

HENRIQUE CARVALHO ROCHA

**Aspectos clínicos, epidemiológicos e evolutivos de pacientes com
doença inflamatória intestinal associada a doenças hepáticas
autoimunes**

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela

**Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do
Adulto
Belo Horizonte - MG
2018**

Rocha, Henrique Carvalho.

R672a Aspectos clínicos, epidemiológicos e evolutivos de pacientes com doença inflamatória intestinal associada a doenças hepáticas autoimunes [manuscrito]. / Henrique Carvalho Rocha. - - Belo Horizonte: 2018.

60f.: il.

Orientador (a): Eduardo Garcia Vilela.

Área de concentração: Saúde do Adulto.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doenças Inflamatórias Intestinais. 2. Doenças Autoimunes. 3. Hipertensão Portal. 4. Transplante de Fígado. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Vilela, Eduardo Garcia. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 420

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

HENRIQUE CARVALHO ROCHA

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal de Minas
Gerais, como requisito parcial à obtenção do
título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde
do Adulto.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela

Belo Horizonte, MG, 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora:

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor:

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação:

Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa:

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina:

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina:

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação:

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica:

Profa. Valéria Maria Augusto

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Profa. Suely Meireles Rezende

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Sarah Teixeira Camargos

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Suely Meireles Rezende

Letícia Lemos Jardim – Discente Titular

Ricardo Mesquita Camelo – Discente Suplente

Dedico este trabalho ao meus pais, meus maiores exemplos de esforço e perseverança, que nunca mediram esforços para que eu chegasse até aqui. E à Carol, minha companheira em toda esta jornada.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço a Deus, por ter colocado pessoas especiais ao meu lado durante todo este período e sempre trilhado o caminho certo a percorrer, mesmo que às vezes tortuoso.

Aos meus pais, Vanderlande e Marta, que mesmo de longe participaram de todo o processo, sempre dando apoio e incentivo para vencer mais uma etapa.

À minha esposa, Ana Carolina, obrigado por entender os dias, as noites e os finais de semana de estudos. Você foi essencial em todos os momentos.

Aos professores, preceptores, colegas e amigos do Instituto Alfa de Gastroenterologia, pela contribuição direta ou indireta a este trabalho, em especial aos colegas da residência da Gastroenterologia.

Ao meu orientado, Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela, que além de transmitir conhecimento médico e acadêmico, tornou-se um grande amigo. Serei sempre grato por todos os conselhos e ensinamentos.

“O tempo muito me ensinou:
Ensinou a amar a vida,
Não desistir de lutar,
Renascer na derrota,
Renunciar às palavras
e pensamentos negativos,
Acreditar nos valores humanos,
E a ser OTIMISTA.
Aprendi que mais vale
tentar do que recuar...
Antes acreditar
do que duvidar,
Que o que vale na vida,
Não é o ponto de partida,
E sim a nossa caminhada”.

Cora Coralina

Lista de abreviações e siglas

DII – doença inflamatória intestinal

RCU – retocolite ulcerativa

DC – Doença de Crohn

CEP – colangite esclerosante primária

CBP – colangite biliar primária

HAI – hepatite autoimune

HC-UFMG - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

FA – fosfatase alcalina

GGT – gamaglutamil transferase

AST – aspartato aminotransferase

ALT – alanina aminotransferase

FAN – fator antinúcleo

AML – anticorpo antimúsculo liso

AMA – anticorpo antimitocôndria

Anti-LKM-1 – antimicrosoma de fígado e rim tipo 1

CVM – citomegalovírus

CPRE – colangiopancreatografia endoscópica retrógrada

SUMÁRIO

<u>1. TÍTULO</u>	10
<u>2. CONSIDERAÇÕES INICIAIS</u>	10
<u>2.1. Introdução</u>	10
<u>2.2. Antecedentes científicos</u>	11
<u>3. OBJETIVOS</u>	14
<u>3.1. Objetivo Geral</u>	14
<u>3.2. Objetivos Específicos</u>	14
<u>4. PACIENTES E MÉTODOS</u>	15
<u>4.1. Pacientes e métodos</u>	15
<u>4.2 Critérios diagnósticos</u>	17
<u>4.3. Análise estatística</u>	21
<u>5. Referências bibliográficas</u>	23
<u>6. ARTIGO</u>	28
<u>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>	57
<u>APÊNDICES</u>	58
<u>Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</u>	

1. TÍTULO

Aspectos clínicos, epidemiológicos e evolutivos de pacientes com doença inflamatória intestinal associada a doenças hepáticas autoimunes

2. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

2.1. INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são afecções crônicas, recorrentes, de caráter inflamatório, que englobam retocolite ulcerativa (RCU), doença de Crohn (DC) e colites não-classificadas. Ainda que a etiologia permaneça desconhecida, sugere-se que ocorra resposta inflamatória inapropriada a microbiota intestinal em pacientes geneticamente susceptíveis^{1,2}. As manifestações extraintestinais são frequentes e estão presentes entre 21 e 47% dos pacientes³. Mais comumente, envolvem sistema músculo-esquelético, pele, olhos e trato hepatobiliar⁴. Ainda que a prevalência seja menor, a associação entre DII e doenças hepáticas autoimunes tem sido descrita há vários anos, sobretudo relacionada a colangite esclerosante primária (CEP)⁵. Outras doenças hepáticas autoimunes também podem estar associadas as DII, entre elas, pode-se citar colangite autoimune colangite biliar primária (CBP), colangite esclerosante primária de pequenos ductos (CEP de pequenos ductos), hepatite autoimune (HAI) e síndromes de sobreposição (ou síndromes variantes) – quando há associação entre duas doenças hepáticas autoimunes⁶. Contudo, os aspectos clínicos e evolutivos são menos conhecidos. Um dos fatores relaciona-se ao número menor de relatos de caso e séries de caso descritos na literatura⁷.

Acredita-se que, de modo geral, as manifestações hepatobiliares apresentam curso evolutivo independente da atividade intestinal, seja na UC seja na DC⁴. A fisiopatologia da associação DII e doenças hepatobiliares não é completamente conhecida. Fatores

genéticos, ambientais, luminais (microbiota intestinal) e imunológicos, que estão relacionados à fisiopatologia da DII, também podem contribuir para as desordens hepatobiliares. A circulação entero-hepática de linfócitos do intestino para o fígado é uma alteração relevante que poderia estar associada ao desenvolvimento das doenças hepáticas autoimunes, principalmente em relação a CEP. Além disso, podem ocorrer alterações hepatobiliares consequentes da própria DII, como colelitíase e trombose portal, e ainda efeitos adversos das medicações utilizadas no tratamento da DII, como hepatite medicamentosa ou reativação de hepatite B^{8,9}.

O objetivo dessa dissertação é avaliar os pacientes com DII associada às doenças hepáticas autoimunes e traçar um perfil do comportamento evolutivo das doenças.

2.2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Vários estudos têm sido publicados acerca da associação entre DII e doenças hepáticas autoimunes, entretanto a maioria deles aborda exclusivamente a CEP¹⁰. Boonstra *et al* e Weismüller *et al* e demonstraram que a associação DII e CEP apresenta um fenótipo distinto quando comparado a situações na quais a DII manifesta-se isoladamente^{11,12}. A RCU tem comportamento tipicamente mais quiescente e evolui com menos episódios de recorrências; o reto tende a permanecer preservado, contudo a ileíte de refluxo é mais frequente nesses pacientes¹³⁻¹⁵. Após realização de proctocolectomia, há prevalência maior de bolsite⁴. A incidência de tumores hepatobiliares e colônicos é maior e, em relação ao transplante hepático, observa-se maior risco de rejeição e de complicações vasculares^{10,13,14}. Em relação as outras doenças hepáticas autoimunes, pouco se sabe.

A CEP é doença das vias biliares de caráter progressivo, caracterizada por fibrose concêntrica, obliterativa, que gera estenose dos ductos biliares e, conseqüentemente, cirrose na maioria dos casos¹⁶. Esta afecção está fortemente associada as DII e foi descrita

pela primeira vez na década de 1960¹⁷. A prevalência de DII nos pacientes com CEP varia de 60-80%, sendo a RCU a forma mais prevalente (85%)¹⁸. Habitualmente, as DII antecedem o aparecimento da CEP em anos, porém a apresentação da doença hepática pode ser concomitante ou mesmo anteceder o diagnóstico das DII¹³. Independentemente da associação, não há tratamento efetivo para CEP. Quando oportuno, o transplante hepático é a única terapia curativa disponível^{19,20}. Nos pacientes com CEP, a sobrevida livre de transplante em 10 anos é cerca de 65%¹⁶. Quando associada a DC, é possível que a CEP ocorra principalmente nos pacientes com doença extensa de cólon, sendo raro nos pacientes com doença isolada de delgado^{21,22}. As características clínicas e evolutivas dessa associação são pouco conhecidas. Halliday *et al*, em estudo retrospectivo realizado na Inglaterra, evidenciaram melhor prognóstico nos pacientes que apresentavam DC/CEP quando comparado com pacientes com RCU/CEP utilizando para tal duas séries com 32 pacientes DC/CEP e 64 pacientes RCU/CEP. Os desfechos primários analisados foram câncer, transplante e óbito, com resultados diferentes entre os dois grupos, sendo estes desfechos mais prevalentes do grupo RCU/CEP²¹.

A CEP de pequenos ductos também pode ser considerada manifestação extraintestinal das DII. Alterações laboratoriais e histológicas são semelhantes à CEP, contudo não há acometimento macroscópico dos ductos. A doença é mais comumente encontrada nos pacientes com doença de Crohn e a presença de DII não parece ter influência no prognóstico da doença hepática²¹⁻²³.

A hepatite autoimune (HAI) é condição imunomediada, que afeta primariamente os hepatócitos. Há combinação de fatores ambientais, genéticos e imunes envolvidos na patogênese da doença²⁴⁻²⁶. A associação entre DII e HAI pode representar fenótipo único de doença. Em comparação com os pacientes com HAI isolada, pacientes com DII/HAI desenvolvem HAI em idade mais precoce, tendem a ser mais refratários ao tratamento

com imunossuppressores, apresentam maior taxa de mortalidade e a necessidade de realização de transplante hepático é maior²⁶.

