressiva do parênquima hepático e, na ausência de tratamento, freqüentemente evolui para cirrose.

A agressão hepatocelular na HAI é mediada por células, provavelmente por citotoxicidade celular direta ou mediada por anticorpos, porém o alvo antigênico no hepatócito é desconhecido. Linfócitos T ativados, preponderantemente com fenótipo auxiliar (CD4+), exibem marcadores de ativação (receptor para interleucina 2 e HLA DR). A proliferação dessas células é bloqueada quando anticorpos anti-HLA DR são adicionados ao meio de cultura, o que não ocorre com anticorpos anti-HLA DQ e anti-HLA DP, indicando que a restrição do reconhecimento antigênico é modulada, *in vitro*, por moléculas de HLA DR.

Não há um exame que diagnostique a HAI de maneira absoluta. É prudente seguir as orientações do grupo internacional de estudos da HAI, tendo-se em mente que o objetivo principal foi o de padronizar o diagnóstico das formas clássicas da doença [Tabela 1].

### Manifestações clínicas

As formas de apresentação da HAI são variadas. O que mais freqüentemente se observa são quadros parecidos com o de uma hepatite aguda com icterícia, colúria e acolia fecal em mulheres jovens, principalmente crianças e adolescentes. Manifestações gerais inespecíficas, como adinamia e astenia, podem ser observadas em menor proporção. Outra maneira de a doença se exteriorizar é por meio de complicações da cirrose hepática, com hemorragia digestiva secundária a hipertensão portal ou a ascite. A forma de apresentação como hepatite fulminante é pouco freqüente, mais comum nos pacientes com HAI tipo 2, e geralmente tem prognóstico sombrio, pois a resposta à imunossupressão não está garantida. Manifestações extra-hepáticas, especialmente artralgia, podem ser os sintomas dominantes. Formas assintomáticas, identificadas em exames de check-up, são incomuns.

Pela inespecificidade de sintomas e sinais clínicos das formas de apresentação, pela possibilidade de a doença manifestar-se em mulheres em qualquer faixa etária e, embora menos freqüente, pelo acometimento do sexo masculino, a HAI deve ser investigada em todos os pacientes em que não foi definida a causa das alterações dos exames bioquímicos hepáticos.

Deve-se estar atento à concomitância com outras doenças auto-imunes. Nos casos em que o anticorpo antinúcleo (AAN) está presente, há maior incidência de doenças reumatológicas, e entre elas a doença reumatóide é a que mais se associou à HAI em nossa experiência. As doenças auto-imunes da tireóide, a anemia hemolítica auto-imune e a doença celíaca devem ser investigadas.

### Exames complementares

As aminotransferases, em geral, estão elevadas em mais dez vezes o valor normal, mas há uma variação ampla, desde discretas alterações até valores que lembram os de uma hepatite aguda. Ao contrário, os valores de fosfatase alcalina raramente são maiores que três vezes. Os níveis de bilirrubinas também são extremamente variáveis, desde formas anictéricas até quadros com icterícia importante, quando a lesão hepatocelular é intensa, especialmente nas formas fulminantes.

Os auto-anticorpos são os marcadores mais característicos da HAI, mas não patognomônicos. São detectados em cerca de 90% dos casos. Os mais importantes marcadores são: o anticorpo antimúsculo liso (AAML) com reatividade para antígenos localizados nos microfilamentos (anticorpo antimicrofilamentos – AAMF) e o AAN, marcadores da HAI tipo 1; o anticorpo antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (AAMFR-1) e o anticorpo anticitosol hepático tipo 1 (AACH-1), marcadores da HAI tipo 2; e o anticorpo antiantígeno hepático solúvel/antifígado-pâncreas (AAHS/FP), marcador da controversa HAI tipo 3.

A hipergamaglobulinemia é alteração freqüente na HAI, especialmente nas formas clássicas da HAI-1, quando o marcador é o AAML/AAMF, e da HAI-3. A HAI-2 cursa, geralmente, com níveis mais baixos de gamaglobulinas.

O exame anatomopatológico do fígado é importante para o diagnóstico, pois a HAI é o melhor exemplo de hepatite crônica com intensa atividade inflamatória. Embora não haja alteração histológica patognomônica, a presença de necrose em saca-bocados (hepatite de interface) importante e a atividade lobular de moderada a intensa atividade, de necrose confluyente, de infiltrado inflamatório



