

**LUDMILA RESENDE GUEDES**

**FATORES RELACIONADOS À RESPOSTA AO TRATAMENTO  
NA HEPATITE AUTOIMUNE**

**Universidade Federal de Minas Gerais**

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

**Belo Horizonte - MG**

**2019**

Guedes, Ludmila Resende.  
G924f Fatores associados à resposta ao tratamento na hepatite autoimune [manuscrito]. / Ludmila Resende Guedes. - - Belo Horizonte: 2019.  
59f.  
Orientador (a): Cláudia Alves Couto.  
Área de concentração: Hepatologia.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hepatite Autoimune. 2. Cirrose Hepática. 3. Prognóstico. 4. Transplante de Fígado. 5. Dissertação Acadêmica. I. Couto, Cláudia Alves. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 715

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



FOLHA DE APROVAÇÃO

FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS À RESPOSTA AO TRATAMENTO  
IMUNOSSUPRESSOR NA HEPATITE AUTOIMUNE

**LUDMILA RESENDE GUEDES**

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 28 de março de 2019, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Claudia Alves Couto - Orientadora  
UFMG

  
Prof. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari  
UFMG

  
Prof. Eduardo Luiz Rachid Cançado - participação à distância  
USP

Belo Horizonte, 28 de março de 2019.

## Resumo

**Introdução:** A hepatite autoimune (HAI) é uma doença relativamente rara, complexa, cuja patogênese não é completamente compreendida. Fatores prognósticos que possam influenciar a resposta ao tratamento, as taxas de recidiva e evolução para transplante e óbito ainda não estão bem estabelecidos. O presente estudo visa primariamente investigar marcadores clínicos, laboratoriais e histológicos associados à resposta ao tratamento imunossupressor da HAI. Objetiva-se, ainda, avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com HAI nesta população, considerando a gravidade de apresentação da doença, taxa de mortalidade e necessidade de transplante hepático, bem como identificar marcadores de fibrose e cirrose à apresentação, de resposta bioquímica ou histológica incompletas, além de fatores associados a recidiva após a suspensão do tratamento e de preditores de transplante e óbito. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, com avaliação retrospectiva de uma coorte longitudinal. Foram incluídos 102 pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período entre 1990 e 2018, de ambos os sexos, que preenchem critérios de diagnóstico provável ou definitivo de HAI de acordo com o GIHAI e que foram submetidos a terapia imunossupressora. Presença de síndrome de sobreposição com outras hepatopatias autoimunes foi fator de exclusão. Os dados coletados foram: sexo, idade ao diagnóstico, tipo da HAI, presença de hepatopatia associada e uso de álcool. Ao diagnóstico, foram avaliados presença de cirrose e complicações, FIB-4, Child-Pugh, MELD, plaquetas, AST, ALT, relação AST/ALT, FA, GGT, RNI, albumina, bilirrubina total, ASMA, Anti-LKM1, ANA, IgG, gamaglobulinas, além dos graus de atividade e fibrose obtidos na primeira biópsia hepática dos pacientes. Os desfechos avaliados foram: remissão bioquímica em 1 ano, remissão histológica, realização de transplante hepático, recidiva e óbito. A relação entre as variáveis e os desfechos foi analisada inicialmente por meio dos testes U de Mann-Whitney, teste T de Student, qui-quadrado e posteriormente por regressão logística. Foram realizadas curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier para avaliação da sobrevida geral e da sobrevida livre de transplante, com aplicação da regressão de Cox quando adequada. O nível de significância foi fixado em 5%. **Resultados:** As taxas de remissão bioquímica e histológica foram de 55,7% e 30,3%, semelhantes à casuística brasileira, no entanto menores em relação à literatura internacional. A cirrose ao diagnóstico esteve presente em 59% da amostra e reduziu a chance de resposta bioquímica em 1 ano em 73,7%.

Elevação da idade aumentou a chance de cirrose ao diagnóstico. Não houve identificação de preditores de resposta histológica. O percentual de transplante hepático foi de 6% com uma mediana de tempo de 9,0 anos desde o diagnóstico. A remissão bioquímica em 1 ano foi fator protetor de realização de transplante hepático em 86%. A sobrevida ao final do acompanhamento máximo de 340 meses foi de 89%, com ocorrência de 4 óbitos no período. A presença de ascite ao diagnóstico, associada a maior relação AST/ALT e MELD, aumentou em 20 vezes a chance de evolução para óbito. **Conclusão:** O prognóstico da HAI é influenciado diretamente pelas distintas características clínicas de cada população estudada. Estudos multicêntricos seriam relevantes na identificação de marcadores não invasivos e/ou escores clínicos a fim de prever a probabilidade dos desfechos, com importante impacto no manejo adequado da doença.

**Palavras-chave:** hepatite autoimune; cirrose hepática; prognóstico; transplante hepático.

### Abstract

**Background:** Autoimmune hepatitis (AIH) is a rare disease with a complex and not fully understood pathogenesis. Prognostic factors that might influence treatment response, relapse rates, transplantation needs and death are not well established. The major aim of the study is to investigate possible markers associated with response to immunosuppression. Other goals are to evaluate the epidemiologic profile of patients with AIH, considering the severity of presentation, mortality rates, transplant needs, relapse and the predictors modifying these outcomes. **Methods:** This is an observational study with a retrospective evaluation of a longitudinal cohort. 102 patients were selected at the Hepatology Ambulatory of Federal University of Minas Gerais' Hospital from 1990-2018, from both sexes, that fulfilled criteria of possible or definite diagnosis of AIH and that were given immunosuppressant. Overlap syndromes were excluded. Pretreatment data as such as clinical profile, laboratory and histological exams were analyzed with regard to biochemical response in one year, histological remission, transplantation, relapse and death. Statistical analysis were done by Mann-Whitney's U test, Student's T test, chi-square and further by logistic regression. Kaplan Meier's survival graphic was performed to evaluate overall survival and transplant-free survival, applying Cox regression when necessary. The fixed p level was 5%. **Results:** The biochemical and histological remission rates were similar to other Brazilian studies,

although different from international literature. Cirrhosis was present in 59% at diagnosis and reduced biochemical response rate in one year in 73,7%. Increments in age was associated with a higher rate of cirrhosis at presentation. There were no significant predictors of histological remission. 6% underwent liver transplant in a median of time of 9.4 years from the diagnosis. Biochemical response was an important protective factor regarding transplantation, reducing the risk in 86%. Overall survival was 89% and 4 patients died in 340 months. Ascites at presentation, associated with higher AST/ALT relation and MELD, increased the risk of death in 20 times. **Conclusion:** AIH prognosis is directly influenced by distinguished characteristics of each population studied. Multi-centric studies would be necessary to identify non-invasive markers or clinical scores in order to predict the probability of different outcomes with a relevant impact on the accurate disease management.

**Keywords:** autoimmune hepatitis; cirrhosis; prognosis; liver transplantation.

## **LUDMILA RESENDE GUEDES**

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.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cláudia Alves Couto

**Belo Horizonte, MG**

**2019**



# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

## **Reitora**

Prof.a. Sandra Regina Goulart Almeida

## **Vice-Reitor**

Alessandro Fernandes Moreira

## **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Fábio Alves da Silva Júnior

## **Pró-Reitor de Pesquisa**

Mário Fernando Montenegro Campos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Prof. Humberto José Alves

### **Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Prof.<sup>a</sup> Valéria Maria Augusto

## **PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

### **Coordenador**

Prof.<sup>a</sup> Teresa Cristina de Abreu Ferrari

### **Subcoordenador**

Prof.<sup>a</sup> Suely Meireles Rezende

### **Colegiado**

Prof.<sup>a</sup> Sarah Teixeira Camargos

Prof.<sup>a</sup> Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof.<sup>a</sup> Gilda Aparecida Ferreira

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Prof. Paulo Caramelli

Prof.<sup>a</sup> Suely Meireles Rezende

Letícia Lemos Jardim (Discente Titular)



Dedico este trabalho a meus pais, Manoel e Maria Helena e ao meu irmão, Gustavo, pela base familiar sólida e pelo constante incentivo. Dedico também ao meu marido, Felipe, pelo apoio incondicional e cumplicidade nesta jornada.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à minha orientadora Professora Dr<sup>a</sup> Cláudia Alves Couto pela oportunidade de fazer parte deste projeto e por engrandecer o trabalho com seu profundo conhecimento sobre o assunto.

Aos acadêmicos de iniciação científica, Bruno e Luma, pelo importante auxílio na coleta dos dados e aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) pela cordialidade no atendimento.

Ao Hospital das Clínicas e à Santa Casa de Belo Horizonte, principalmente aos ex-preceptores, colegas de residência e funcionários que foram essenciais na minha formação profissional.

Obrigada também aos pacientes por cederem informações valiosas para o desenvolvimento científico.

Agradeço à banca examinadora tanto da qualificação, Dr<sup>a</sup>. Luciana Costa Faria e Dr. Eduardo Garcia Vilela, quanto da defesa, Dr. Eduardo Luiz Rachid Cançado, Dr<sup>a</sup>. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari, Dr<sup>a</sup>. Luciana Diniz Silva e Dr. Francisco Guilherme Cancela e Penna pela disponibilidade e interesse demonstrados e pela grande contribuição para o trabalho.

Por fim agradeço à toda minha família, meu porto seguro.

“ O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim:  
esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa. Sossega e  
depois desinquieta. O que ela quer da gente é  
coragem”.