A colangite biliar primária (CBP), previamente denominada de cirrose biliar primária, apresenta como característica principal a presença do marcador sorológico o anticorpo anti-mitocôndria (AMA). Sob ponto de vista histológico, há colangite destrutiva não supurativa, que afeta principalmente ductos interlobulares. Quando tais alterações estão associadas a reação inflamatória intensa constituída por linfócitos, plasmócitos, macrófagos, eosinófilos e, algumas vezes, por granuloma epitelióide recebe o nome de reação ductal florida²⁷. A associação com DII é bastante rara. Há apenas alguns casos descritos na literatura²⁸⁻³⁰.

A colangite autoimune, termo não aceito de modo unânime, pode ser caracterizada por alterações colestáticas crônicas (elevação de FA e GGT) com presença de marcadores de autoimunidade, como anticorpo antinúcleo (FAN), e, aumento de gamaglobulinas, sem outros critérios de imagem ou histológicos que poderiam conceituá-la como outras doenças hepáticas autoimunes. Com base na literatura, o termo “colangite autoimune” é impreciso, mas, a despeito disso não deve ser utilizado como sinônimo de CBP AMA-negativo³¹. Pouco se sabe sobre a associação DII e colangite autoimune.

As síndromes de sobreposição foram inicialmente descritas por meio de evidências de achados típicos de mais de uma doença hepática autoimune em um mesmo paciente. Estas síndromes podem manifestar-se concomitantemente ou surgirem sequencialmente durante sua evolução³². A maioria dos casos descritos ocorre entre CBP e HAI (CBP/HAI) e CEP e HAI (CEP/HAI). A sobreposição de CBP e CEP é raramente relatada. Em relação a forma de apresentação, as síndromes de sobreposição podem ser divididas da seguinte maneira: 1) apresentação sequencial de duas doenças distintas, 2)

presença concomitante de duas doenças hepáticas autoimunes bem definidas, 3) espectro contínuo e flutuante de alterações clínicas, laboratoriais e histológicas comuns a mais de uma doença hepática autoimune, ou 4) presença de uma doença hepática autoimune bem definida com características peculiares a outras doenças hepáticas autoimunes^{19,26,33}.

Por fim, é importante salientar que alterações séricas de enzimas hepáticas podem ser encontradas em até 30% dos pacientes com DII. Na maioria das vezes, não se constituem em doença propriamente dita e apresentam bom prognóstico^{4,9}.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

O estudo tem como objetivo descrever aspectos clínicos, epidemiológicos e evolutivos dos pacientes com DII e doenças hepáticas autoimunes associadas e comparar o grupo de pacientes que apresenta DII associada a CEP com o grupo de pacientes que apresenta DII associada a outras doenças hepáticas autoimunes.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) comparar o grupo CEP com o grupo outras doenças hepáticas autoimunes quanto ao intervalo de tempo entre o diagnóstico da DII e o diagnóstico das doenças hepáticas autoimunes até o final do período de acompanhamento dos pacientes, necessidade de uso de corticoide ao diagnóstico da DII, uso de terapia biológica e medicamentos no tratamento atual da DII, necessidade de transplante para abordagem das doenças hepáticas e ocorrência de DII *de novo* no pós-transplante hepático.
- b) comparar o grupo CEP com o grupo outras doenças hepáticas autoimunes quanto a extensão e localização das DII de acordo com a classificação de Montreal;

- c) avaliar comparativamente desfechos transplante hepático, procedimento cirúrgico para abordagem da DII, neoplasias intestinais ou hepatobiliares e taxa de mortalidade entre o grupo CEP e o grupo outras doenças hepáticas autoimunes.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional, tipo coorte histórico, realizado a partir de dados obtidos dos prontuários dos pacientes. Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, que em algum momento foram acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais com diagnóstico de doença inflamatória intestinal (retocolite ulcerativa ou doença de Crohn) associada a doença hepática autoimune (colangite autoimune, colangite biliar primária, colangite esclerosante primária, colangite esclerosante primária de pequenos ductos, hepatite autoimune e síndromes de sobreposição). Variáveis clínicas, epidemiológicas e evolutivas foram estudadas em toda amostra de pacientes e, separadamente, no grupo de pacientes com doença inflamatória intestinal e colangite esclerosante primária e no grupo de pacientes com doença inflamatória intestinal associada a outras doenças hepáticas autoimunes, sendo realizada comparação entre ambos. As variáveis e os desfechos avaliados no estudo foram os seguintes:

- Idade
- Sexo
- Tabagismo
- Tempo de diagnóstico das DII e das doenças hepáticas
- Tempo de seguimento

- Aspectos clínicos e comportamentais das DII
- Uso de corticoide para tratamento das DII
- Tratamento medicamentoso para DII
- DII *de novo* pós-transplante
- Hipertensão porta
- Perfil bioquímico hepático ao diagnóstico das doenças hepáticas
- Infecção por citomegalovírus (CMV)
- Transplante hepático
- Procedimento cirúrgico para DII
- Óbito

O termo DII *de novo* foi utilizado para caracterização diagnóstica de DII após o transplante hepático nos pacientes que não apresentavam critérios endoscópicos ou suspeita clínica de DII antes do transplante. A hipertensão porta foi diagnosticada a partir de achados indiretos, como presença de varizes esofagogástricas, ascite, esplenomegalia, inversão do fluxo na veia porta e presença de vasos colaterais porto-sistêmicos.

Os pacientes com DII *de novo* não foram incluídos na análise do desfecho transplante hepático.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais CAAE 65962817.2.0000.5149 e os pacientes que aceitaram participar do trabalho assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

4.2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico da DII foi estabelecido com base nos achados clínicos, radiológicos, endoscópicos, histológicos e cirúrgicos³⁴. Sabidamente, a DC pode acometer qualquer

segmento do trato digestivo, da boca ao ânus e classificá-la sob ponto de vista fenotípico é premissa para adequado manejo terapêutico. Para tal, foi utilizada a classificação de Montreal, que se baseia na idade ao diagnóstico, localização, comportamento da doença e presença de doença perianal^{2,4,34}. (TABELA 1)

Tabela1: Classificação de Montreal para doença de Crohn

Idade ao diagnóstico	A1 – abaixo de 16 anos A2 – entre 17 e 40 anos A3 – acima de 40 anos
Localização	L1 – íleo L2 – cólon L3 – ileocolônica L4 – TGI superior isolado
Comportamento	B1 – não estenosante, não penetrante B2 – estenosante B3 – penetrante p – doença perianal

TGI: trato gastrointestinal

Em relação a RCU, a doença acomete basicamente o intestino grosso e o processo inflamatório está presente na mucosa colônica e também na lâmina própria, como mais recentemente tem sido demonstrado³⁵. De acordo com a classificação de Montreal, a UC é classificada em três grupos: E1 (doença localizada apenas no reto – proctite), E2 (acometimento estende-se até a flexura esplênica – colite esquerda) e E3 (processo inflamatório estende-se além da flexura esplênica – pancolite)³⁶.

A CEP constitui-se em doença hepática colestática crônica, imunomediada, que acomete árvore biliar intra e/ou extra-hepática, gerando inflamação, fibrose, obliteração de ductos biliares e, conseqüentemente, cirrose de padrão biliar²⁰. O diagnóstico de CEP baseia-se nos seguintes achados: 1) colestase ou elevação de fosfatase alcalina (FA), gamaglutamil

transferase (GGT), aspartato aminotransferase (AST) e/ou alanina aminotransferase (ALT); 2) presença de irregularidades e/ou estenoses na árvore biliar intra e/ou extra-hepática intercaladas por segmentos normais ou dilatados evidenciados pela colangiopancreatografia endoscópica ou por colangiorressonância magnética; 3) alterações não patognomônicas presentes em fragmentos de tecido hepático obtidos por meio de biópsia caracterizados por graus variáveis de hepatite periportal associada a fibrose ductular obliterativa, ductopenia ou mesmo cirrose de padrão biliar.^{3,20}

A CBP, assim como a CEP, é caracterizada como doença autoimune colestática cujo componente inflamatório promove agressão aos ductos biliares e ductopenia, que se relaciona ao desenvolvimento da cirrose biliar, sob ponto de vista evolutivo. O diagnóstico deve ser feito quando dois de três critérios são encontrados: 1) alteração no perfil bioquímico hepático sugestivo de colestase – elevação de FA e GGT; 2) presença do anticorpo antimitocôndria (AMA) ou outro autoanticorpo, como sp100 ou gp210, se AMA negativo; 3) alterações histológicas encontradas na biópsia hepática, descritas como colangite crônica não supurativa e destruição de ductos interlobulares caracterizadas por meio da classificação de Ludwig na fase 2, como reação ductal florida). A biópsia hepática deve ser realizada somente quando não se consegue confirmar a doença a partir das alterações laboratoriais^{27,31,37}.

A HAI é doença hepática crônica caracterizada por hepatite de interface associada a hipergamaglobulinemia e reatividade de autoanticorpos. Na maioria dos casos, é responsiva à terapia com corticoides e imunossupressores. O diagnóstico da doença é baseado em características clínicas, laboratoriais e histológicas³⁸. Há elevação das transaminases, que pode atingir valores acima de 50 vezes o limite superior da normalidade. O Grupo Internacional de Hepatite Autoimune publicou em 2008 o escore simplificado para seu diagnóstico e se baseia em quatro variáveis: alterações histológicas,

reatividade de autoanticorpos, níveis de imunoglobulina G e exclusão de hepatites virais. As variáveis histológicas que fazem parte dos critérios diagnósticos são hepatite de interface com infiltrado linfoplasmocitário, formação de rosetas e a emperipoese³⁹. Nenhuma dessas alterações são patognomônicas da doença, sendo necessário somar-se aos outros critérios para o diagnóstico. Em relação aos auto anticorpos, deve-se avaliar a presença de anticorpo antinúcleo (FAN), anticorpo antimúsculo liso (AML) e anticorpo antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (anti-LKM1)^{24,25}. (Tabela 2)

A CEP de pequenos ductos apresenta alterações laboratoriais e histológicas semelhantes a colangite esclerosante primária, contudo, a colangiografia por ressonância ou endoscópica não apresenta alterações estruturais na parede das vias biliares²³.