**Tabela 2. Formas variantes da HAI**

Parâmetros	HAI/AAM	HAI com biópsia de hepatite aguda/fulminante	HAI sem marcador	HAI em homens
Manifestações clínicas	Semelhantes	Semelhantes	Semelhantes	Semelhantes
Alterações bioquímicas	Semelhantes	Semelhantes	Semelhantes	Semelhantes
Alterações histológicas	Semelhantes	Componente portal e lobular; necrose confluyente, sem lesões de interface	Iguais	Semelhantes
Marcadores sorológicos	AAM, anti-M2, AAML, AAN	AAML, AAN, AAMFR-1, AAAHS/FP	Sem marcador	Semelhantes
HLA DR	DR3, DR7 e DR13	DR3, DR7 e DR13	Sem marcador	DR3, DR7 e DR13
Tratamento	PD e AZA	PD e AZA	PD e AZA	PD e AZA

AAM = anticorpo antimitocôndria; PD = prednisona, AZA = azatioprina - Anti-M2 = enzimas do complexo piruvato desidrogenase

rosante primária com níveis elevados de gamaglobulinas e aminotransferases, com auto-anticorpos AAML/AAMF ou AAN reativos, com hepatite de interface exuberante. Da mesma forma, há pacientes com HAI que, à biópsia hepática, exibem lesão florida de ducto biliar, como se observa na cirrose biliar primária. Ao contrário, são observados casos diagnosticados com cirrose biliar primária com níveis mais elevados de aminotransferases e gamaglobulinas, com hepatite de interface mais proeminente. Nessas situações a conduta terapêutica em geral é a associação de tratamento das duas enfermidades concomitantes: se o diagnóstico prévio era de HAI, complementa-se com ácido ursodesoxicólico; se era de uma das doenças colestáticas auto-imunes, complementa-se com prednisona e azatioprina e se avalia a resposta terapêutica.

Outra forma de sobreposição da HAI é com a hepatite pelo VHC. Nessa situação a conduta é mais difícil, pois o tratamento de uma das doenças pode ser prejudicial para a outra. Em geral, opta-se pelo tratamento da HAI, a despeito do possível aumento de replicação viral do VHC com corticóide e imunossupressor.

## Tratamento

Está justificado o tratamento de todo paciente que preencha os critérios para o diagnóstico provável ou definitivo de HAI, particularmente dos doentes com boa reserva funcional hepática (sem ascite), sintomáticos e com importante atividade inflamatória à biópsia hepática. Para os pacientes com formas leves da doença, a indicação e os benefícios do tratamento são menos claros. Nessa situação, recomendar-se-ia acompanhamento cuidadoso, com avaliação clínica e bioquímica freqüente e histológica a cada 12-18 meses, para se detectar a evolução da enfermidade.

Os portadores de cirrose avançada na época do diagnóstico tendem a apresentar atividade inflamatória menos intensa e menor resposta terapêutica, de forma que a indicação de tratamento desses casos também é discutível, principalmente se houver sinais de descompensação, como a presença de ascite, situação associada a elevado risco de infecções graves como peritonite bacteriana espontânea.

## Esquemas terapêuticos clássicos

Dois esquemas terapêuticos são igualmente efetivos na indução da remissão clínica, bioquímica e histológica na HAI: a monoterapia com corticosteróides e a sua asso-

ciação com a azatioprina. No esquema de combinação de drogas, comumente se administra prednisona/prednisona na dose de 30 mg/dia e 50 mg/dia de azatioprina para pacientes adultos. As drogas são administradas por via oral, pela manhã, em dose única. Após 30 dias, a dose do corticosteróide é reduzida para 20 mg/dia, enquanto a da azatioprina é aumentada para 75 mg/dia. Após 60 dias, novo ajuste é recomendável, diminuindo-se a dose do corticosteróide para 15 mg/dia. A partir de então, ajustam-se as doses das medicações de acordo com os efeitos colaterais das mesmas.

Independentemente do esquema terapêutico utilizado na indução da remissão, as doses diárias de manutenção do corticóide são de 5-20 mg e da azatioprina de 50-125 mg para adultos. Se houver necessidade de empregar doses diárias mais altas para manutenção das aminotransferases e das gamaglobulinas em níveis normais, deve-se ponderar entre os altos índices de efeitos colaterais ou a elevação das enzimas hepáticas em duas a três vezes acima do valor normal. O uso isolado de azatioprina como tratamento de manutenção também é possível. Nessa condição a dose de azatioprina poderá atingir 150 mg/dia.

As taxas de remissão, induzidas pelo tratamento inicial monoterápico ou combinado, são de 60% a 80% em dois anos. Cerca de 60-90% requererão terapia de manutenção de longo prazo. A recidiva geralmente ocorre no primeiro ano após a retirada das drogas, mas é possível após muitos anos.

Recomenda-se evitar a suspensão das drogas antes de dois anos de tratamento. Para suspendê-las, é necessária nova biópsia hepática para confirmar que não há persistência de atividade inflamatória significativa (atividade periportal menor do que 2). A suspensão do tratamento deve ser tentada nos pacientes que podem ser monitorizados com freqüência.