Guimarães Rosa

## **Lista de abreviaturas e siglas**

ALT – Alanina aminotransferase

ANTI-LKM1 – Anticorpo antimicrosomal fígado e rim tipo 1

ANTI-SLA/LP – Anticorpo antiantígeno hepático solúvel fígado-pâncreas

ASMA – Anticorpo antimúsculo liso

AST – Aspartato aminotransferase

CBP – Colangite biliar primária

CEP – Colangite esclerosante primária

FA – Fosfatase alcalina

ANA – anticorpo antinúcleo

FIB-4 – Fibrosis-4

GGT – Gama glutamiltransferase

HAI – Hepatite autoimune

HLA – Antígeno leucocitário humano

IGG – Imunoglobulina G

GIHAI - Grupo Internacional de estudo em hepatite autoimune

MELD – Model for End Stage Liver Disease

RNI – Relação normatizada internacional

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

UKELD – United Kingdom End-stage Liver Disease score

## SUMÁRIO

1. TÍTULO	16
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	16
2.1. Introdução	16
2.2. Revisão da literatura	21
2.3. Referências bibliográficas	25
3. OBJETIVOS	30
3.1. Justificativa	30
3.2. Objetivo primário	30
3.3. Objetivos secundários	30
4. DETALHAMENTO DA METODOLOGIA	32
4.1. Desenho do estudo	32
4.2 Definição de HAI	33
4.3 Definição de remissão	33
4.3.1. Bioquímica	33
4.3.2. Histológica	34
4.4. Definição de recidiva	34
4.5. Análise estatística	34
5. ARTIGO	35
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
APÊNDICES	63

## 1. TÍTULO

Fatores relacionados à resposta ao tratamento na hepatite autoimune.

## 2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

### 2.1. Introdução

A hepatite autoimune (HAI) é uma entidade complexa e rara, cuja patogênese ainda não está completamente compreendida. Foi primeiramente descrita na Suécia, em 1950, por Jan Waldenström. O autor relatou uma série de cinco casos de um tipo de hepatite crônica que cursava com elevação policlonal de imunoglobulina G (IgG), além de hiperproteinemia e hipoalbuminemia e que apresentava boa resposta à infusão de hormônio adrenocorticotrófico. Na época foi postulada uma possível etiologia viral (1). Conceitos atuais descrevem a ocorrência de uma resposta imunológica alterada desencadeada por antígenos indeterminados que promovem auto-intolerância, em pacientes geneticamente suscetíveis (2). As principais citocinas envolvidas na deflagração e amplificação do processo, CXCL9 e CXCL10, estimulam a resposta imune inata e adaptativa a promover dano hepatocitário, via apoptose e citotoxicidade mediada por anticorpos (2,3). A presença do alelo DRB1 é um dos principais fatores que confere predisposição genética ao codificar proteínas do complexo maior de histocompatibilidade de classe II, envolvido na apresentação de antígenos (2). A exposição repetida ou pronunciada a fatores ambientais, toxinas ou mesmo a agentes infecciosos é apontada como possível gatilho primário da doença, que até o momento é dita como idiopática (2). A individualização do antígeno envolvido na etapa inicial do processo é dificultada, visto que o dano tecidual inicial gera novos antígenos ou ainda pode ocorrer a perda da imunotolerância a auto-antígenos que perpetuam a inflamação. A falha na modulação da cascata inflamatória, com redução de número e função das células T regulatórias também está envolvida na fisiopatologia da HAI (2).

O espectro de apresentação clínica pode variar desde uma hepatite leve oligossintomática até à insuficiência hepática fulminante, que é incomum. Cerca de 30% dos pacientes apresentam-se de forma insidiosa, assintomática e a apresentação inicial com cirrose é bastante variável, com taxas reportadas que oscilam entre 12-76% (4,5). Mesmo quando sintomática, por vezes apenas sintomas inespecíficos podem estar presentes, como astenia, mal-estar, dor em quadrante superior direito do abdome, anorexia, perda ponderal, náusea, prurido, icterícia flutuante e poliartralgia (4).

Acomete principalmente mulheres, podendo chegar a relação de aproximadamente 2-4:1 (4,6-8). A incidência comporta-se de maneira bimodal, com picos na puberdade e entre a quarta e sexta décadas de vida, entretanto pode se manifestar nos extremos de idade, tanto em crianças pequenas quanto em idosos acima de 80 anos. O fenótipo da doença também é variável de acordo com fatores locorregionais, genéticos e socioeconômicos (4). Este perfil heterogêneo de história natural e a relativa baixa frequência na população são os principais entraves para os estudos científicos na área (4).

A prevalência da HAI é bastante variável mundialmente, reportada desde 4,0 até 42,9/100.000 habitantes (6), sendo que na Europa encontra-se entre 15-25 casos/100.000 habitantes (4). As taxas mais altas descritas advêm de um estudo realizado no Alasca que incluiu, entretanto, pacientes diagnosticados como hepatite autoimune provável (9). Estima-se que a incidência tenha dobrado nos últimos 20 anos, por razões ainda não bem compreendidas, que vão além de uma melhora nas ferramentas utilizadas para o diagnóstico (6). O fenômeno foi observado em uma coorte Dinamarquesa e este aumento ocorreu em consonância com outras doenças autoimunes como a artrite reumatoide e as doenças inflamatórias intestinais (6).

No Brasil, os dados epidemiológicos são limitados, porém os principais centros reportam que cerca de 5-19% das hepatopatias atendidas são de etiologia autoimune. Dentre os transplantes realizados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de São Paulo, 6% tem etiologia definida como autoimune (8). Em Belo Horizonte, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a HAI é responsável por 5% de todos os 1031 pacientes acompanhados no pós transplante hepático desde 1993, sendo que em 3 casos a apresentação foi sob a forma de hepatite fulminante (não publicados).

A classificação da doença é feita em três subtipos de acordo com o perfil clínico e a positividade dos auto-anticorpos. O subtipo 1 é o mais comum e, normalmente, anticorpo antinúcleo (ANA) e/ou antimúsculo liso (ASMA) estão presentes. A doença classificada como tipo 2 é mais frequente em crianças e adultos jovens; o anticorpo antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (anti-LKM1) é em geral positivo e o curso clínico mais grave. O último subtipo, tipo 3, é semelhante ao tipo 1 e possui como marcador a positividade isolada para o anticorpo antiantígeno hepático solúvel fígado-pâncreas (anti-SLA/LP) (4). A existência de um terceiro subtipo não é consenso na literatura,

visto que o anti-SLA/LP também pode estar presentes no tipo 1 e menos comumente no tipo 2 (10). Os auto anticorpos circulantes são marcadores diagnósticos, cujo papel na patogênese da hepatotoxicidade ainda é desconhecido (11). A doença pode manifestar-se ainda sem a presença dos autoanticorpos clássicos e outros autoanticorpos não clássicos têm sido descritos em associação ao diagnóstico e ao prognóstico da HAI (12). Marcadores laboratoriais como antimúsculo liso e antiactina estão associados a atividade da doença e sua positividade durante o tratamento indica atividade inflamatória na biopsia, mesmo na vigência de resposta bioquímica (13). Além das diferenças sorológicas entre os tipos, distintas alterações genéticas têm sido descritas, que expressam marcadores com impacto fenotípico e prognóstico (2,14). A positividade para o HLA DR3 parece estar associada a presença de anti-SLA/LP, enquanto a presença de DR4 está mais associada a ASMA e ANA em maiores títulos (15).

O diagnóstico desta afecção pode consistir em um desafio. Dessa forma, existem escores que podem auxiliar o julgamento clínico. Em 1993, o Grupo Internacional de estudo em hepatite autoimune (GIHAI) inicialmente propôs uma gama de critérios diagnósticos, que foi modificado em 1999 e contempla o sexo, a relação entre fosfatase alcalina e a alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST), a positividade para gamaglobulinas e autoanticorpos, a exclusão de diagnósticos diferenciais, além de achados histológicos e da resposta ao tratamento. O diagnóstico é considerado provável com resultado de escore entre 10-15 (pré-tratamento) ou entre 12-17 (pós-tratamento) e definitivo acima de 15 (pré-tratamento) ou acima de 17 (pós-tratamento). (**Quadro 1**) (16).

Na tentativa de melhorar a aplicabilidade na prática diária, foi publicado o escore simplificado em 2008 também pelo GIHAI (**Quadro 2**) (17). Este, apresenta a limitação não incluir a resposta ao tratamento dentre os critérios diagnósticos e apresenta sensibilidade diagnóstica discretamente menor em relação ao anterior (95% versus 100%). O valor de escore de 6 denota diagnóstico provável e acima de 7 definitivo. A utilização destes escores, entretanto, não é acurada para o diagnóstico de síndrome de sobreposição com outras doenças hepatobiliares autoimunes, como a colangite biliar primária e a colangite esclerosante primária. Neste contexto, a biopsia hepática faz-se imperativa para o diagnóstico e o achado de hepatite de interface é a alteração característica da HAI (4).