Tabela 2: Escore simplificado para diagnóstico de HAI, GIHAI (2008)

PARÂMETROS	RESULTADOS	ESCORE
FAN ou AML	1/40	+1
ou FAN ou AML	1/80	+2
ou anti-LKM1	≥1/40	+2
ou anti-SLA/LP	Positivo	+2
IgG	Acima de 1x VN*	+1
	> 1,1 x VN*	+2
Histologia	Compatível	+1
	Típica	+2
Vírus A, B e C	Negativos	+2

*VN: valor normal de referência

Interpretação:
≥7: diagnóstico definitivo 6: diagnóstico provável

HAI: hepatite autoimune; FAN: fator anti-núcleo; AML: anti-músculo liso; anti-LKM-1: anti microsomal de fígado e rim tipo 1 anti-SLA/LP: anticorpo anti antígeno solúvel do fígado ou pâncreas.

A colangite autoimune, termo não aceito de modo unânime, pode ser caracterizada por alterações colestáticas crônicas (elevação de FA e GGT) com presença de marcadores de autoimunidade, como anticorpo antinúcleo (FAN), e, aumento de gamaglobulinas, sem outros critérios de imagem ou histológicos que poderiam conceituá-la como outras doenças hepáticas autoimunes. Os métodos de imagem para avaliação da morfologia das vias biliares, como CPRE e colangiorrressonância, não apresentam alterações, e sob ponto de vista histológico, não há alterações que possam contribuir para o diagnóstico de CBP

(reação ductal florida) ou CEP (fibrose periductal concêntrica). Não raramente, caracteriza-se apenas colangite crônica não supurativa. Com base na literatura, o termo “colangite autoimune” é impreciso, mas, a despeito disso não deve ser utilizado como sinônimo de CBP AMA-negativo³¹.

A síndrome de sobreposição refere a presença simultânea em um mesmo paciente de características de duas doenças hepáticas autoimunes distintas. As duas doenças podem já estar presentes ao diagnóstico ou surgirem de forma sequencial durante o tratamento. A maioria dos casos de sobreposição em adultos ocorre entre CBP e HAI, enquanto sobreposição de CEP e HAI é mais comum em crianças, adolescentes e adultos jovens. A sobreposição de CBP e CEP no mesmo paciente é, raramente, encontrada^{17,33,40}. O diagnóstico de sobreposição CBP/HAI é feito de acordo com os critérios de Paris e, para confirmar o diagnóstico são necessários dois dos seguintes critérios: 1) FA >2x limite superior da normalidade ou GGT >5x o limite superior da normalidade; 2) presença de AMA >1:40; 3) presença de reação ductal florida na histologia. Além disso, são necessários também mais dois dos três critérios: 1) ALT >5x valor superior da normalidade; 2) níveis de IgG >2x valor superior da normalidade ou ASMA positivo; 3) hepatite de interface na biópsia^{19,37}. A sobreposição CEP/HAI, mais comumente encontrada em crianças, adolescentes e adultos jovens, é caracterizada por alterações radiológicas típicas de CEP (CPRE ou colangiorressonância) associada a achados típicos de HAI¹⁹.

4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS para Windows versão 231.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis numéricas foram avaliadas quanto a normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para a seleção da apresentação dos

dados. As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de valores absolutos e percentuais. As variáveis quantitativas foram comparadas entre si utilizando-se o teste t de Student ou Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados, e, para comparação entre as variáveis categóricas, o qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado. Para realização da análise de regressão linear, variáveis com $p < 0,2$ obtidas por meio da análise univariada, foram incluídas no modelo inicial. O teste de Hosmer e Lameshow foi utilizado para ajuste do modelo. O nível de significância adotado para o valor de p foi menor que 0,05.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gionchetti, P. *et al.* 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J. Crohn's Colitis* **11**, 135–149 (2017).
2. Gomollón, F. *et al.* 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J. Crohn's Colitis* **11**, 3–25 (2017).
3. Venkatesh, P. G. K., Navaneethan, U. & Shen, B. Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. *J. Dig. Dis.* **12**, 245–256 (2011).
4. Harbord, M. *et al.* The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis* **10**, 239–254 (2016).
5. Fraga, M. *et al.* Primary sclerosing cholangitis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **29**, 91–97 (2017).
6. Rönnblom, A., Holmström, T., Tanghøj, H., Rorsman, F. & Sjöberg, D. Appearance of hepatobiliary diseases in a population-based cohort with inflammatory bowel diseases (Inflammatory Bowel Disease Cohort of the Uppsala Region). *J. Gastroenterol. Hepatol.* **30**, 1288–1292 (2015).
7. Restellini, S., Chazouillères, O. & Frossard, J. L. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int.* **37**, 475–489 (2017).
8. Navaneethan, U. Hepatobiliary manifestations of ulcerative colitis: An example of gut-liver crosstalk. *Gastroenterol. Rep.* **2**, 193–200 (2014).

9. Rojas-Feria, M., Castro, M., Suárez, E., Ampuero, J. & Romero-Gómez, M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World J. Gastroenterol.* **19**, 7327–7340 (2013).
10. Jørgensen, K. K. *et al.* Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: Clinical characterization in liver transplanted and nontransplanted patients. *Inflamm. Bowel Dis.* **18**, 536–545 (2012).
11. Boonstra, K. *et al.* Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **18**, 2270–2276 (2012).
12. Weismüller, T. J. *et al.* Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* **152**, 1975–1984.e8 (2017).
13. Palmela, C., Peerani, F., Castaneda, D., Torres, J. & Itzkowitz, S. H. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut Liver* **12**, 17–29 (2017).
14. Liu, K. *et al.* Interactions between primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: implications in the adult liver transplant setting. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **11**, 949–960 (2017).
15. De Vries, A. B., Janse, M., Blokzijl, H. & Weersma, R. K. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J. Gastroenterol.* **21**, 1956–1971 (2015).
16. Dyson, J. K., Beuers, U., Jones, D. E. J., Lohse, A. W. & Hudson, M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* **6736**, (2018).

17. Saich, R. & Chapman, R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **14**, 331–7 (2008).
18. Lunder, A. K. *et al.* Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* **151**, 660–669.e4 (2016).
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* **51**, 237–267 (2009).
20. Chapman, R. *et al.* Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* **51**, 660–678 (2010).
21. Halliday, J. S. *et al.* A unique clinical phenotype of primary sclerosing cholangitis associated with Crohn’s disease. *J. Crohn’s Colitis* **6**, 174–181 (2012).
22. Fevery, J. *et al.* Patients with large-duct primary sclerosing cholangitis and Crohn’s disease have a better outcome than those with ulcerative colitis, or without IBD. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **43**, 612–620 (2016).
23. Björnsson, E. *et al.* The Natural History of Small-Duct Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* **134**, 975–980 (2008).
24. Manns, M. P. *et al.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **51**, 2193–2213 (2010).
25. Lohse, A. W. *et al.* EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* **63**, 971–1004 (2015).

26. DeFilippis, E. M. & Kumar, S. Clinical Presentation and Outcomes of Autoimmune Hepatitis in Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Dis. Sci.* **60**, 2873–2880 (2015).
27. Ludwig, J. The pathology of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **14**, 601–613 (2000).
28. Lindor, K. D. *et al.* Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* **50**, 291–308 (2009).
29. Carey, E. J., Ali, A. H. & Lindor, K. D. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* **386**, 1565–1575 (2015).
30. Koulentaki, M. *et al.* Ulcerative colitis associated with primary biliary cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* **44**, 1953–1956 (1999).
31. Lindor, K. D., Bowlus, C. L., Boyer, J., Levy, C. & Mayo, M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **0**, 1–26 (2018).
32. Bittencourt, P. L. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para diagnósticos e tratamento de doenças auto-imunes do fígado. *Arq. Gastroenterol.* **52**, 15–46 (2015).
33. Boberg, K. M. *et al.* Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J. Hepatol.* **54**, 374–385 (2011).
34. Brazilian, S. G. of I. B. D. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq. Gastroenterol.* **47**, 313–25 (2010).
35. Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C. & Sandborn, W. J.

- Ulcerative colitis. in *The Lancet* **380**, 1606–1619 (Elsevier Ltd, 2012).
36. Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S. & Colombel, J. F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut* **55**, 749–753 (2006).
 37. Hirschfield, G. M. *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines : The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.* **67**, 145–172 (2017).
 38. Krawitt, E. L. Autoimmune Hepatitis*. *New Engl. J. Med.* **354**, 54–66 (2006).
 39. Hennes, E. M. *et al.* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **48**, 169–176 (2008).
 40. Trivedi, P. J. & Hirschfield, G. M. Review article: Overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **36**, 517–533 (2012).

ARTIGO

Aspectos clínicos, epidemiológicos e evolutivos de pacientes com doença inflamatória intestinal associada a doenças hepáticas autoimunes

Resumo

Introdução: as doenças inflamatórias intestinais (DII) são afecções crônicas, recorrentes, que podem ser acompanhadas por afecções hepatobiliares, entre elas as doenças hepáticas autoimunes. Ainda que incomum, a associação mais frequente se faz com a colangite esclerosante primária (CEP). Outras doenças hepáticas autoimunes também podem estar associadas às DII, contudo são pouco estudadas e apenas alguns poucos relatos de caso têm sido registrados na literatura. **Objetivo:** estudar o comportamento dos pacientes com DII associada a doenças hepáticas autoimunes e avaliá-los comparativamente, entre o grupo de pacientes que apresenta DII associada a CEP e o grupo de pacientes que apresenta DII associada a outras doenças hepáticas autoimunes. **Métodos:** trata-se de estudo observacional, tipo coorte histórica realizado a partir de dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados no HC-UFG, com diagnóstico de DII associada a doenças hepáticas autoimune (colangite autoimune, colangite biliar primária, colangite esclerosante primária, colangite esclerosante primária de pequenos ductos, hepatite autoimune e síndromes de sobreposição). **Resultados:** foram incluídos 54 pacientes com mediana de idade de 34 anos (18 – 74 anos), sendo 31 (57,4%) do sexo masculino. Quarenta e oito (88,9%) apresentavam retocolite ulcerativa (RCU) e seis (11,1%) doença de Crohn (DC). A mediana do tempo de seguimento foi de 8 anos (1 – 28). Trinta e cinco pacientes (64,8%) apresentavam CEP e 19 (35,2%) outras doenças hepáticas autoimunes. Entre estes, sete apresentavam hepatite autoimune (HAI), cinco