A reposição de cálcio com vitamina D deve ser considerada em todos os pacientes em uso prolongado de corticosteróide, na tentativa de evitar o aparecimento de osteoporose. A utilização de alendronatos ou de calcitonina justifica-se com o diagnóstico estabelecido da osteoporose.

## Outras opções de tratamento

A ciclosporina foi utilizada em monoterapia, na dose de 2 a 5 mg/kg/dia, de modo a manter os níveis de vale entre 100 e 300 ng/ml. Após melhora inicial, o regime de tratamento foi mudado para o convencional.

Utilizamos a ciclosporina como opção de tratamento duplo nos pacientes que não podem utilizar o corticóide ou a azatioprina e como parte de esquema tríplice, associada ao esquema clássico. Em esquema associado, não existe estudo padronizado que estipule qual a dose de ciclosporina a ser iniciada e quais seriam a do corticóide e a da azatioprina.

A nefrotoxicidade é seu principal efeito adverso. Outros efeitos colaterais incluem hipertensão arterial, hiperpotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, dislipidemia, hiperglicemia, neurotoxicidade (parestesias, cefaléia, tremores, convulsões e confusão mental), hirsutismo, hipertricose, hiperplasia gengival e síndrome hemolítico-urêmica.

Os dados disponíveis a respeito do uso do tacrolimo no tratamento da HAI ainda são preliminares, envolvendo casuística reduzida. Seu uso foi associado a resposta favorável, com níveis de vale de 5-10 ng/ml. Os principais efeitos colaterais são neurotoxicidade, nefrotoxicidade, hipertensão arterial, hiperpotassemia, descompensação diabética, cefaléia e alopecia.

Pacientes intolerantes à azatioprina ou com persistência de alterações de aminotransferases mesmo com doses de 2 mg/kg/dia podem ser tratados com mofetila na dose de até 1g duas vezes por dia. Os efeitos adversos mais comuns são diarreia, vômitos, anemia, plaquetopenia e leucopenia.

O uso de ácido ursodesoxicólico tem indicação bem definida apenas nas formas variantes colestatías. Contudo, em cerca de um quarto dos pacientes com HAI observam-se níveis persistentemente elevados de enzimas canaliculares, notadamente da  $\gamma$ GT, as quais, após a introdução do ácido ursodesoxicólico, reduzem-se drasticamente.

Devido às suas propriedades imunomoduladoras, o difosfato de cloroquina foi avaliado em estudo piloto na prevenção da recorrência da HAI após a suspensão do tratamento imunossupressor convencional. O grupo tratado com cloroquina, por pelo menos um ano, apresentou taxa de recorrência de 23%, em comparação a 72% no grupo não tratado ( $p=0,03$ ). Não houve efeitos adversos significativos com o seu uso. Só se justifica a utilização dessa medicação em ensaios controlados.

O uso de corticosteróides com menos efeitos colaterais tem sido testado em alguns ensaios, mas os resultados

não são definitivos. O deflazacorte foi utilizado na manutenção da resposta terapêutica ao esquema tradicional, mas não em estudos para induzi-la. Os resultados da utilização da budesonida são contraditórios.

## Uso de contraceptivos e gravidez

Como a HAI é doença hepatocelular, o uso de estrógenos não está contra-indicado, pois são drogas potencialmente colestatías. A gravidez é segura nas pacientes com boa reserva funcional. A liberação do uso da azatioprina durante a gravidez não foi, ainda, totalmente determinada, porém parece que a incidência de anomalias congênitas é baixa. Nossa orientação é retirá-la durante a gravidez e retorná-la após o término do aleitamento. O ideal seria suspendê-la a partir do momento em que se planeja a gravidez e de a dose do corticosteróide ser elevada para 20 mg/dia. Dá-se preferência ao parto normal pela possibilidade de surgimento de ascite após laparotomia em cirróticos e suas inoportunas complicações.

## Transplante hepático

As indicações de transplante hepático na HAI não diferem de suas indicações em outras doenças hepáticas em fase final, segundo os critérios adotados pelos serviços de transplante de fígado. O surgimento espontâneo de ascite em pacientes sob tratamento imunossupressor adequado deveria levar o médico a discutir a indicação de transplante com o seu paciente.

Em razão da possibilidade de recidiva da HAI após o transplante, a manutenção do uso de corticosteróide tem sido proposta em diversos centros de transplante hepático. Todavia, tem-se questionado essa conduta.

Há consenso sobre a recorrência da HAI após o transplante, em frequência que varia de 27% a 41%. Entretanto, deve-se salientar que não se diagnosticam casos típicos da doença, como as formas iniciais. Esteve mais relacionada a pacientes que chegaram ao transplante com a doença hepática mal controlada, isto é, com atividade inflamatória importante no explante. Por essa razão, mesmo que o paciente tenha sido incluído em lista, o tratamento da HAI deve ser proposto e bem conduzido até o momento do transplante.