Quadro 1 - Critérios diagnósticos do GIHAI de 1999

Parâmetros	Escore
<b>Sexo feminino</b>	+2
<b>Razão entre Fosfatase alcalina/AST ou ALT</b> <1,5 1,5-3,0 >3,0	+2 0 -2
<b>Globulinas ou IgG (número de vezes acima do normal)</b> >2,0 1,5-2,0 1,0-1,5 <1,0	+3 +2 +1 0
<b>Autoanticorpos</b> ANA, ASMA, anti-LKM 1 >1:80 1:80 1:40 <1:40 AMA +	+3 +2 +1 0 -4
<b>Sorologias de hepatites virais</b> Positiva Negativa	-3 +3
<b>História de uso recente de drogas hepatotóxicas</b> Positiva Negativa	-4 +1
<b>Ingestão alcoólica média diária</b> <25g >60g	+2 -2
<b>Histologia hepática</b> Hepatite de interface Infiltrado linfoplasmocitário predominante Rosetas Nenhuma das acima Alterações sugestivas de acometimento biliar Outras alterações	+3 +1 +1 -5 -3 -3
<b>Doença autoimune</b>	+2
<b>Positividade para outros autoanticorpos definidos, se clássicos negativos</b>	+2
<b>Presença de HLA DR3/DR4 ou DR13/DR7 (Brasil), caso autoanticorpos sejam negativos</b>	+1
<b>Resposta ao tratamento</b> Completa Recidiva	+2 +3
<b>Interpretação do escore</b> Pré-tratamento Definitivo Provável Pós-tratamento Definitivo Provável	>15 10-15 >17 12-17

**Quadro 2 – Escore simplificado do GIHAI de 2008**

<b>Parâmetro</b>	<b>Discriminador</b>	<b>Escore</b>
<b>ANA ou antimúsculo liso</b>	<b>≥ 1:40</b>	<b>+1</b>
<b>ANA ou antimúsculo liso</b>	<b>≥ 1:80</b>	<b>+2</b>
<b>Anti-LKM 1</b>	<b>≥ 1:40</b>	<b>+2</b>
<b>Anti-SLA</b>	<b>Qualquer título</b>	<b>+2</b>
<b>IgG ou gamaglobulinas</b>	<b>&gt; limite da normalidade</b>	<b>+1</b>
	<b>&gt; 1,1x limite da normalidade</b>	<b>+2</b>
<b>Histologia hepática</b>	<b>Compatível com HAI</b>	<b>+1</b>
	<b>Típica de HAI</b>	<b>+2</b>
	<b>Atípica</b>	<b>0</b>
<b>Ausência de hepatites virais</b>	<b>Não</b>	<b>0</b>
	<b>Sim</b>	<b>+2</b>
<b>Interpretação do escore</b>	<b>Diagnóstico</b>	
	<b>Definitivo</b>	<b>≥7</b>
	<b>Provável</b>	<b>6</b>

A terapia de escolha para HAI é a combinação de corticoide com imunossupressor. O escalonamento de doses e tempo de tratamento variam de acordo com o protocolo local, pois sabe-se que a história natural da doença pode variar de acordo com a população estudada, por provável interferência de fatores genéticos (18). As doses iniciais recomendadas para tratamento pelo consenso brasileiro de doenças autoimunes é de 50mg de azatioprina e 30 mg de prednisona. Deve-se proceder com a redução mensal da dose de corticoide até atingir cerca de 10mg/dia em 6 meses e aumento gradual da dose de azatioprina até cerca de 2mg/Kg/dia, naqueles pacientes evoluindo com melhora laboratorial. As doses podem ser ajustadas de acordo com a tolerância do paciente e o uso de prednisona em monoterapia raramente é empregado devido às altas taxas de efeitos colaterais (19).

Quanto ao prognóstico, o seguimento de uma coorte Dinamarquesa com 1721 pacientes diagnóstico de HAI evidenciou que a mortalidade decorrente da doença no primeiro ano é de cerca de 6%, sendo mais elevada em pacientes com presença de fibrose, ainda que leve, cirrose, presença de comorbidades e uso de álcool. A taxa acumulada de transplante hepático nesta população foi de cerca de 2,4 % (IC 95% 1,5 a 3,6) ao final de 15 anos (6). Normalização das aminotransferases ocorre em cerca 66-91% dos pacientes em 2 anos após o início do tratamento (12). Biopsia hepática com ausência de atividade, realizada entre 12 a 24 meses após os exames laboratoriais retornarem aos valores de referência, sela a remissão histológica e traz a possibilidade

de suspensão do tratamento. Estudo realizado na *Mayo Clinic* revela que a taxa de remissão sustentada em 5 anos após a suspensão do tratamento são baixas, em torno de 36% (12). A definição de recidiva não é padronizada na literatura. Segundo os consensos, americano e europeu, consiste no aumento das aminotransferases acima de três vezes o valor de referência e/ou no aumento da gamaglobulina  $> 2\text{g/dL}$  após melhora clínica e bioquímica inicial (4,20,21). O GIHAI, por outro lado, admite recidiva com aumento de aminotransferases superior a duas vezes o valor de referência e/ou alterações histológicas compatíveis com inflamação ou mesmo retorno dos sintomas (16). A recaída ocorre geralmente de maneira gradual sendo recomendável a monitorização bioquímica do paciente após a suspensão. Na maioria das vezes há boa resposta após a reintrodução do tratamento. No entanto, estudos americanos mostram que 10% destes pacientes evoluirão com fibrose hepática progressiva e 3% irão apresentar manifestações clínicas da recidiva (12). No Brasil, casuística com 177 pacientes com HAI mostrou que a remissão bioquímica foi atingida em 108 pacientes (61%) e em 26 pacientes (14,7%) houve remissão histológica associada. Nestes 26 pacientes a terapêutica foi suspensa, com uma taxa de recidiva de 76% (8).

Alternativas à suspensão da medicação seriam manutenção do tratamento nas doses que atingiram remissão histológica ou mesmo apenas do imunossupressor, a fim de evitar os efeitos colaterais no longo prazo do uso de corticoide, ou até uso de drogas alternativas que ainda são objetos de estudo (19).

## **2.2. Revisão da literatura**

No intuito de melhor compreensão dos fatores possivelmente relacionados ao prognóstico da HAI os dados existentes na literatura foram levantados. A revisão foi realizada no pubmed com o cruzamento dos descritores “outcome”, “prognosis”, “predictors” e “predictive” com “autoimmune hepatitis” no campo título, sendo encontrados 84 artigos. Dentre estes, foram selecionados 38 que melhor se adequavam ao escopo da revisão, excluindo-se aqueles que se repetiam e os que versavam sobre prognóstico na gestação, no pós-transplante e nas síndromes de sobreposição.

Fatores genéticos estão associados a diferentes fenótipos e prognósticos. A positividade para o HLA DR3 correlaciona-se com polimorfismo do fator de necrose tumoral alfa, início precoce da doença, alterações laboratoriais mais pronunciadas, níveis mais elevados de imunoglobulina G, falência ao tratamento, morte por

insuficiência hepática e necessidade de transplante. Por outro lado, o HLA DR4 está associado com apresentação tardia da doença, sexo feminino, presença de doenças autoimunes concomitantes e melhor resposta ao tratamento (14,22–24).

Diferentes etnias também têm distintas expressões fenotípicas da doença. Pacientes hispânicos apresentam-se mais frequentemente com cirrose ao diagnóstico e os asiáticos evoluem com pior prognóstico, com maior mortalidade em relação aos brancos caucasianos (25).

No Brasil, diferentemente dos Estados Unidos, o HLA DR13 apresenta-se mais relacionado à HAI tipo 1 com início mais precoce, maior positividade para ASMA e antiactina, além de menor taxa de associação com outras doenças autoimunes. Com relação a HAI tipo 2 no Brasil, o HLA mais frequente é o DR7 (7).

A influência do sexo na história natural da doença foi demonstrada com achado de apresentação precoce, maior taxa de recidiva, porém melhor prognóstico a longo prazo em indivíduos do sexo masculino (26).

Sabe-se que a doença pode se apresentar em qualquer faixa etária. Quando diagnosticada em idade avançada, as chances de morte relacionada à hepatopatia e à necessidade de transplante hepático são menores. Menor idade ao diagnóstico está relacionada a pior prognóstico (27,28).

A apresentação com hepatite aguda grave guarda um prognóstico reservado, com necessidade de transplante em 60% dos casos e mortalidade de 20% na fase aguda (29). No outro extremo, a apresentação assintomática, diagnosticada em exames de rotina, está ligada a uma melhor resposta ao tratamento e prognóstico mais favorável (30).

As taxas de cirrose na apresentação inicial apresentam grande discrepância ao se comparar diferentes populações. Na Europa, sul de Israel e nos Estados Unidos os dados reportados são de cerca de 12-29%, enquanto que em Singapura e na Índia os números são de 24% e 71-76%, respectivamente (5). No Brasil, a frequência de cirrose ao diagnóstico é de 62,3% (7). Esta disparidade pode ter impacto prognóstico visto que a mortalidade em 10 anos nos Estados Unidos é de 6,2-7,5% e em Singapura alcança 29% em 5 anos (5). Há vários estudos que mostram que a cirrose ao diagnóstico nem sempre influencia a resposta à imunossupressão, mas se correlaciona com pior prognóstico (31–34). Por outro lado, há relato de sobrevida semelhante em pacientes cirróticos e não

cirróticos após 10 anos de acompanhamento em casuística americana (35). Idade ao diagnóstico > 60 anos está relacionada a maior taxa de cirrose à apresentação e também a melhor resposta ao tratamento (36). Níveis elevados de aspartato aminotransferase (AST) estão associados a menor taxa de cirrose ao diagnóstico e melhores desfechos (37). O efeito da cirrose sobre o prognóstico não foi observado em crianças com HAI (38). Em uma coorte japonesa 44% dos pacientes tinham fibrose avançada ao diagnóstico (METAVIR F3-F4), entretanto, a mortalidade relacionada a causas hepáticas foi de 0,03% em 26 anos de acompanhamento (39). A relação entre cirrose ao diagnóstico e prognóstico, portanto, ainda é controversa na literatura e carece de estudos mais conclusivos.