HAI associada a CEP, dois HAI associada a colangite autoimune, dois colangite autoimune, dois colangite biliar primária e um HAI associada à CEP de pequenos ductos. A mediana do tempo de diagnóstico da DII e das doenças hepáticas autoimune foi, respectivamente, de 5 (1 – 30) e 7 anos (1 – 26). A hipertensão porta foi identificada em 19 pacientes ao diagnóstico e o transplante hepático foi realizado em 22 (40,7%) pacientes. Quatro pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico para DII, sendo três por refratariedade clínica. Adenocarcinoma de cólon foi diagnosticado em um paciente e ocorreram seis óbitos. Uma vez realizada comparação entre os grupos de pacientes, não se observou diferença quanto ao uso de corticoide, ocorrência de DII *de novo*, necessidade de transplante, tratamento cirúrgico para DII ou óbito. No grupo DII/CEP, 34 (97,1%) pacientes apresentavam RCU e um (2,9%) DC. No grupo DII e outras doenças hepáticas autoimunes, 14 (73,7%) tinham o diagnóstico de RCU e cinco (26,3%) DC ($p=0,024$). Entre 48 pacientes com RCU, a CEP estava presente em 34 (70,8%) e entre os seis pacientes com DC a CEP estava presente em apenas um paciente (16,7%) ($p=0,017$). Na análise de regressão logística para a ocorrência de DII *de novo* pós-transplante, o diagnóstico prévio de HAI permaneceu no modelo final ($p=0,012$ e Odds Ratio de 7,1; 95% IC 1,215-42,43). Em relação ao desfecho transplante, o tempo de diagnóstico da doença hepática permaneceu no modelo final ($p=0,003$ e Odds Ratio de 0,741; 95% IC 0,606-0,905), assim como a hipertensão porta ao diagnóstico ($p=0,014$ e Odds Ratio de 18,22; 95% IC 1,815 – 182,96). Para o desfecho tratamento cirúrgico das DII, o tempo de diagnóstico da DII permaneceu no modelo final ($p=0,041$ e Odds Ratio de 0,861; IC 95% 0,745 – 0,994) e para o desfecho ocorrência de DII pós-transplante. **Conclusão:** a CEP foi a doença hepática autoimune mais associada à RCU, enquanto nos pacientes com DC ela esteve presente em apenas um paciente. Os grupos DII/CEP e DII associado as outras doenças hepáticas autoimunes não se diferiram em relação aos desfechos avaliados. Foi

observado um aumento de chance de 25,9% ao ano de necessidade de realização de transplante hepático para cada ano de diagnóstico da doença hepática. A presença da hipertensão porta ao diagnóstico aumentou esta chance em 18,22 vezes. Além disso, quanto maior tempo de diagnóstico das DII maior a chance de necessitar de tratamento cirúrgico (13,9% ao ano) e o diagnóstico de HAI esteve associado ao aumento do número de diagnóstico de DII *de novo* em 7,1 vezes.

Palavras-chave: doença inflamatória intestinal; doença hepática autoimune; hipertensão porta; transplante hepático; DII *de novo*.

Introdução

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são afecções inflamatórias crônicas de caráter recorrente, que englobam retocolite ulcerativa (RCU), doença de Crohn (DC) e colites não-classificadas. Ainda que a etiologia permaneça desconhecida, sugere-se que ocorra resposta inflamatória inapropriada a microbiota intestinal em pacientes geneticamente susceptíveis¹⁻³. As manifestações extraintestinais são frequentes e estão presentes entre 21 a 47% dos pacientes. Mais comumente envolvem sistema músculo-esquelético, pele, olhos e trato hepatobiliar^{4,5}. Ainda que a prevalência seja menor, a relação entre DII e doenças hepáticas autoimunes tem sido descrita há vários anos, sobretudo associada a colangite esclerosante primária (CEP)⁶. Outras doenças hepáticas autoimunes também podem estar associadas as DII. Entre elas, pode-se citar colangite autoimune, colangite biliar primária (CBP), colangite esclerosante primária de pequenos ductos (CEP de pequenos ductos), hepatite autoimune e síndromes de sobreposição (ou síndromes variantes) – quando há associação entre duas doenças hepáticas autoimunes⁷⁻¹³. Contudo, os aspectos clínicos, epidemiológicos e evolutivos são menos conhecidos⁸.

Acredita-se que, de modo geral, as manifestações hepatobiliares apresentam curso evolutivo independente da atividade intestinal, seja na RCU seja na DC^{5,9,10}. A fisiopatologia da associação DII e doenças hepatobiliares não é completamente esclarecida. Fatores genéticos, ambientais, luminais e imunológicos, que estão relacionados à fisiopatologia da DII, também podem contribuir para as doenças hepatobiliares. A circulação entero-hepática de linfócitos do intestino para o fígado é uma alteração relevante que poderia estar associada ao desenvolvimento das doenças hepáticas autoimunes, principalmente em relação a CEP. Além disso, podem ocorrer alterações hepatobiliares consequentes da própria DII, como colelitíase e trombose portal, e ainda

efeitos adversos das medicações utilizadas no tratamento da DII, como hepatite medicamentosa ou reativação de hepatite B^{11,12}.

Pouco se sabe sobre a associação entre DII e outras doenças hepáticas autoimunes não CEP. Apenas poucas séries de casos clínicos tem sido publicadas¹³⁻¹⁵. Não existem dados sobre este tipo de publicação na literatura brasileira. Este trabalho tem como objetivo estudar aspectos clínicos, epidemiológicos e evolutivos dos pacientes com DII e doenças hepáticas autoimunes e avaliar comparativamente o grupo de pacientes que apresenta DII associada a CEP e o grupo de pacientes que apresenta DII associada a outras doenças hepáticas autoimunes acompanhados no HC-UFMG.

Pacientes e métodos

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, tipo coorte histórico, realizado a partir de dados obtidos dos prontuários dos pacientes. Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, que em algum momento foram acompanhados nas unidades de atendimentos do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG, com diagnóstico de doença inflamatória intestinal (RCU e DC) associada a doença hepática autoimune (colangite autoimune, colangite biliar primária, colangite esclerosante primária, colangite esclerosante primária de pequenos ductos, hepatite autoimune e síndromes de sobreposição). As variáveis foram estudadas em toda a amostra e separadamente no grupo de pacientes com DII e CEP (Grupo 1) e nos pacientes com DII associada as demais doenças hepáticas autoimunes (Grupo 2), sendo realizada a comparação entre ambos. As variáveis e os desfechos incluídos no estudo foram os seguintes: idade, sexo, tabagismo, tempo de diagnóstico da DII e das doenças hepáticas, tempo de seguimento, ocorrência de DII *de novo* pós-transplante hepático (pacientes não apresentavam critérios para DII antes do transplante), comportamento clínico e

endoscópico da DII a partir da classificação de Montreal, gravidade da DII, avaliada através da necessidade do uso de corticoide e terapia biológica, medicamentos no tratamento atual da DII, hipertensão porta ao diagnóstico (avaliada através de medidas indiretas, como presença de varizes esofagogástricas, presença de ascite, esplenomegalia, inversão do fluxo sanguíneo da veia porta e presença de circulação colateral portosistêmica), perfil bioquímico hepático ao diagnóstico das doenças hepáticas, infecção por citomegalovírus (CMV), transplante hepático, necessidade de tratamento cirúrgico para DII e óbito. Não foi possível avaliar, através dos dados coletados, a necessidade de internação hospitalar dos pacientes durante o tempo de seguimento no HC-UFMG para tratamento de descompensação da DII ou das doenças hepáticas.

O diagnóstico da DII foi feito com base nos achados clínicos, radiológicos, endoscópicos, histológicos e cirúrgicos^{16,17}. Para melhor caracterização fenotípica da DC, foi utilizado a classificação de Montreal que leva em consideração a idade ao diagnóstico (A1 <16 anos, A2 17-40 anos e A3 >40 anos), localização da doença (L1-íleo, L2-cólon, L3 ileocolônica e L4-localizada no TGI superior) e comportamento (B1-não estenosante-não penetrante, B2-estenossante, B3-penetrante; acrescenta-se a letra “p” quando há acometimento perianal)^{16,18,19}. Para avaliar a extensão da UC também utilizou-se a classificação de Montreal (E1-proctite, E2-colite esquerda e E3-pancolite)¹⁸.

Em relação a caracterização das doenças hepáticas autoimunes, para o diagnóstico de CEP foi necessária a presença de achados de colestase clínica e/ou laboratorial associada a um exame de imagem alterado, seja colangiopancreatografia endoscópica retrógrada - CPRE - seja colangiografia por ressonância magnética por meio de alterações nos ductos biliares representadas por estreitamentos multifocais e dilatações segmentares²⁰⁻²². Sob o ponto de vista histológico, fibrose obliterativa e infiltrado inflamatório mononuclear

envolvendo ductos biliares interlobulares – pericolangite – foram considerados aspectos anatomopatológicos incluídos para diagnóstico de CEP ²¹.

A CEP de pequenos ductos, doença hepática autoimune crônica, de etiologia indefinida, teve seu diagnóstico baseado em alterações colestáticas e histológicas semelhante a CEP, mas sem alterações nos exames de imagem (CPRE e/ou colangiorressonância)^{20,23}. A presença da elevação das enzimas canaliculares associada a presença de fibrose ductular e ductopenia ou fibrose de padrão obliterativo e infiltrado inflamatório mononuclear envolvendo ductos biliares interlobulares – pericolangite – no exame histopatológico foram adotados como critérios imprescindíveis para diagnóstico da doença²⁰.

O diagnóstico da CBP foi confirmado pela alteração no perfil bioquímico hepático, sugestivo de colestase, além da presença do anticorpo antimitocôndria (AMA)²⁴⁻²⁶. A biópsia hepática foi realizada quando não foi possível confirmar o diagnóstico pelos dois critérios anteriores. Sob o ponto de vista histológico, foi valorizada presença de inflamação crônica dos ductos biliares caracterizada como colangite crônica não supurativa e destruição de ductos interlobulares, por meio da classificação de Ludwig, definida como reação ductal florida^{27,28}.