## Referências Bibliográficas

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
2. Ayata G, Gordon FD, Lewis WVD, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathologic study. *Hepatology* 2000;32:185-92.
3. Beuers U, Rust C. Overlap syndromes. *Semin Liver Dis*. 2005;25:311-20.
4. Cancado ELR, Porta G. Autoimmune hepatitis in South America. In: Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U. *Imunology and Liver*. Falk Symposium 114. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000:82-92.
5. Czaja AJ, Bianchi FB, Carpenter HA, et al. Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2005;41:207-15.
6. Krawitt E. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66.
7. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology*. 2006;43:S132-44.
8. Mucenic M, Mello ES, Cancado EL. Chloroquine for the maintenance of remission of autoimmune hepatitis: results of a pilot study. *Arq Gastroenterol*. 2005;42:249-55.
9. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisolone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735-37.
10. Summerskill WHJ, Korman MG, Ammon HV, Baggentoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;16:876-83.



# Estudo Comentado

**Aécio Flávio Meirelles de Souza**

*Professor Adjunto de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da UFJF;  
Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Coordenador do Centro de Hepatites do Hospital  
Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG*

## Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Randomized Trial

*Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, and Colin P*

A doença hepática gordurosa não-alcóolica (DHGNA) é uma das principais causas atuais de doença hepática crônica, especialmente nos países industrializados. Sua incidência está relacionada a hábitos de vida, obesidade, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2. Ela pode ser totalmente assintomática, descoberta na realização de exames de imagem hepática, ou apresentar-se com alteração das provas de função hepática e às vezes já como doença hepática crônica evidente. Os portadores de DHGNA podem ter alterações da histologia hepática muito variáveis, de uma simples esteatose até a esteato-hepatite em grau crescente de intensidade, e evolui como cirrose hepática em cerca de 20% dos casos; apresenta também risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

O tratamento da DHGNA baseia-se na mudança do estilo de vida com orientação nutricional adequada para perda gradual do excesso ponderal e atividade física regular. As terapêuticas farmacológicas propostas fundamentam-se no controle da resistência aumentada à ação da insulina e/ou na diminuição da atividade inflamatória tecidual hepática. Nesta linha destaca-se o ácido ursodeoxicólico (AUDC), cuja ação medicamentosa parece atuar na estabilidade da membrana mitocondrial, na melhora do fluxo sanguíneo e com ação imunomoduladora. Vários estudos clínicos mostram, no entanto, resultados terapêuticos conflitantes. Neste trabalho de larga escala de Lindor e colaboradores, foram randomizados 166 pacientes portadores de esteato-hepatite não-alcóolica, documentada por biópsia hepática. Eles foram randomizados em dois grupos, com parâmetros clínicos (idade, sexo, peso, IMC), testes de função hepática e dados histológicos semelhantes. Todos foram estimulados a mudanças de hábitos de vida, com perda ponderal nos obesos. O primeiro grupo recebeu AUDC, na dose de 13-15 mg/kg/dia, e o segundo apenas placebo. O objetivo

principal do trabalho foi avaliar a melhora bioquímica e histológica ao final de dois anos de acompanhamento médico.

Dos 166 pacientes incluídos, 40 não completaram o estudo, sendo 20 por efeitos adversos da medicação, dos quais 11 recebiam AUDC e nove placebo. Dez pacientes foram retirados do trabalho por problemas pessoais, em dois houve perda de segmento e em sete falta de aderência, havendo um óbito não relacionado à medicação. Não ficou totalmente esclarecido a qual grupo pertenciam esses pacientes que descontinuararam o estudo. Ao término, ambos os grupos apresentaram melhora semelhante em grau variável da aminotransferase. Foi realizada nova biópsia hepática em 107 pacientes ao final da pesquisa. Houve significante melhora do grau da esteatose em 35% dos casos e piora em 6 pacientes. O grau da atividade inflamatória permaneceu estável em 59 pacientes, ocorrendo melhora e agravamento em número semelhante, independentemente do tratamento. Da mesma forma, o grau de fibrose permaneceu estável em 56 pacientes, havendo regressão em 20 e progressão em 27. De um modo global, as alterações bioquímicas e histológicas foram semelhantes, independentemente do grupo randomizado. Os autores concluíram então que o AUDC, na dose de 13-15 mg/kg/dia, não apresentou benefício terapêutico neste grupo de pacientes. Se o AUDC pudesse ser estudado em dosagens maiores, poderíamos talvez ter melhores resultados em relação ao placebo. Talvez os resultados positivos alcançados nos dois grupos com normalização da aminotransferase e melhora da esteatose tenham sido relacionados a reorientação dietética e comportamental. Assim sendo, a terapêutica farmacológica para os portadores de DHGNA constitui-se ainda hoje um desafio.

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE  
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



**Ursacol**  
ácido ursodesoxicólico