A normalização incompleta de alanina aminotransferase (ALT) em 6 meses, baixos níveis de albumina sérica, extremos de idade (<20 ou > 60) foram preditores de morte relacionada a doença hepática e necessidade de transplante em uma população Neozelandesa (31). Os níveis de globulinas e gama glutamil transferase (GGT) pré-tratamento e o desenvolvimento de cirrose no curso da doença também já foram associados com piores desfechos (40,41). Dosagem sérica de aminotransferases dentro dos valores de referência durante o curso da HAI indicam menor chance de progressão da doença, no entanto cerca de 5-10% destes pacientes irão apresentar progressão da fibrose, inclusive para cirrose, mesmo após normalização bioquímica (42). Em uma coorte Japonesa de 73 pacientes, fatores pré-tratamento relacionados à remissão foram dosagem de bilirrubinas e IgG e aqueles relacionados à mortalidade foram relação AST/ALT e ausência de resposta inicial ao corticoide (43). O volume plaquetário médio também foi uma medida que se correlacionou com a remissão bioquímica, com valores progressivamente menores nos pacientes respondedores (44).

Autoanticorpos e escores prognósticos tem sido avaliados como marcadores de resposta e prognóstico e seriam de grande valia no manejo clínico. A positividade para o anticorpo antiactina esta relacionada com a atividade da doença e a presença deste autoanticorpo em baixos títulos também demonstrou ser preditora de resposta ao tratamento (13,45). O anticorpo antiproteína P ribossomal, classicamente descrito como marcador sorológico de lúpus eritematoso sistêmico relacionado a sintomas psicóticos, mostrou-se também como preditor de pior prognóstico na HAI com maior progressão para cirrose (46). Um estudo britânico que avaliou 72 pacientes com HAI, ictericos ao diagnóstico, encontrou 18% de refratariedade ao tratamento com corticoide, sendo que

os valores pré-tratamento mais altos tanto de bilirrubina, RNI, MELD (Model of End-stage Liver Disease), MELD-Na e UKELD (United Kingdom End-stage Liver Disease score) se correlacionaram de maneira significativa com a falha ao tratamento. No acompanhamento, a queda do UKELD abaixo de 2 pontos em 7 dias foi fator preditor de má resposta ao tratamento com sensibilidade de 85% e especificidade de 68% (47). Em uma coorte americana, o MELD alto também foi significativamente associado com pior desfecho. Além disso, fatores como idade ao diagnóstico, manifestação aguda, hiperbilirrubinemia e positividade para o HLA DR3 estavam mais presentes naqueles pacientes refratários à corticoterapia (48). Na faculdade de Medicina de Hannover, foram estudados 354 pacientes com HAI entre 2000 e 2014 com relação ao prognóstico. Diagnóstico da doença em menores de 18 anos, presença de cirrose pré-tratamento e a positividade para o anti-SLA/LP foram apontados como os principais fatores de pior desfecho tanto no curto quanto no longo prazo (49).

Fatores inerentes ao centro de tratamento também podem influenciar as taxas de remissão. Um estudo britânico revelou que a resposta ao tratamento em pacientes acompanhado em centros transplantadores foi significativamente maior do que em hospitais que não dispõem de transplante (62% x 55% p: 0,028) (50).

As taxas de recidiva após a suspensão do tratamento são altas, em torno de 50-90% no primeiro ano (19,51). Um estudo americano que encontrou taxas de recidiva de 72%, mostrou que o tempo até a remissão inicial (OR 5,5 IC 95% 1,3-22), falência na normalização das aminotransferases (OR 11,8 IC 95% 1,3-100) e escore de plasmócitos periportais (OR 10,6 IC95% 1,0-107) correlacionam-se com a chance do desfecho (40). Em crianças, é possível que o cenário seja diferente, conforme demonstrado em um estudo com 56 pacientes, cuja mediana de idade foi de 11,1 anos, no qual a remissão sustentada livre de corticoides aconteceu em 87,5% dos paciente que tiveram seu tratamento interrompido (52).

A ocorrência de carcinoma hepatocelular na HAI é incomum 0,8/1000 pacientes/ano, sendo alguns fatores identificados como preditores de risco, tais como: sexo masculino, hipertensão portal, tratamento imunossupressor  $\geq 3$ anos, falência ao tratamento e cirrose por tempo  $\geq 10$  anos (6,53).

Em 2018, um estudo com 75 pacientes diagnosticados com HAI mostrou que alguns marcadores não invasivos de fibrose podem ser utilizados no acompanhamento

destes pacientes. A relação AST/ALT, que está sabidamente aumentada ( $>1$ ) na evolução para cirrose, e o FIB-4 = idade (anos)  $\times$  AST(U/L)/(PLT( $10^9$ /L)  $\times$  ALT(U/L), que é um cálculo utilizado como preditor de fibrose em pacientes com hepatite por vírus C, foram fatores de risco independentes de progressão para cirrose por HAI, com OR = 3,517 (IC95% 1,300-9,154) e 1,245 (IC95% 1,086-1,506), respectivamente (54).

Não obstante a escassez e heterogeneidade de estudos na área, é de suma importância ressaltar que a maioria dos estudos é unicêntrico, refletindo características daquela população específica que, em geral, não são reprodutíveis para outras populações, visto que a doença apresenta-se com genótipos e fenótipos diferentes em cada região estudada.

### 2.3. Referências bibliográficas

1. Waldenstrom J. Leber. Blutproteine und Nahrungseiweiss. *Deutsch Z Verdau Stoffwechselkr.* 1950;15:113–9.
2. Czaja AJ. Transitioning from Idiopathic to Explainable Autoimmune Hepatitis. Vol. 60, *Digestive Diseases and Sciences.* 2015. p. 2881–900.
3. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology.* 2010 Jul 1;139(1):58–72.e4.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63:971–1004.
5. Czaja AJ. Global Disparities and Their Implications in the Occurrence and Outcome of Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2017 Sep 14;62(9):2277–92.
6. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: Incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol.* 2014 Mar 1;60(3):612–7.
7. Terrabuio DRB, Couto CA, Cançado ELR. Hepatite autoimune. In: *Tratado de Gastroenterologia - da graduação a pós-graduação.* 2016. p. 1–12.
8. Cançado E, Porta G. Autoimmune hepatitis in South America. In: *Immunology and liver.* 2000. p. 82–92.
9. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-trawinski B, Williams JL, Kowdley K V. Prevalence

- of Autoimmune Liver Disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(9):2402–7.
10. Terrabuio DRB. Estudo randomizado e duplo cego com uso de difosfato de cloroquina para a manutenção de remissão da hepatite autoimune após a suspensão da imunossupressão. 2018.
  11. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ. Autoimmune Hepatitis: The Dilemma of Rare Diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1874–6.
  12. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. *Gut Liver*. 2016;10(2):177–203.
  13. Couto CA, Bittencourt PL, Porta G, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Guardia BD, et al. Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2014 Feb 1;59(2):592–600.
  14. Czaja AJ. Genetic Factors Affecting the Occurrence, Clinical Phenotype, and Outcome of Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Apr;6(4):379–88.
  15. Donaldson PT, Czaja AJ. Genetic effects on susceptibility, clinical expression, and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2002;6(3):707–25.
  16. Alvarez E, Berg A, Bianchi EB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group\* Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:929938.
  17. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169–76.
  18. Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL, Cancado ELR, Porta G, Goldberg AC, et al. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *J Hepatol*. 2002 Sep 1;37(3):302–8.
  19. Bittencourt PL, Caçado ELR, Couto CA, Levy C, Porta G, Silva AEB, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para diagnósticos e tratamento de doenças auto-imunes do fígado. *Arq Gastroenterol*. 2015;52:15–46.
  20. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193–213.
  21. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. 2015;
  22. Czaja AJ, Cookson S, Constantini PK, Clare M, Underhill JA, Donaldson PT. Cytokine

- polymorphisms associated with clinical features and treatment outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1999 Sep;117(3):645–52.
23. Umemura T, Ota M. Genetic factors affect the etiology, clinical characteristics and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin J Gastroenterol*. 2015 Dec 10;8(6):360–6.
  24. van Gerven NMF, de Boer YS, Zwieters A, Verwer BJ, Drenth JPH, van Hoek B, et al. HLA-DRB1\*03:01 and HLA-DRB1\*04:01 modify the presentation and outcome in autoimmune hepatitis type-1. *Genes Immun*. 2015 Jun 22;16(4):247–52.
  25. Liberal R, Vergani D. Effect of ethnicity on the clinical presentation and outcome of autoimmune hepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun 10;6(3):267–9.
  26. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2008 Jan;48(1):140–7.
  27. Baven-Prongk MAMC, Biewenga M, van Silfhout JJ, van den Berg AP, van Buuren HR, Verwer BJ, et al. Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018 Jun 2;9(6):165.
  28. Muratori P, Lalanne C, Bianchi G, Lenzi M, Muratori L. Predictive factors of poor response to therapy in Autoimmune Hepatitis. *Dig Liver Dis*. 2016 Sep;48(9):1078–81.
  29. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Bernal W, Al-Chalabi T, Wendon JA, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): The role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol*. 2014 Oct;61(4):876–82.
  30. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Jul;35(1):75–81.
  31. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CAM. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: A population-based study. *Hepatology*. 2013 Jun 1;57(6):2399–406.
  32. Landeira G, Morise S, Fassio E, Ramonet M, Alvarez E, Caglio P, et al. Effect of cirrhosis at baseline on the outcome of type 1 autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol*. 2012;11(1):100–6.
  33. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: Effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology*. 2005 Jul 1;42(1):53–62.
  34. Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment

- response. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Apr 18;45(4):457–67.
35. Roberts SK, Thorneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1996 Mar;110(3):848–57.
  36. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology*. 2006 Mar;43(3):532–8.
  37. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA, Al-Chalabi T, et al. Effects of Serum Aspartate Aminotransferase Levels in Patients With Autoimmune Hepatitis Influence Disease Course and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;6(12):1389–95.
  38. Radhakrishnan KR, Alkhouri N, Worley S, Arrigain S, Hupertz V, Kay M, et al. Autoimmune hepatitis in children—Impact of cirrhosis at presentation on natural history and long-term outcome. *Dig Liver Dis*. 2010 Oct 1;42(10):724–8.
  39. Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, Umemura T, Joshita S, Komatsu M, et al. Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2012 Aug 1;56(2):668–76.
  40. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajana S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: Role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission, and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol*. 2004 Aug;99(8):1510–6.
  41. Abdo AA. Clinical presentation, response to therapy, and predictors of fibrosis in patients with autoimmune hepatitis in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol*. 2006;12(2):73–6.
  42. Luxon BA. Autoimmune hepatitis: diagnosis, treatment, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006 Feb;8(1):83–8.
  43. Hino T, Kumashiro R, Ide T, Koga Y, Ishii K, Tanaka E, et al. Predictive factors for remission and death in 73 patients with autoimmune hepatitis in Japan. *Int J Mol Med*. 2003 Jun;11(6):749–55.
  44. Abdel-Razik A, Mousa N, Zakaria S, Elhelaly R, Elzehery R, Zalata K, et al. New predictive factors of poor response to therapy in autoimmune hepatitis: Role of mean platelet volume. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(12):1373–9.
  45. Zachou K, Oikonomou K, Renaudineau Y, Chauveau A, Gatselis N, Youinou P, et al. Anti- $\alpha$  actinin antibodies as new predictors of response to treatment in autoimmune hepatitis type 1. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jan;35(1):116–25.

46. Calich AL, Bonfa E. The anti-ribosomal P antibodies and prognosis in autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2014 Feb;34(2):324–324.
47. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Maninchedda P, Portmann BC, Devlin J, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2011 Mar;53(3):926–34.
48. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology.* 2007;46(4):1138–45.
49. Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, Heinrich E, Hallensleben M, Manns MP, et al. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2015 Nov;62(5):1524–35.
50. Dyson JK, Wong LL, Bigirimurame T, Hirschfield GM, Kendrick S, Oo YH, et al. Inequity of care provision and outcome disparity in autoimmune hepatitis in the United Kingdom. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Nov;48(9):951–60.
51. Verwer BJ, van Buuren HR, Verdonk RC, Bouma G, Brouwer JT, van Hoek B, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol.* 2012;58(1):141–7.
52. Deneau M, Book LS, Guthery SL, Jensen MK. Outcome after Discontinuation of Immunosuppression in Children with Autoimmune Hepatitis: A Population-Based Study. *J Pediatr.* 2014 Apr;164(4):714–719.e2.
53. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive Factors for Hepatocellular Carcinoma in Type 1 Autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2008 Aug;103(8):1944–51.
54. Zeng T, Yu J, Tan L, Wu Y, Tian Y, Wu Q, et al. Noninvasive indices for monitoring disease course in Chinese patients with autoimmune hepatitis. *Clin Chim Acta.* 2018;486(1):135–41.
55. Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J, Pietroni M, Willians R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. 1973;60(8):1971–4.
56. Bedossa P et al. Intraobserver and Interobserver Variations in Liver Biopsy Interpretation in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology.* 1994;20(1):15–20.
57. Bedossa P et al. An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. *Hepatology.* 1996;24(02):22–6.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Justificativa**

Sabe-se que os dados da literatura nacional e internacional no estudo da hepatite autoimune são advindos de estudos unicêntricos, heterogêneos e cujos resultados não são reprodutíveis em populações distintas. As diferenças genotípicas e locorreionais influenciam de forma direta na história natural da afecção. Atualmente, não existem dados regionais referentes às características clínico-epidemiológicas dos pacientes com diagnóstico de hepatite autoimune, bem como suas taxas de resposta ao tratamento e recidiva após suspensão. Na carência de evidências científicas aplicáveis à população geral, os profissionais que acompanham estes pacientes no Brasil podem se valer de recomendações internacionais que nem sempre refletem o perfil de maior gravidade em que a doença se apresenta no país. O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais é um importante centro de referência de hepatologia que concentra grande parte dos pacientes com o diagnóstico de doenças hepáticas autoimunes no estado de Minas Gerais, o que permite o estudo de doenças pouco prevalentes como a hepatite autoimune. Dessa forma, faz-se necessário um estudo regional que avalie o perfil dos pacientes quanto aos aspectos clínicos, evolutivos e prognósticos da hepatite autoimune a fim de auxiliar as decisões clínicas na prática diária, quanto ao esquema terapêutico e mesmo quanto à suspensão deste e, ainda, a título de comparar os resultados locais com os obtidos na literatura nacional e internacional.

#### **3.2. Objetivo primário**

Investigar marcadores clínicos, laboratoriais, histológicos e evolutivos associados à resposta ao tratamento da HAI em pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

#### **3.3. Objetivos secundários**

Avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com HAI atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da UFMG quanto à:

- forma de apresentação da doença
- taxa de mortalidade

- necessidade de transplante hepático

Objetiva-se, ainda, identificar fatores associados à:

- presença de fibrose e cirrose à apresentação
- resposta bioquímica ou histológica incompletas
- recidiva
- necessidade de transplante hepático
- mortalidade

## 4. DETALHAMENTO DA METODOLOGIA

### 4.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, com avaliação retrospectiva de uma coorte longitudinal. Foram incluídos pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período entre 1990 e 2018, de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos (no momento da análise), que preenchiam critérios de diagnóstico provável ou definitivo de HAI de acordo com o GIHAI (16) e que foram submetidos a terapia imunossupressora. Pacientes com diagnóstico de síndrome de sobreposição com colangite biliar primária ou colangite esclerosante primária e aqueles que apresentaram hepatite medicamentosa ao diagnóstico foram excluídos da amostra.

Após a aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o parecer 57/17 e registro do projeto na Plataforma Brasil (CAAE: 80289917.7.0000.5149) foi procedido o acesso aos prontuários no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME). Os dados coletados foram: sexo, idade ao diagnóstico, tipo da HAI, presença de hepatopatia associada e uso de álcool. Ao diagnóstico foram avaliados presença de cirrose e complicações, FIB-4, Child-Pugh, MELD, plaquetas, AST, ALT, relação AST/ALT, FA, GGT, RNI, albumina, bilirrubina total, ASMA, Anti-LKM1, ANA, IgG, gamaglobulinas, além dos graus de atividade e fibrose obtidos na primeira biópsia hepática dos pacientes, medidos pelo escore de METAVIR. Os valores de FIB-4 e MELD foram calculados por meio das respectivas fórmulas:  $FIB-4 = idade (anos) \times AST(U/L)/(PLT(109/L) \times ALT(U/L))$  e  $MELD = 9,57 \times \ln Cr(mg/dL) + 3,78 \times \ln Bilirrubina (mg/dL) + 11,2 \times \ln RNI + 6,43$ . A dosagem dos autoanticorpos foi realizada no laboratório central da instituição por meio de imunofluorescência indireta. O cálculo dos escores de Child-Pugh e METAVIR foi realizado de acordo com o demonstrado nos quadros 3 e 4 (55–57).

Os desfechos avaliados foram: remissão bioquímica em 1 ano, remissão histológica, realização de transplante hepático, recidiva e óbito.

**Quadro 3 – Escore de Child-Pugh**

Pontos	1	2	3
Encefalopatia	Ausente	Graus I/II	Graus III/IV
Ascite	Ausente	Leve	Moderada / Grave
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
RNI	<1,7	1-7-2,3	>2,3
<b>Interpretação do escore:</b> <b>Child-Pugh A = 5-6 pontos</b> <b>Child-Pugh B = 7-9 pontos</b> <b>Child-Pugh C = 10-15 pontos</b>			

**Quadro 4 – Escore de METAVIR**

Atividade histológica	Grau de fibrose
<b>A0 = ausente</b>	<b>F0 = ausente</b>
<b>A1 = leve</b>	<b>F1 = fibrose portal sem septos</b>
<b>A2 = moderada</b>	<b>F2 = fibrose portal com raros septos</b>
<b>A3 = grave</b>	<b>F3 = fibrose com numerosos septos sem cirrose</b>
	<b>F4 = cirrose</b>

## 4.2 Definição de HAI

O diagnóstico de HAI foi definido clinicamente e confirmado por marcadores laboratoriais e histológicos de acordo com os critérios diagnósticos do GIHAI de 1999 (Quadro 1).

## 4.3 Definição de remissão

### 4.3.1. Bioquímica

No passado, caracterizava-se a remissão bioquímica pela normalização da bilirrubina sérica e das gamaglobulinas, além da redução dos níveis de aminotransferases para resultando em valores menores que 2x o valor de referência (17). Atualmente, a remissão bioquímica é considerada quando há normalização das aminotransferases e níveis de IgG (4).

No presente estudo, para remissão bioquímica, considerou-se apenas a normalização de AST e ALT, que foram avaliadas um ano após tratamento. A contabilização das imunoglobulinas após um ano não foi factível devido a escassez do dado na população estudada.

### **4.3.2. Histológica**

Considerou-se remissão histológica o encontro de, no máximo, atividade periportal mínima ou, nos indivíduos que se apresentaram com cirrose ao diagnóstico, o encontro de cirrose inativa, na biopsia realizada 18 meses após melhora sustentada dos exames laboratoriais.

### **4.4. Definição de recidiva**

Foi considerada recidiva o aumento das aminotransferases acima de 3 vezes o valor de referência após melhora clínica e laboratorial inicial. Nos pacientes que preenchiam critérios para recidiva, foi quantificado o tempo entre a suspensão do tratamento e a recaída (4).