A HAI, doença hepática crônica caracterizada por hepatite associada a hipergamaglobulinemia e reatividade de autoanticorpos, teve seu diagnóstico baseado no escore de pontos simplificado estabelecido pelo Grupo Internacional de Hepatite Autoimune em 2008²⁹⁻³².

O diagnóstico de colangite autoimune foi atribuído aos pacientes que apresentavam alterações colestáticas com elevação de FA e GGT, anticorpo antinúcleo (FAN) e aumento de gamaglobulinas, sem a presença de AMA ou alterações nos métodos de imagem sugestivas de outras doenças colestáticas. Além disso, histologicamente, estes

pacientes apresentavam apenas resultantes da agressão ductal, descritas como colangite crônica não supurativa. Por ocasião do diagnóstico, não foi realizada pesquisa de anticorpo sp100 ou gp210, que poderiam ajudar no diagnóstico diferencial de CBP^{25,33}. O termo “colangite autoimune” não foi utilizado para caracterizar pacientes CBP AMA-negativo, mas sim pacientes que apresentavam alterações colestatólicas que não podiam ser caracterizados com outro diagnóstico. Foi optado, portanto por manter o diagnóstico previamente estabelecido.

Na presença da associação entre duas doenças hepáticas autoimunes, concomitantemente, ou em tempos diferentes durante o seguimento, os pacientes foram caracterizados com diagnóstico de síndrome de sobreposição^{24,25,34}. Caracteristicamente apresentavam alterações laboratoriais e histológicas de doenças colestatólicas associada a alterações de hepatite autoimune. .

O tempo de seguimento foi definido como o tempo de acompanhamento ambulatorial do paciente até a inclusão no estudo ou óbito.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais CAAE 65962817.2.0000.5149 e os pacientes que aceitaram participar do trabalho assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS para Windows versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis numéricas foram avaliadas quanto à normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov) para a seleção da apresentação dos dados. As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de valores absolutos e percentuais. As variáveis numéricas foram comparadas utilizando-se o teste t de Student ou Mann-Whitney (de acordo com a distribuição dos dados) e qui-quadrado (ou teste

exato de Fisher, quando apropriado). As variáveis com $p < 0,2$ obtidas por meio da análise univariada foram incluídas nas análises de regressão linear. Para ajuste do modelo de regressão foi utilizado o teste de Hosmer e Lameshow. O nível de significância adotado para o valor de p foi menor que 0,05.

Resultados

Inicialmente, foram incluídos 58 pacientes. Quatro pacientes foram excluídos durante revisão dos prontuários. Em três não foi confirmado o diagnóstico de DII e um paciente compareceu apenas em uma consulta, não permitindo avaliação do tempo de seguimento. Ao final, permaneceram no estudo 54 pacientes com DII associada a doença hepática autoimune. Destes 54 pacientes, à inclusão do estudo, 23 estavam em acompanhamento no ambulatório de transplante hepático, 17 no ambulatório de Intestino e 14 em consultório externo, mas, em algum momento, fizeram acompanhamento no HCUFGM. Trinta e cinco (64,8%) apresentavam associação DII/CEP (grupo 1) e 19 (35,2%) pertenciam ao grupo DII e outras doenças hepáticas autoimunes (grupo 2). Quarenta e oito (88,9%) tinham diagnóstico de RCU e seis, (11,1%) DC. A mediana de idade dos pacientes foi de 34 (18-74) anos e 57,4% eram do sexo masculino. A mediana do tempo de seguimento foi de 8 (1-28) anos. A mediana do tempo de diagnóstico de DII foi de 5 (1-30) anos e a mediana do tempo de diagnóstico de doenças hepáticas foi de 7 (1-26) anos. Em relação ao tempo de diagnóstico das doenças, 45% dos pacientes foram diagnosticados inicialmente com doença hepática autoimune. Em 40%, o diagnóstico das DII precedeu o diagnóstico das doenças hepáticas e em 15%, o diagnóstico foi feito concomitantemente. Nenhum dos pacientes era tabagista e não houve infecção por CMV durante todo o período de acompanhamento. Os dados clínicos, epidemiológicos e demográficos dos pacientes estão listados na TABELA 1.

Tabela 1. Dados demográficos, epidemiológicos e clínicos dos pacientes

Características	Amostra total (n=54)	DII/CEP (n=35)	DII e outras doenças hepáticas autoimunes (n=19)	Valor de p
Idade - mediana (amplitude)	34 (18-74) anos	35 (18-74) anos	33 (18-71) anos	0,618
Sexo				
Masculino – n (%)	31 (57,4%)	23 (65,7%)	8 (42,1%)	0,083
Feminino – n (%)	23 (42,6%)	12 (34,3%)	11 (57,9%)	
Doenças hepáticas				
CEP	35 (64,8%)	35 (100%)	-	
HAI	7 (13%)	-	7 (36,8%)	
CBP	2 (3,7%)	-	2 (10,5%)	
Colangite autoimune	2 (3,7%)	-	2 (10,5%)	
Sobreposição				
- HAI/CEP	5 (9,3%)	-	5 (26,4%)	
- HAI/colangite autoimune	2 (3,7%)	-	2 (10,5%)	
- HAI/CEP de pequenos ductos	1 (1,9%)	-	1 (5,3%)	
Doença inflamatória intestinal				
UC – n (%)	48 (88,9%)	34 (97,1%)	14 (73,7%)	0,024
DC – n (%)	6 (11,1%)	1 (2,9%)	5 (26,3%)	0,017
Tempo de diagnóstico – mediana (amplitude)				
DII	5 (1 – 30) anos	7 (1-30) anos	3,5 (1-16) anos	0,13
Doenças hepáticas	7 (1 – 26) anos	6 (1-26) anos	10 (1-18) anos	0,16

HAI: hepatite autoimune; CEP: colangite esclerosante primária; CBP: colangite biliar primária; UC colite ulcerativa; DC: doença de Crohn; DII: doença inflamatória intestinal

Foram também avaliados os desfechos transplante hepático, tratamento cirúrgico das DII, tumor de colón e óbito separadamente nos grupos e não houve diferença em qualquer um dos eventos (p= 0,727, p= 1,0, p= 0,302 e p=,0655, respectivamente).

Em relação as características dos pacientes com DII, 48 (88%) tinham o diagnóstico de RCU e seis (12%), DC. Entre os pacientes com diagnóstico de RCU, 40 (83,4%) apresentavam pancolite, quatro (8,3%) colite esquerda e quatro (8,3%) proctite ao diagnóstico da doença. Após período de acompanhamento, não houve mudança no comportamento da RCU. Acerca da DC, ao diagnóstico, de acordo com a classificação de Montreal, cinco (83,3%) tinham entre 17 e 40 anos (A2) e um (16,7%) mais de 40 anos – (A3); cinco (83,3%) apresentavam doença ileocolônica (L3) e um (16,7%) ileal (L1) e, em relação ao comportamento da doença, quatro (66,7%) apresentavam forma inflamatória (B1), um (16,7%) apresentava forma estenosante (B2) e um (16,7%) tinha doença fistulizante perianal complexa e anovaginal (B3p). Também não houve mudança no perfil da DC ao longo do tempo de seguimento ambulatorial.

Onze pacientes apresentaram DII *de novo*, sendo dez (90,9%) RCU e um (11,1%) DC ($p=1,0$). Em relação as doenças hepáticas autoimunes, cinco apresentavam CEP, quatro HAI, um CBP e um sobreposição de HAI/CEP. Destes 11 pacientes, oito apresentavam colonoscopia previamente ao transplante hepático, sem alterações sugestivas de DII. Os outros três pacientes não foram submetidos a colonoscopia e não apresentavam sintomas que pudessem sugerir a presença de DII, sendo todos com HAI.

Em relação corticoterapia ao início do tratamento das DII, 37 (68,5%) necessitaram da sua utilização ao diagnóstico; em um caso não foi possível obter esta informação. Ao final do período de acompanhamento, oito (17%) pacientes estavam em uso de corticoides, em um total de 47 pacientes.

Quarenta e três pacientes apresentavam diagnóstico de DII antes do transplante hepático. Oito (18,6%) estavam em uso terapia biológica. Os medicamentos prescritos ao final do período de acompanhamento na abordagem terapêutica dos 48 pacientes com DII antes e

após o transplante hepático, em ordem de frequência, eram derivados do ácido 5-aminossalicílico em 39 (81,2%), imunossupressores em 20 (41,6%) e terapia biológica com anti-TNF alfa em dez (20,8%) pacientes. Não houve diferença entre os grupos 1 e 2 quanto aos medicamentos utilizados no tratamento para DII ($p=0,722$; $p=0,831$ e $p=1,0$, respectivamente). Na nossa amostra de pacientes que estava em uso de anti-TNF antes do transplante hepático, os desfechos avaliados (tratamento cirúrgico para DII, tumor de cólon, óbito e transplante hepático) não tiveram associação com o uso da terapia biológica ($p=1,0$; $p=1,0$; $p=0,32$ e $p=0,417$ respectivamente).

Entre os 54 pacientes, foram obtidos registros de biópsia hepática em 35 pacientes. De acordo com a classificação de Metavir, o estadiamento F0 estava presente em 13 (37,1%), F1 em 7 (20%), F2 em 4 (11,4%), F3 em 1 (2,8%) e F4 em 10 (28,6%) pacientes. Portanto, 15 dos pacientes apresentavam fibrose moderada/avançada, perfazendo taxa de 42,8%. Não houve diferença entre os grupos 1 e 2 ($p=0,726$).

Ao diagnóstico da doença hepática, 19 pacientes apresentavam-se com hipertensão porta. Sob o ponto de vista evolutivo durante o seguimento ambulatorial, 23 pacientes preencheram critérios de hipertensão porta à inclusão no estudo, com valor de $p=0,063$ (diferença entre o número de pacientes ao diagnóstico e ao final do período de acompanhamento dos pacientes).

Vinte e dois pacientes (40,74%) foram submetidos ao transplante hepático e este número esteve associado ao diagnóstico de hipertensão porta ao diagnóstico da hepatopatia ($p=0,0001$). O tempo médio para realização do transplante foi de $5,64\pm 4,03$ na amostra estudada. Entre os 22 pacientes, 13 foram transplantados por CEP, com tempo médio entre o diagnóstico da doença e o transplante de $4,77\pm 4,18$ anos, e nove foram submetidos ao transplante por outras doenças hepáticas autoimunes, com tempo médio de $6,89\pm 3,65$

anos ($p=0,12$). O tempo médio de seguimento após o transplante foi de $6,73\pm 3,93$ anos. Destes 22 pacientes, o tacrolimus foi o inibidor de calcineurina utilizado em 20 pacientes. Nos outros dois pacientes, foi utilizado a ciclosporina.

Quatro (7,4%) pacientes não transplantados foram submetidos a tratamento cirúrgico para abordagem da DII, todos com diagnóstico de RCU. Três apresentavam doença refratária ao tratamento clínico e o outro apresentou perfuração do sigmoide por complicação de colite infecciosa. Tumor de cólon foi diagnosticado em apenas um paciente, também não transplantado, sob ponto de vista histológico, adenocarcinoma. Dos 54 pacientes, seis (11,1%) evoluíram para óbito. Três por complicações tardias do transplante hepático (dois por complicações infecciosas e um por acidente vascular encefálico) e um, durante o pós-transplante imediato (trombose de artéria hepática). Os outros dois casos não estavam associados ao transplante hepático. Um evoluiu para o óbito por descompensação da cirrose (injúria renal aguda e infecção) e o outro por adenocarcinoma colônico invasor metastático.

A análise univariada foi realizada para avaliar possível associação entre as variáveis estudadas e aquelas que poderiam estar implicadas nos desfechos do estudo. Foram considerados desfechos: transplante hepático, tratamento cirúrgico da DII e óbito. Em relação ao desfecho transplante hepático, o tempo de diagnóstico da doença hepática ($p=0,0001$), presença de hipertensão porta ao diagnóstico da doença hepática ($p=0,0001$) e os valores da atividade de protrombina ao diagnóstico ($p=0,02$) foram significantes. No desfecho tratamento cirúrgico para DII, tempo de diagnóstico da DII ($p=0,041$) e tempo de diagnóstico das doenças hepáticas ($p=0,030$) também apresentaram significância. Na análise de óbito, houve associação como diagnóstico de síndrome de sobreposição de doenças hepáticas ($p=0,02$) e tratamento cirúrgico para DII ($p=0,03$). A ocorrência de DII

de novo após o transplante hepático também foi analisada, tendo associação com diagnóstico prévio de HAI (p=0,012).

Na análise multivariada (regressão logística) realizada com objetivo de estudar fatores que poderiam influenciar os desfechos estudados, foram incluídas variáveis que apresentavam $p < 0,2$ no modelo inicial. Em relação ao desfecho transplante hepático, estiveram associadas o tempo de diagnóstico das doenças hepáticas (p=0,0001), sobreposição de HAI/CEP (p=0,059) e hipertensão porta ao diagnóstico da doença hepática (p<0,0001). No modelo final, permaneceu o tempo de diagnóstico da doença hepática (p=0,003 e Odds Ratio de 0,741; 95% IC 0,606-0,905), assim como a hipertensão porta ao diagnóstico (p= 0,014 e Odds Ratio de 18,22; 95% IC 1,815 – 182,96). Acerca do desfecho necessidade de tratamento cirúrgico para DII, idade (p=0,118) e o tempo de diagnóstico da DII (p=0,041) foram incluídos no modelo inicial, contudo apenas a variável tempo de diagnóstico das DII permaneceu no modelo final (p= 0,041 e Odds Ratio de 0,861; IC 95% 0,745 – 0,994). Por fim, foi estudado o desfecho óbito. No modelo inicial da análise multivariada foram incluídos tipo de DII (p=0,092), comportamento atual da DC (p=0,15), tratamento cirúrgico para DII (p=0,03), sobreposição de doenças hepáticas autoimunes (p=0,023), tempo de diagnóstico das doenças hepáticas (p=0,054) e transplante hepático (p=0,14), Contudo, no modelo final, nenhuma das variáveis apresentou valor de p menor que 0,05.

Foi realizado também análise multivariada para DII *de novo* após o transplante hepático, sendo incluídas idade (p=0,142) e diagnóstico prévio de HAI. No modelo final, apenas a variável HAI permaneceu significativa (p=0,012 e Odds Ratio de 7,1; 95% IC 1,215 – 42,43). Na tabela 2 estão descritos os resultados das análises univariadas e na tabela 3 o modelo final de regressão logística para transplante hepático, tratamento cirúrgico para DII, óbito e DII *de novo*.

Tabela 2. Regressão logística para transplante, tratamento cirúrgico para DII, DII de novo e óbito.

	Valor p
Transplante	
- Tempo de diagnóstico das doenças hepáticas	0,0001
- Síndrome de sobreposição HAI/CEP	0,059
- Hipertensão porta ao diagnóstico da doença hepática	0,0001
Tratamento cirúrgico para DII	
- Idade	0,118
- Tempo de diagnóstico das DII	0,041
DII de novo	
- Idade	0,142
- HAI	0,012
Óbito	
- Tipo de DII	0,092
- Tratamento cirúrgico para DII	0,03
- Comportamento atual para DC	0,15
- Síndrome de sobreposição	0,023
- Tempo de diagnóstico das doenças hepáticas	0,054
- Transplante hepático	0,14

DII: doença inflamatória intestinal; DC: doença de Crohn; HAI: hepatite autoimune; CEP: colangite esclerosante primária.

Tabela 3. Modelo final da regressão logística para transplante hepático, tratamento cirúrgico para DII e DII *de novo*

	Odds Ratio	95% IC	Valor p
Transplante			
- Tempo de diagnóstico das doenças hepáticas	0,741	0,606 – 0,905	0,003
- Hipertensão portal ao diagnóstico da doença hepática	18,22	1,815 – 182,96	0,014
Tratamento cirúrgico para DII			
- Tempo de diagnóstico das DII	0,861	0,745 – 0,994	0,041
DII <i>de novo</i>			
- HAI	7,1	1,215 – 42,43	0,012

DII: doença inflamatória intestinal; HAI: hepatite autoimune

Discussão

A associação entre DII e doenças hepáticas autoimunes é descrita há vários anos, principalmente entre RCU e CEP. Sabidamente, este grupo de pacientes apresenta algumas características peculiares. A RCU geralmente tem comportamento mais quiescente e evoluiu com menos recorrência. O reto tende a não ser acometido e a ileíte de refluxo é mais frequente. Nos pacientes submetidos a proctocolectomia, há maior prevalência de bolsite. Por apresentar essas características alguns estudos sugerem que esses pacientes DII/CEP sejam classificados com um fenótipo distinto de doença dos pacientes com DII isolada.^{5,35,36} Acerca da associação com as demais doenças hepáticas autoimunes pouco se sabe.

Neste estudo, 64,8% dos pacientes apresentavam associação de DII/CEP e 35,2% apresentavam DII associada a outras doenças hepáticas autoimunes. De acordo com dados da literatura, a CEP é a principal manifestação extra-intestinal hepatobiliar encontrada

nos pacientes com DII, estando presente em cerca de 3 a 7% dos pacientes. Sob a visão do diagnóstico de CEP, cerca de 70% apresentam DII associada, em sua maioria, RCU³⁷.

O comportamento entre os grupos DII/CEP e DII e outras doenças hepáticas autoimunes não demonstrou diferença no que tange idade, mediana do tempo de seguimento desde o diagnóstico das DII e das doenças hepáticas e também quanto a forma de tratamento. Até mesmo a necessidade do uso inicial de corticoide foi semelhante entre os dois grupos. Em relação a variável sexo, houve tendência estatística ($p=0,083$) quanto a maior proporção do sexo masculino no grupo DII/CEP. Este resultado corrobora com dados da literatura, que evidenciam ser a CEP mais prevalente no sexo masculino^{37,38}. Já no grupo 2, no qual 15 dos 19 pacientes apresentavam fenótipo HAI isolada ou sobreposta, a prevalência do sexo feminino, como é relatado na literatura, também foi maior^{29,39}.

Com relação aos desfechos transplante hepático, necessidade de tratamento cirúrgico para DII e óbito, os resultados também foram semelhantes entre os dois grupos. Há de se ressaltar que, com exceção do número de transplantes (22), os outros desfechos tiveram pequeno número amostral. Alguns estudos sugerem que pacientes com DII/CEP apresentam risco aumentado de óbito quando comparado a pacientes com DII isolada. Sorensen *et al*, em um estudo retrospectivo na população dinamarquesa com 257 pacientes DII/CEP, observaram taxa de mortalidade 4 vezes maior (OR: 4,39; 95% IC: 3,22-6.00)⁴⁰.

Em relação a neoplasia colorretal, sabe-se que é encontrada com maior frequência nos pacientes com DII/CEP. No presente estudo foi diagnosticada em apenas um paciente (1,8%), de 29 anos, com doença de Crohn ileocolônica, após quatro anos de diagnóstico tanto da DC quanto da doença hepática (sobreposição de HAI-CEP de pequenos ductos), sugerindo possivelmente presença de fatores determinantes genéticos. Sabe-se que

pacientes com RCU/CEP apresentam risco elevado de desenvolver displasia e/ou neoplasia colorretal comparado aos pacientes com RCU isolada³⁷. Em relação aos pacientes com DC/CEP, não se sabe se há essa maior prevalência. Em um estudo realizado na Inglaterra com 166 pacientes com DII/CEP, sendo que 35 apresentavam, DC/CEP, não foi encontrado maior prevalência de neoplasia colorretal com comparar com pacientes com DC isolada⁴¹. Já um estudo realizado na Suécia, com 28 pacientes com DC/CEP, ao se comparar com grupo controle de pacientes com DC isolada, foi encontrado uma maior incidência de displasia/neoplasia colorretal ($p=0,007$)⁴². .