### **4.5. Análise Estatística**

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS para MAC versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de percentuais. As variáveis numéricas foram avaliadas quanto à normalidade, com a utilização dos testes de Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilks, de acordo com a quantidade de dados estudados. As variáveis numéricas de distribuição normal foram apresentadas na forma de média e desvio padrão e as de distribuição não-normal na forma de mediana e amplitude. A comparação entre as variáveis foi realizada utilizando-se o teste U de Mann-Whitney, teste T de Student e qui-quadrado. Foi realizada a análise univariada para determinar os fatores associados com os desfechos remissão bioquímica em 1 ano, remissão histológica, realização de transplante, recidiva e óbito. As variáveis com  $p < 0,20$  obtidas por meio da análise univariada foram incluídas na análise multivariada realizada por regressão logística. A adequação ao modelo foi avaliada pelo teste de Hosmer e Lemeshow e pelo pseudo  $R^2$  de Nagelkerke. Foram realizadas curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier para avaliação da sobrevida geral, da sobrevida livre de transplante e na análise de possíveis variáveis independentes que pudessem influenciar os desfechos. A regressão de Cox foi aplicada na análise de sobrevida, quando adequada. O nível de significância foi fixado em 5%.

## 5. ARTIGO

### FATORES RELACIONADOS À RESPOSTA AO TRATAMENTO NA HEPATITE AUTOIMUNE

Ludmila Resende Guedes<sup>1</sup>, Cláudia Alves Couto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

<sup>2</sup> Instituto Alfa de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

**Correspondência para:**

Ludmila Resende Guedes

Rua Grão Pará 926, apto 1104, Santa Efigênia, Belo Horizonte –MG. CEP 30150-341

Telefone: (31)3409 9403

E-mail: ludmilaresende@hotmail.com

## Resumo

**Introdução:** A hepatite autoimune (HAI) é uma doença relativamente rara, complexa, cuja patogênese não é completamente compreendida. Fatores prognósticos que possam influenciar a resposta ao tratamento, as taxas de recidiva e evolução para transplante e óbito ainda não estão bem estabelecidos. O presente estudo visa primariamente investigar marcadores clínicos, laboratoriais e histológicos associados à resposta ao tratamento imunossupressor da HAI. Objetiva-se, ainda, avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com HAI nesta população, considerando a gravidade de apresentação da doença, taxa de mortalidade e necessidade de transplante hepático, bem como identificar marcadores de fibrose e cirrose à apresentação, de resposta bioquímica ou histológica incompletas, além de fatores associados a recidiva após a suspensão do tratamento e de preditores de transplante e óbito. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, com avaliação retrospectiva de uma coorte longitudinal. Foram incluídos 102 pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período entre 1990 e 2018, de ambos os sexos, que preenchem critérios de diagnóstico provável ou definitivo de HAI de acordo com o GIHAI e que foram submetidos a terapia imunossupressora. Presença de síndrome de sobreposição com outras hepatopatias autoimunes foi fator de exclusão. Os dados coletados foram: sexo, idade ao diagnóstico, tipo da HAI, presença de hepatopatia associada e uso de álcool. Ao diagnóstico, foram avaliados presença de cirrose e complicações, FIB-4, Child-Pugh, MELD, plaquetas, AST, ALT, relação AST/ALT, FA, GGT, RNI, albumina, bilirrubina total, ASMA, Anti-LKM1, ANA, IgG, gamaglobulinas, além dos graus de atividade e fibrose obtidos na primeira biópsia hepática dos pacientes. Os desfechos avaliados foram: remissão bioquímica em 1 ano, remissão histológica, realização de transplante hepático, recidiva e óbito. A relação entre as variáveis e os desfechos foi analisada inicialmente por meio dos testes U de Mann-Whitney, teste T de Student, qui-quadrado e posteriormente por regressão logística. Foram realizadas curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier para avaliação da sobrevida geral e da sobrevida livre de transplante, com aplicação da regressão de Cox quando adequada. O nível de significância foi fixado em 5%. **Resultados:** As taxas de remissão bioquímica e histológica foram de 55,7% e 30,3%, semelhantes à casuística brasileira, no entanto menores em relação à literatura internacional. A cirrose ao diagnóstico esteve presente em 59% da amostra e reduziu a chance de resposta bioquímica em 1 ano em 73,7%.

Elevação da idade aumentou a chance de cirrose ao diagnóstico. Não houve identificação de preditores de resposta histológica. O percentual de transplante hepático foi de 6% com uma mediana de tempo de 9,0 anos desde o diagnóstico. A remissão bioquímica em 1 ano foi fator protetor de realização de transplante hepático em 86%. A sobrevida ao final do acompanhamento máximo de 340 meses foi de 89%, com ocorrência de 4 óbitos no período. A presença de ascite ao diagnóstico, associada a maior relação AST/ALT e MELD, aumentou em 20 vezes a chance de evolução para óbito. **Conclusão:** O prognóstico da HAI é influenciado diretamente pelas distintas características clínicas de cada população estudada. Estudos multicêntricos seriam relevantes na identificação de marcadores não invasivos e/ou escores clínicos a fim de prever a probabilidade dos desfechos, com importante impacto no manejo adequado da doença.

**Palavras-chave:** hepatite autoimune; cirrose hepática; prognóstico; transplante hepático.

#### Abstract

**Background:** Autoimmune hepatitis (AIH) is a rare disease with a complex and not fully understood pathogenesis. Prognostic factors that might influence treatment response, relapse rates, transplantation needs and death are not well established. The major aim of the study is to investigate possible markers associated with response to immunosuppression. Other goals are to evaluate the epidemiologic profile of patients with AIH, considering the severity of presentation, mortality rates, transplant needs, relapse and the predictors modifying these outcomes. **Methods:** This is an observational study with a retrospective evaluation of a longitudinal cohort. 102 patients were selected at the Hepatology Ambulatory of Federal University of Minas Gerais' Hospital from 1990-2018, from both sexes, that fulfilled criteria of possible or definite diagnosis of AIH and that were given immunosuppressant. Overlap syndromes were excluded. Pretreatment data as such as clinical profile, laboratory and histological exams were analyzed with regard to biochemical response in one year, histological remission, transplantation, relapse and death. Statistical analysis were done by Mann-Whitney's U test, Student's T test, chi-square and further by logistic regression. Kaplan Meier's survival graphic was performed to evaluate overall survival and transplant-free survival, applying Cox regression when necessary. The fixed p level was 5%. **Results:** The biochemical and histological remission rates were similar to other Brazilian studies,

although different from international literature. Cirrhosis was present in 59% at diagnosis and reduced biochemical response rate in one year in 73,7%. Increments in age was associated with a higher rate of cirrhosis at presentation. There were no significant predictors of histological remission. 6% underwent liver transplant in a median of time of 9.4 years from the diagnosis. Biochemical response was an important protective factor regarding transplantation, reducing the risk in 86%. Overall survival was 89% and 4 patients died in 340 months. Ascites at presentation, associated with higher AST/ALT relation and MELD, increased the risk of death in 20 times. **Conclusion:** AIH prognosis is directly influenced by distinguished characteristics of each population studied. Multi-centric studies would be necessary to identify non-invasive markers or clinical scores in order to predict the probability of different outcomes with a relevant impact on the accurate disease management.

**Keywords:** autoimmune hepatitis; cirrhosis; prognosis; liver transplantation.

## Introdução

A hepatite autoimune (HAI) foi primeiramente descrita na Suécia em 1950 e é uma entidade complexa, relativamente rara, cuja patogênese ainda não está completamente compreendida (1). Sabe-se que ocorre agressão hepatocitária por uma cascata inflamatória que é deflagrada por uma provável alteração da imunotolerância à antígenos, em indivíduos geneticamente suscetíveis (2). O espectro de apresentação clínica é amplo e pode variar desde uma hepatite leve oligossintomática até à insuficiência hepática fulminante, que é incomum. Cerca de 30% dos pacientes apresentam-se de forma insidiosa, assintomática e até cerca de 70% já é diagnosticado com cirrose bem estabelecida. O tratamento preconizado é o uso de imunossuppressores e a maioria dos pacientes evolui com resposta bioquímica, porém a remissão histológica completa e a remissão sustentada livre de esteroides são desfechos menos comuns.

No Brasil, os dados epidemiológicos são limitados, porém os principais centros reportam que cerca de 5-19% das hepatopatias atendidas são de etiologia autoimune. Em Belo Horizonte, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a HAI é responsável por 5% de todos os pacientes acompanhados no pós transplante hepático desde 1993, sendo que em 3 casos a apresentação foi sob a forma de hepatite fulminante (não publicados). A casuística brasileira também aponta para um curso clínico de maior gravidade e de menor resposta ao tratamento imunossupressor em relação à literatura internacional (3).

O presente estudo visa primariamente investigar marcadores clínicos, laboratoriais e histológicos associados à resposta ao tratamento imunossupressor da HAI em pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Objetiva-se, ainda, avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com HAI nesta população, considerando a gravidade de apresentação da doença, taxa de mortalidade e necessidade de transplante hepático, bem como identificar marcadores de fibrose e cirrose à apresentação, de resposta bioquímica ou histológica incompletas, além de fatores associados a recidiva após a suspensão do tratamento e de preditores de transplante e óbito.

## Métodos

Trata-se de um estudo observacional, com avaliação retrospectiva de uma coorte longitudinal. Foram incluídos pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período entre 1990 e 2018, de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos (no momento da análise), que preenchiam critérios de diagnóstico provável ou definitivo de HAI de acordo com o Grupo Internacional de HAI (GIHAI) e que foram submetidos a terapia imunossupressora. Pacientes com diagnóstico de síndrome de sobreposição com colangite biliar primária ou colangite esclerosante primária e aqueles que apresentaram hepatite medicamentosa ao diagnóstico foram excluídos da amostra.