A associação entre DII e CEP mais comumente se faz com a RCU. Cerca de dois terços dos pacientes com DII/CEP apresentam RCU^{3,5}. Neste estudo encontrou-se prevalência maior de CEP associada à RCU (97%), sendo a maioria do sexo masculino; quando se analisa a proporção de pacientes com DC que apresentava CEP, a prevalência foi significativamente menor ($p=0,017$). Boonstra *et al*, em estudo multicêntrico, retrospectivo, envolvendo 380 pacientes DII/CEP, evidenciaram que a RCU acometia 75% dos pacientes, em sua maioria homens⁴³. De modo semelhante, Sorensen *et al*, em um estudo populacional com 257 pacientes DII/CEP, 72% apresentavam RCU, sendo a maioria do sexo masculino⁴⁰. Em nosso estudo, no grupo DII e outras doenças hepáticas autoimunes, a RCU também foi mais prevalente, contudo, predominou o acometimento no sexo feminino. Neste grupo, a HAI isoladamente ou compondo a síndrome de sobreposição passou a ser a hepatopatia autoimune mais prevalente.

Em relação a extensão do acometimento da RCU, a forma mais prevalente expressou-se como pancolite (83,4%). No estudo de Boonstra *et al*, o acometimento sob a forma de pancolite esteve presente em 83% dos pacientes, o que também aconteceu no estudo de Sorensen *et al*, no qual 78% dos pacientes tiveram acometimento além da flexura esplênica. Nos pacientes com doença de Crohn, o fenótipo da doença mais encontrado esteve

associado ao acometimento ileocolônico e sob a forma não-estenotante não-penetrante, o que se modo semelhante foi também escrito nas duas casuísticas citadas^{40,43}.

Em relação ao tempo de diagnóstico das doenças, a maioria dos pacientes foi diagnosticada primeiramente com a hepatopatia autoimune. Habitualmente as DII são diagnosticadas antes das doenças hepáticas^{37,44}.

A presença da hipertensão porta ao diagnóstico da doença hepática foi fator de risco para indicação de transplante no durante o período de acompanhamento dos pacientes. Além disso, durante o seguimento, observou-se uma tendência ao aumento do número de casos de hipertensão porta.

De acordo com a literatura, a incidência de DII *de novo* após transplante de órgãos sólidos é maior que na população geral (206 vs 20 novos casos/100.000/ano)⁴⁵. As possíveis explicações para esse achado estariam relacionadas ao perfil desses pacientes transplantados. A presença da doença hepática autoimune atuaria como fator predisponente a outras doenças autoimunes. Além do mais, o enxerto causaria nova regulação no sistema imune, e, mais recentemente, a utilização do tipo de imunossupressor também tem sido associado ao aumento do número de casos de DII *de novo* pós-transplante⁴⁵⁻⁴⁷. Nesta casuística, que pode ser considerada a maior amostra nacional até o momento, todos os 11 pacientes com DII *de novo* utilizaram tacrolimus como inibidor de calcineurina. De acordo com alguns estudos, o uso de tacrolimus estaria mais associado a DII *de novo* por ser mais potente do que a ciclosporina^{45,46,48}. No estudo de Sandhu *et al*, analisando uma amostra de 14 pacientes com DII *de novo*, 71%, da casuística estava em uso de tacrolimus⁴⁹. O tacrolimus é potente inibidor da interleucina-2. Esta citocina exerce papel importante no desenvolvimento de células T regulatórias, responsáveis pela homeostase imunológica no intestino. Acredita-se que a redução dos

níveis séricos de interleucina-2 poderia diminuir a concentração de células T regulatórias e esse mecanismo poderia estar associado ao desenvolvimento das DII pós-transplante^{45,50}.

Um dos desfechos estudados por meio da análise multivariada, a necessidade de realização do transplante hepático esteve associada ao tempo de diagnóstico da doença hepática. A cada ano de diagnóstico da doença hepática autoimune há aumento da chance de transplante hepático em 25,9%. Outra variável associada foi a hipertensão porta no momento do diagnóstico da doença. A presença da hipertensão porta aumentou em 18,22 vezes a chance de necessitar do transplante. É sabido que 65% dos pacientes com diagnóstico de CEP necessitarão de transplante hepático em 10 anos^{20,21}. Em relação a CPB, em 10 anos de doença, 33% podem evoluir para o transplante²⁷ e na HAI, entre os pacientes que não fazem o tratamento adequado ou não tem resposta terapêutica, em 10 anos, 70% evoluirão para o transplante^{29,51}. Não existem relatos na literatura sobre as demais doenças hepáticas avaliadas em nosso estudo em relação a evolução para o transplante. Neste estudo, pode-se observar que os pacientes do grupo DII/CEP foram submetidos ao transplante hepático mais precocemente em relação aos pacientes do grupo DII e as outras doenças hepáticas autoimunes ($4,77 \pm 4,18$ vs $6,89 \pm 3,65$ anos).

Em relação a necessidade de tratamento cirúrgico para as DII, maior tempo de diagnóstico da RCU esteve associado a necessidade de tratamento cirúrgico e cada ano após o diagnóstico aumentou o risco de cirurgia em 13,9%. Isto significa que em 10 anos, o risco foi 13,9 vezes maior. Independentemente da presença da doença hepática autoimune, cerca de 30% e 80% dos pacientes com RCU e DC, respectivamente, irão necessitar de algum tratamento cirúrgico durante a evolução da doença^{1,3,16,17}. Os dados da literatura referentes ao tratamento cirúrgico nos pacientes com DII associada à doença hepática autoimune são variados. Alguns estudos sugerem que nesses pacientes há maior indicação

de tratamento cirúrgico ao comparar com pacientes com DII isolada^{52,53}. Entretanto, outros já não encontram essa associação^{43,54}.

Na avaliação da DII *de novo*, o diagnóstico prévio de HAI esteve associado a um aumento do número de diagnósticos de DII *de novo* em 7,1 vezes, o que fortalece a hipótese de fenômenos imunomediados na gênese deste processo, conforme comentado anteriormente. Em relação à incidência de DII *de novo* nos pacientes transplantados de fígado, há alguns estudos com série de casos descritos na literatura. Nepal *et al*, em uma revisão para avaliar DII e DII *de novo* em pacientes transplantados, foram encontrados 80 casos de DII *de novo* em pacientes transplantados de fígado no período de 1970 a 2012, sendo que a maior casuística entre os estudos avaliados era de 12 pacientes⁵⁵. Outro estudo realizado por Loftus *et al*, retrospectivo, com 84 pacientes transplantados por CEP sem diagnóstico prévio de DII, 22 desenvolveram DII *de novo*, sendo o imunossupressor micofenolato de mofetil fator de risco para a DII *de novo*⁴⁷. Além do tipo de imunossupressores, infecções também poderiam estar implicadas em uma taxa mais alta de DII *de novo*^{35,46}. Em estudo realizado na Universidade de Nebraska com 91 pacientes transplantados por CEP ou HAI, oito pacientes apresentaram DII *de novo*, sendo que sete desenvolveram RCU e um colite não-classificada. A infecção por citomegalovírus (CMV) foi o único fator de risco, $p=0,045$ (OR 4,42 IC 95% 1,03-18,87) para DII *de novo*⁴⁶. Na nossa casuística, nenhum paciente pós-transplante apresentou infecção pelo CMV. Outro mecanismo que poderia estar associado seria a alteração da microbiota intestinal secundária a utilização dos imunossupressores, expondo a mucosa intestinal a antígenos diferentes⁴⁸.

Nessa casuística, pode-se demonstrar que não houve diferença entre os dois grupos de pacientes em relação às variáveis estudadas, exceto no que tange a taxa de RCU e DC nos grupos DII/CEP e DII e outras doenças hepáticas autoimunes, assim como a maior

proporção de indivíduos do sexo masculino no grupo DII/CEP. Essa informação é importante para o seguimento desses pacientes, uma vez que se sabe pouco sobre a evolução dos pacientes DII associada as demais doenças hepáticas autoimunes.

Entretanto, nosso estudo apresenta limitações. É unicêntrico e foi baseado em dados retrospectivos. Algumas informações não puderam ser encontradas nos prontuários. Não foi possível analisar dados sobre presença ou não de ileíte de refluxo, bolsite e acometimento retal ou não nesta casuística. Em relação a ileíte, nem todos os exames colonoscópicos avaliaram especificamente o intestino delgado. Acerca do acometimento ou não do reto, faltaram descrições mais precisas sob o ponto de vista endoscópico e também biópsias de regiões macroscopicamente preservadas não foram realizadas rotineiramente.

Conclusão

A CEP foi a doença hepática autoimune mais associada à RCU, enquanto nos pacientes com DC ela esteve presente em apenas um paciente. Não houve diferença no que se refere aos aspectos evolutivos entre os dois grupos de pacientes. Ao analisar os desfechos em toda a população estudada, foi observado um aumento de chance de 25,9% ao ano de necessidade de realização de transplante de fígado para cada ano de diagnóstico da doença hepática e a presença de hipertensão portal ao diagnóstico da doença hepática aumentou essa chance em 18,22 vezes. Cada ano de diagnóstico de DII aumentou a necessidade de tratamento cirúrgico em 13,9% ao ano. E em relação à incidência de DII *de novo*, o diagnóstico prévio de HAI aumentou em 7,1 vezes a chance de diagnóstico de DII *de novo* no pós-transplante hepático.

Referências bibliográficas

1. Gionchetti, P. *et al.* 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J. Crohn's Colitis* **11**, 135–149 (2017).
2. Gomollón, F. *et al.* 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J. Crohn's Colitis* **11**, 3–25 (2017).
3. Magro, F. *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J. Crohn's Colitis* **11**, 649–670 (2017).
4. Venkatesh, P. G. K., Navaneethan, U. & Shen, B. Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. *J. Dig. Dis.* **12**, 245–256 (2011).
5. Harbord, M. *et al.* The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis* **10**, 239–254 (2016).
6. Nakazawa, T. *et al.* Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: A distinct entity? *World J. Gastroenterol.* **20**, 3245–3254 (2014).
7. Rönnblom, A., Holmström, T., Tanghøj, H., Rorsman, F. & Sjöberg, D. Appearance of hepatobiliary diseases in a population-based cohort with inflammatory bowel diseases (Inflammatory Bowel Disease Cohort of the Uppsala Region). *J. Gastroenterol. Hepatol.* **30**, 1288–1292 (2015).