Inicialmente foram avaliados 133 prontuários, porém 31 pacientes foram excluídos, sendo que 5 deles não foi possível o acesso ao prontuário por ocorrência de incêndio no centro de armazenamento, 2 não fizeram nenhum tipo de tratamento e 24 pacientes preencheram critério de exclusão devido à presença de síndrome de sobreposição ou de hepatite medicamentosa, restando, portanto, 102 pacientes (**Figura 1**)

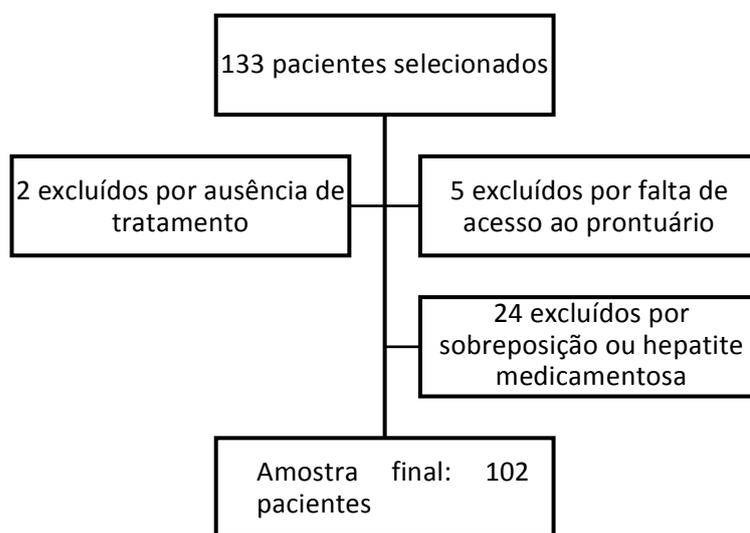


Figura 1. Universo amostral, exclusões, perdas e número final de participantes

Após a aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o parecer 57/17 e registro do projeto na Plataforma Brasil (CAAE: 80289917.7.0000.5149) foi procedido o acesso aos prontuários no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME). Os dados

coletados foram: sexo, idade ao diagnóstico, tipo da HAI, presença de hepatopatia associada e uso de álcool. Ao diagnóstico foram avaliados presença de cirrose e complicações, FIB-4, Child-Pugh, MELD, plaquetas, AST, ALT, relação AST/ALT, FA, GGT, RNI, albumina, bilirrubina total, ASMA, Anti-LKM1, ANA, IgG, gamaglobulinas, além dos graus de atividade e fibrose obtidos na primeira biópsia hepática dos pacientes.

Os desfechos avaliados foram: remissão bioquímica em 1 ano, remissão histológica, realização de transplante hepático, recidiva e óbito. No presente estudo, para remissão bioquímica, considerou-se apenas a normalização de AST e ALT, que foram avaliadas um ano após tratamento. A contabilização das imunoglobulinas após um ano não foi factível devido a escassez do dado na população estudada. Na avaliação da biópsia realizada 18 meses após melhora sustentada dos exames laboratoriais, considerou-se remissão histológica a presença de no máximo, atividade periportal mínima ou cirrose inativa.

A definição de recidiva consiste no aumento das aminotransferases acima de 3x o valor de referência após melhora clínica e laboratorial inicial. Nos pacientes que preenchem critérios para recidiva foi quantificado o tempo entre a suspensão do tratamento e a recaída.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS para MAC versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de percentuais. As variáveis numéricas foram avaliadas quanto à normalidade, com a utilização dos testes de Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilks, de acordo com a quantidade de dados estudados. As variáveis numéricas de distribuição normal foram apresentadas na forma de média e desvio padrão e as de distribuição não-normal na forma de mediana e amplitude. A comparação entre as variáveis foi realizada utilizando-se o teste U de Mann-Whitney, teste T de student e qui-quadrado. Foi realizada a análise univariada para determinar os fatores associados com os desfechos remissão bioquímica em 1 ano, remissão histológica, realização de transplante, recidiva e óbito. As variáveis com  $p < 0,20$  obtidas por meio da análise univariada foram incluídas na análise multivariada realizada por regressão logística. A adequação ao modelo foi avaliada pelo teste de Hosmer e Lemeshow e pelo pseudo  $R^2$  de Nagelkerke. Foram realizadas curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier

para avaliação da sobrevida geral, da sobrevida livre de transplante e na análise de possíveis variáveis independentes que pudessem influenciar os desfechos. A regressão de Cox foi aplicada na análise de sobrevida, quando adequada. O nível de significância foi fixado em 5%.

## Resultados

De 102 pacientes incluídos, a maioria (85) era do sexo feminino (83,3%). A mediana de idade ao diagnóstico foi de 24,5 anos, com amplitude de 2,5-71 anos. A distribuição das idades encontra-se demonstrada no Gráfico 1.

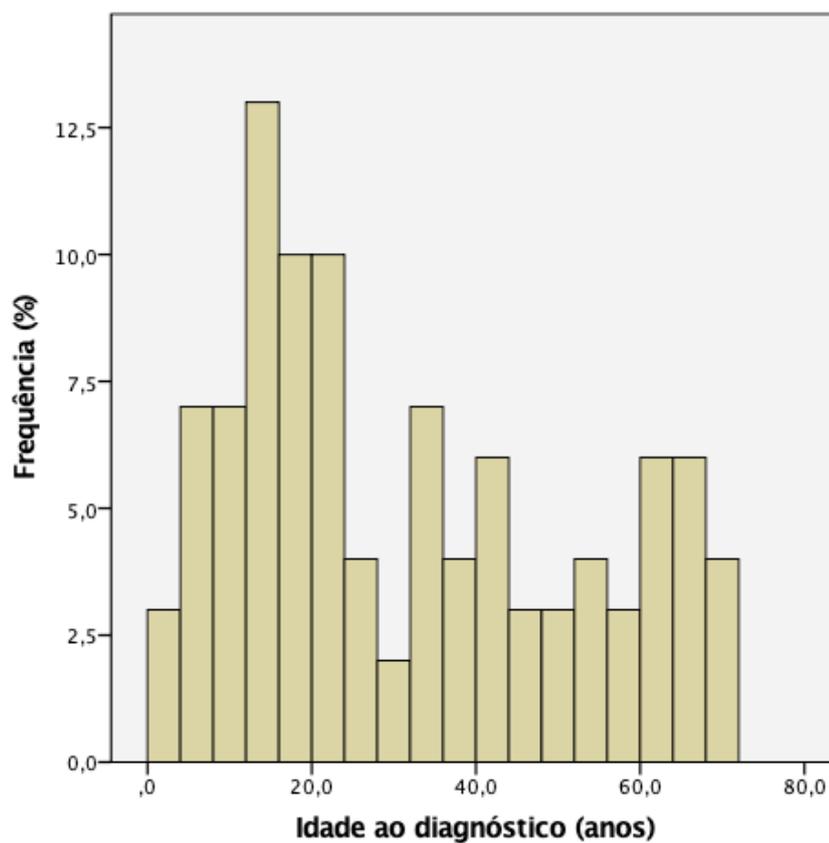


Gráfico 1 – Distribuição percentual das idades ao diagnóstico da hepatite autoimune na amostra estudada (n=102)

Com relação à classificação da HAI, 87 pacientes (85,3%) preenchiam critérios para tipo 1, 6 pacientes (5,9%) para tipo 2 e 9 (8,8%) não tinham autoanticorpos positivos. Na amostra, 3 pacientes apresentavam associadamente diagnóstico de esquistossomose hepatoesplênica e 5 de doença hepática gordurosa não-alcoólica.

A coleta de informações sobre uso de álcool, cirrose e ascite pré-tratamento foi possível em 100 pacientes. Destes, 6 pacientes apresentavam consumo pregresso diário abusivo de álcool. Ao diagnóstico, 59 pacientes já tinham diagnóstico de cirrose, baseado em critérios ultrassonográficos ou histológicos, sendo que 18 pacientes apresentavam ascite. Nos 50 pacientes cirróticos em que foi possível o cálculo do Child-Pugh score, a mediana encontrada foi de 6 (5-12), correspondendo a Child-Pugh A. Em 41 pacientes foi possível classificar a cirrose em estágios de acordo com o Consenso Europeu de manejo de cirrose descompensada de 2018 (4). A subdivisão é feita em 6 estágios, sendo os estágios 0, 1 e 2 correspondentes a cirrose compensada; 3, 4 e 5 cirrose descompensada e estágio 6 cirrose em estágio final. Nos estágios 0 e 1 só é possível a classificação a partir de exames não invasivos de mensuração de rigidez hepática ou por avaliação direta da medida do gradiente de pressão venosa hepática, portanto, não há a presença de varizes esofagogástricas. O estágio 2 é marcado pela presença de varizes esofagogástricas e corresponde ao estágio de hipertensão portal clinicamente significativa. A partir da primeira descompensação o paciente é classificado em estágio 3 se a etiologia for sangramento varicoso; em estágio 4 quando a causa é não hemorrágica, por exemplo, ascite ou encefalopatia, e estágio 5 a partir da segunda descompensação. O estágio 6 corresponde ao estágio final da doença em que o paciente apresenta-se com ascite refratária, encefalopatia ou icterícia persistentes ou disfunção orgânica. Na amostra 18 pacientes foram classificados como estágios 0-1, 6 como estágio 2, 18 como estágio 3,4 ou 5 e nenhum como estágio 6 (Tabela 1).