8. Restellini, S., Chazouillères, O. & Frossard, J. L. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver International* **37**, 475–489 (2017).
9. Abraham, C. & Cho, J. H. Inflammatory Bowel Disease. *New Engl. J. Med.* **361**, 2066–2078 (2009).
10. Mendoza, J. L. *et al.* Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal: Diferencias entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. *Med. Clin. (Barc)*. **125**, 297–300 (2005).
11. Navaneethan, U. Hepatobiliary manifestations of ulcerative colitis: An example of gut-liver crosstalk. *Gastroenterol. Rep.* **2**, 193–200 (2014).
12. Rojas-Feria, M., Castro, M., Suárez, E., Ampuero, J. & Romero-Gómez, M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World J. Gastroenterol.* **19**, 7327–7340 (2013).
13. Koulentaki, M. *et al.* Ulcerative colitis associated with primary biliary cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* **44**, 1953–1956 (1999).
14. Xiao, W. Bin & Liu, Y. L. Primary biliary cirrhosis and ulcerative colitis: A case report and review of literature. *World J. Gastroenterol.* **9**, 878–880 (2003).
15. Lamia, S. *et al.* Autoimmune hepatitis-primary sclerosing cholangitis overlap syndrome complicated by inflammatory bowel disease. *Tunisie Medicale* **90**, 899–900 (2012).
16. Baumgart, D. C. & Sandborn, W. J. Crohn's disease. *Lancet* **380**, 1590–1605 (2012).
17. Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C. & Sandborn, W. J.

- Ulcerative colitis. *Lancet* **380**, 1606–1619 (2012).
18. Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S. & Colombel, J. F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut* **55**, 749–753 (2006).
 19. Lichtenstein, G. R. *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am. J. Gastroenterol.* **113**, 481–517 (2018).
 20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* **51**, 237–267 (2009).
 21. Chapman, R. *et al.* Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* **51**, 660–678 (2010).
 22. Dyson, J. K., Beuers, U., Jones, D. E. J., Lohse, A. W. & Hudson, M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* **6736**, (2018).
 23. Björnsson, E. *et al.* The Natural History of Small-Duct Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* **134**, 975–980 (2008).
 24. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.* **67**, 145–172 (2017).
 25. Lindor, K. D., Bowlus, C. L., Boyer, J., Levy, C. & Mayo, M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **0**, 1–26 (2018).
 26. Bittencourt, P. L. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para diagnósticos e tratamento de doenças auto-imunes do fígado. *Arq.*

- Gastroenterol.* **52**, 15–46 (2015).
27. Carey, E. J., Ali, A. H. & Lindor, K. D. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* **386**, 1565–1575 (2015).
 28. Ludwig, J. The pathology of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **14**, 601–613 (2000).
 29. Manns, M. P. *et al.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **51**, 2193–2213 (2010).
 30. Krawitt, E. L. Autoimmune Hepatitis*. *New Engl. J. Med.* **354**, 54–66 (2006).
 31. Hennes, E. M. *et al.* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **48**, 169–176 (2008).
 32. Guidelines, C. P. Clinical Practice Guidelines EASL Clinical Practice Guidelines : Autoimmune hepatitis q Clinical Practice Guidelines. **63**, (2015).
 33. Czaja, A. J., Carpenter, H. A., Santrach, P. J. & Moore, S. B. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology* **31**, 1231–1238 (2000).
 34. Boberg, K. M. *et al.* Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J. Hepatol.* **54**, 374–385 (2011).
 35. Jørgensen, K. K. *et al.* Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: Clinical characterization in liver transplanted and nontransplanted patients. *Inflamm. Bowel Dis.* **18**, 536–545 (2012).
 36. De Vries, A. B., Janse, M., Blokzijl, H. & Weersma, R. K. Distinctive

- inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J. Gastroenterol.* **21**, 1956–1971 (2015).
37. Palmela, C., Peerani, F., Castaneda, D., Torres, J. & Itzkowitz, S. H. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut Liver* **12**, 17–29 (2017).
 38. Dyson, J. K., Beuers, U., Jones, D. E. J., Lohse, A. W. & Hudson, M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* **391**, 2547–2559 (2018).
 39. DeFilippis, E. M. & Kumar, S. Clinical Presentation and Outcomes of Autoimmune Hepatitis in Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Dis. Sci.* **60**, 2873–2880 (2015).
 40. Sørensen, J. Ø. *et al.* Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int.* 1–10 (2017). doi:10.1111/liv.13548
 41. Braden, B. *et al.* Risk for Colorectal Neoplasia in Patients With Colonic Crohn's Disease and Concomitant Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **10**, 303–308 (2012).
 42. Lindstro, L., Lapidus, M. D. A. & O, P. D. Å. Increased Risk of Colorectal Cancer and Dysplasia in Patients With Crohn ' s Colitis and Primary. **11**, 1392–1397 (2011).
 43. Boonstra, K. *et al.* Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **18**, 2270–2276 (2012).

44. Sinakos, E. *et al.* Inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis: A robust yet changing relationship. *Inflamm. Bowel Dis.* **19**, 1004–1009 (2013).
45. Wörns, M. A. *et al.* Five Cases of *De Novo* Inflammatory Bowel Disease After Orthotopic Liver Transplantation. *Am. J. Gastroenterol.* **101**, 1931–1937 (2006).
46. Verdonk, R. C. *et al.* Inflammatory bowel disease after liver transplantation: Risk factors for recurrence and de novo disease. *Am. J. Transplant.* **6**, 1422–1429 (2006).
47. Mouchli, M. A. *et al.* Natural History of Established and De Novo Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Inflamm. Bowel Dis.* **24**, 1074–1081 (2018).
48. Haagsma, E. B., Van Den Berg, A. P., Kleibeuker, J. H., Slooff, M. J. H. & Dijkstra, G. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: the effect of different immunosuppressive regimens. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **18**, 33–44 (2003).
49. Sandhu, A., Alameel, T., Dale, C. H., Levstik, M. & Chande, N. The safety and efficacy of antitumour necrosis factor-alpha therapy for inflammatory bowel disease in patients post liver transplantation: A case series. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **36**, 159–165 (2012).
50. Mouchli, M. A. *et al.* Natural History of Established and De Novo Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Inflamm. Bowel Dis.* **00**, 1–8 (2018).
51. Lohse, A. W. *et al.* EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* **63**, 971–1004 (2015).

52. Fraga, M. *et al.* Primary sclerosing cholangitis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **29**, 91–97 (2017).
53. Lunder, A. K. *et al.* Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* **151**, 660–669.e4 (2016).
54. Lundqvist, K. & Broomé, U. Differences in colonic disease activity in patients with ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis: A case control study. *Dis Colon Rectum* **40**, 451–456 (1997).
55. Nepal, S., Navaneethan, U., Bennett, A. E. & Shen, B. De novo inflammatory bowel disease and its mimics after organ transplantation. *Inflamm. Bowel Dis.* **19**, 1518–1527 (2013).

Considerações finais

Tal como tem sido relatado na literatura a associação entre DII e doenças hepáticas autoimunes representa um fenótipo distinto de doença, principalmente quando se fala de DII associada à CEP. Os resultados do nosso estudo não demonstraram diferença entre os dois grupos de pacientes. Isso permite inferir que os pacientes com DII associada a outras hepatopatias autoimunes também possam ter características semelhantes aos pacientes DII/CEP. Estes resultados implicam no seguimento dos pacientes, sendo importante lembrar do diagnóstico diferencial das diarreias crônicas nos pacientes com doença hepática autoimune e da maior incidência de neoplasia colorretal nesta população de pacientes.

Apêndice A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você, _____, paciente do Hospital das Clínicas da UFMG, foi selecionado para participar de um projeto de pesquisa que tem como objetivo estudar os aspectos clínicos, endoscópicos, histológicos e evolutivos relacionados à associação entre as doenças inflamatórias intestinais (retocolite ulcerativa e doença de Crohn) e as doenças hepáticas autoimunes (colangite esclerosante primária, colangite biliar primária, hepatite autoimune, colangite autoimune, colangite esclerosante primária de pequenos ductos e síndromes de sobressposição). Sua participação neste estudo é voluntária, gratuita e não haverá qualquer tipo de remuneração. Você poderá recusar a participar deste estudo a qualquer momento, o que não altera seu atendimento no serviço.

O benefício esperado com este estudo é entender melhor a associação das doenças inflamatórias intestinais e doenças hepáticas autoimunes. Os riscos associados à pesquisa são mínimos, por exemplo: constrangimento e desconforto em responder às perguntas, quebra de sigilo referente aos dados obtidos. Para evitar esses possíveis riscos, as informações coletadas serão mantidas em sigilo até a publicação dos resultados, e para evitar constrangimentos, a abordagem para responder as perguntas, quando necessária, serão feitas de maneira discreta.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi o estudo ao qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem que afete meu atendimento neste hospital.

Eu, _____, registro no _____ do Hospital das Clínicas da UFMG, aceito a participar do estudo e concordo que as informações coletadas sobre minhas doenças sejam utilizadas neste projeto de pesquisa.

Os médicos responsáveis pela pesquisa poderão ser contatados através de dos telefones 34099403 e 34099512. O paciente, ao aceitar participar desta pesquisa, receberá uma via deste documento com o mesmo conteúdo.

Nome completo do participante: _____

Assinatura: _____ Data:

Pesquisador Responsável: Eduardo Garcia Vilela

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, 110 – 2º andar ala oeste

CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – MG Telefones: (31) 34099403 - 34099512

E-mail: evilela@medicina.ufmg.br

Assinatura do pesquisador responsável: _____ Data:

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592

Número do documento: _____



FOLHA DE APROVAÇÃO

ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E EVOLUTIVOS DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS ASSOCIADAS A DOENÇAS HEPÁTICAS AUTOIMUNES

HENRIQUE CARVALHO ROCHA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 20 de dezembro de 2018, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Eduardo Garcia Vilela - Orientador
UFMG

Prof. Claudia Alves Couto
UFMG

Prof. Cristina Flores - participação à distância
UFRGS

Belo Horizonte, 20 de dezembro de 2018.

Rocha, Henrique Carvalho.
R672a Aspectos clínicos, epidemiológicos e evolutivos de pacientes com doença inflamatória intestinal associada a doenças hepáticas autoimunes [manuscrito]. / Henrique Carvalho Rocha. - - Belo Horizonte: 2018.
59f.: il.
Orientador (a): Eduardo Garcia Vilela.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doenças Inflamatórias Intestinais. 2. Doenças Autoimunes. 3. Hipertensão Portal. 4. Transplante de Fígado. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Vilela, Eduardo Garcia. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 420