Tabela 1. Características epidemiológicas e clínicas ao diagnóstico da hepatite autoimune

Sexo feminino [n=102]	85 (83,3%)*
Idade ao diagnóstico [n=102]	24,5 (2,5-71,0)**
Tipo HAI [n=102]	
Tipo 1	87 (85,3%)*
Tipo 2	6 (5,9%)*
Autoanticorpos negativos	9 (8,8%)*
Uso de álcool [n=100]	6 (6,0%)*
Cirrose [n=100]	59 (59,0%)*
Child-Pugh [n=50]	6 (5-12)**
Estágio da Cirrose [n=41]	
0-1 – Ausência de hipertensão portal clinicamente significativa	18 (43,0%)*
2 – Hipertensão portal clinicamente significativa	6 (14,6%)*
3-5 – Descompensada	18 (43%)*
6 – Estágio terminal	0 (0,0%)*
Ascite [n=100]	18 (18%)*

\*n(%),\*\*[Mediana (amplitude), HAI: hepatite autoimune]

Na avaliação pré-tratamento, os dados laboratoriais e escore MELD e FIB-4 estão descritos na Tabela 2. Na amostra, 57% apresentavam positividade para ASMA, 66% para ANA e 7% para anti-LKM1. Com relação à histologia, baseado na avaliação pelo escore de METAVIR, a maioria dos pacientes, 77%, apresentava atividade moderada-intensa (A2-A3) e 66% fibrose avançada ou cirrose (F3 e F4). Três pacientes apresentaram índice de atividade = 0 por ter realizado a primeira biopsia após o início do tratamento (Tabela 2).

Tabela 2. Dados laboratoriais e histológicos ao diagnóstico (n=102)

MELD [n=87]	13 (6-44)**
Plaquetas (/mm3) [n=89]	151.000 (41.000-622.000)**
AST (U/L) [n=100]	250,5 (21,0-2988,0)**
ALT (U/L) [n=100]	241,0 (17,0-2530,0)**
AST/ALT [n=100]	1,16 (0,25-5,15)**
GGT (U/L) [n=91]	142 (20-1810)**
FA (U/L) [n=96]	176,5 (32-1702)**
RNI [n=87]	1,26 (0,86-10,00)**
Albumina (g/dL) [n=93]	3,52 ( $\pm$ 0,84)***
Bilirrubinas totais (mg/dL) [n=100]	2,7 (0,4-33,7)**
IgG (mg/dL) [n=30]	2440,1 ( $\pm$ 984,4)**
Gamaglobulinas (g/dL) [n=73]	2,77 ( $\pm$ 1,10)**
ASMA [n=93]	53 (57%)*
ANA [n=95]	63 (66%)*
Anti-LKM1 [n=79]	6 (7%)*
Fib-4 [n=88]	0,69 (0,0-27,1)**
METAVIR	
A0	3 (3,6%)*
A1	16 (19,2%)*
A2	42 (50,6%)*
A3	22 (26,5%)*
F0	10 (11,2%)*
F1	4 (4,4%)*
F2	16 (17,9%)*
F3	22 (24,7%)*
F4	37 (41,5%)*

n (%) \*, Mediana (amplitude)\*\* , Média ( $\pm$  desvio padrão)\*\*\*

MELD: *Model of end-stage liver disease*, AST: aspartato aminotransferase, ALT: alanina aminotransferase, GGT: gamaglutamiltransferase, FA: fosfatase alcalina, RNI: relação normatizada internacional, ASMA: anticorpo antimúsculo liso, ANA: anticorpo antinúcleo, anti-LKM1: anticorpo antimicrosomal fígado e rim tipo 1, IgG: imunoglobulina G, A: atividade inflamatória, F: fibrose

Foi realizada análise estatística univariada para avaliar a associação de cirrose, ascite e índice de atividade pelo METAVIR pré-tratamento com outras variáveis independentes. Na avaliação da cirrose pré-tratamento, as variáveis com  $p < 0,20$ : plaquetas, FA, razão AST/ALT, ALT, RNI, gamaglobulinas, ASMA e idade foram selecionadas para a análise multivariada. O modelo obtido por regressão logística binária foi significativo com  $R^2$  Nagelkerke=0,646. As variáveis FA (OR=1,005; IC 95% 1,000-1,010,  $p=0,038$ ) e idade (OR=1,099; IC 95% 1,008-1,198,  $p=0,033$ ) estavam estatisticamente associadas à cirrose ao diagnóstico, de forma que cada aumento de 1 U/L na FA, elevou a chance de cirrose em 0,5% e cada aumento em 1 ano na idade aumentou a chance de cirrose em 9,9%. As variáveis plaquetas, AST/ALT, ALT, RNI, gamaglobulina e ASMA não foram significativas. No estudo da ascite ao diagnóstico, as variáveis com  $p < 0,20$ : MELD, ALT, FA, RNI, AST/ALT, albumina e

gamaglobulinas foram selecionadas para a análise multivariada. O modelo obtido por regressão logística binária foi significativo com  $R^2$  Nagelkerke=0,623. As variáveis AST/ALT (OR=86,5; IC 95% 1,7-4399,1,  $p=0,026$ ) e MELD (OR=1,58; IC 95% 1,07-2,33,  $p=0,021$ ) estavam estatisticamente associadas à ascite ao diagnóstico, de forma que cada aumento em 1 unidade na relação AST/ALT, elevou a chance de ascite em 86 vezes e cada aumento em 1 unidade no MELD, aumentou a chance de ascite em 1,5 vezes. As variáveis ALT, FA, RNI, albumina e gamaglobulinas não foram significativas neste contexto. Com relação à atividade inflamatória, avaliada histologicamente pelo índice de METAVIR A2 e A3, as variáveis selecionadas para análise multivariada foram ASMA, FIB-4, IgG, AST e ALT, porém as aminotransferases foram excluídas do modelo devido a colinearidade. As variáveis restantes, entretanto, não apresentaram associação estatística com a atividade inflamatória.

Para o cálculo do tempo de acompanhamento total ou até a ocorrência de um dos desfechos, utilizou-se como ponto de partida o início do tratamento da HAI. O fim do acompanhamento total aconteceu quando houve perda do paciente, óbito ou fim do estudo. A mediana do tempo acompanhamento dos pacientes foi de 115 meses, variando entre 4 e 340 meses. A frequência dos desfechos observados e seus respectivos tempos de ocorrência está demonstrada na tabela 3.

Tabela 3. Frequência dos desfechos no tratamento da hepatite autoimune (N=102)

Remissão bioquímica em 1 ano	54/97 (55,7%)*
Remissão histológica	24/79 (30,3%)*
Tempo (meses)	55 (14-224)**
Realização de transplante hepático	06/102 (05,9%)*
Tempo (meses)	109 ( $\pm 73$ )***
Recidiva	10/96 (10,4%)*
Tempo (meses)	2,5 (0-94)**
Óbito	04/97 (4,1%)*
Tempo (meses)	89,5 ( $\pm 70$ )***

n (%) \*; Mediana (amplitude)\*\*; Média ( $\pm$  desvio padrão)\*\*\*

Dos 102 pacientes incluídos no estudo, 97 apresentavam dados suficientes para avaliação da remissão bioquímica em 1 ano. Destes, 54 pacientes haviam normalizado as aminotransferases em 12 meses. Foi realizada análise univariada para comparar as características pré-tratamento dos pacientes que atingiram ou não a remissão bioquímica. O resultado da análise encontra-se na Tabela 4 com os respectivos valores de p. As variáveis idade ( $p=0,131$ ), AST ( $p=0,196$ ), ALT ( $p=0,173$ ), GGT ( $p=0,189$ ),

FA ( $p=0,052$ ), sexo ( $p=0,185$ ), cirrose ( $p=0,014$ ), ascite ( $p=0,014$ ) e dosagem de gamaglobulinas ( $p=0,123$ ) foram selecionadas para a análise multivariada. O modelo obtido por regressão logística foi significativo com  $R^2$  *Negelkerke*=0,204. A variável cirrose pré-tratamento (OR=0,263; IC 95% 0,073-0,952,  $p=0,042$ ) estava associada a menor chance de remissão bioquímica em um ano, de forma que a presença de cirrose pré-tratamento reduziu a chance de remissão bioquímica em 73,7%.

Para avaliação da remissão histológica, 79 pacientes apresentavam dados de uma segunda biópsia hepática realizada após normalização laboratorial. A mediana do tempo de remissão histológica foi de 55 meses, variando entre 14 e 224 meses. Da mesma maneira, foram analisadas as variáveis pré-tratamento em relação ao desfecho. Os resultados estão demonstrados na Tabela 5. As variáveis cirrose, plaquetas, AST, ALT, FIB-4 e FA foram utilizadas no modelo multivariado que resultou em ausência de significância estatística entre as variáveis e o desfecho.

Tabela 4. Dados clínicos, laboratoriais e histológicos ao diagnóstico de pacientes com hepatite autoimune em relação ao desfecho remissão bioquímica em 1 ano

Características	Ausência de remissão bioquímica [n=43]	Remissão bioquímica [n=54]	Valor de p
	Mediana (amplitude) Média (± desvio padrão) n (%)	Mediana (amplitude) Média (± desvio padrão) n (%)	
Sexo feminino [n=97]	33 (76%)	47 (87%)	0,185
Idade [n=97]	20 (2,5-71)	32 (3-69)	0,131
HAI tipo 1 [n=89]	38/41 (92,6%)	45/48 (93,7%)	0,841
Uso de álcool [n=95]	2/43 (4,7%)	4/52 (7,7%)	0,544
Cirroze [n=95]	31/42 (73,8%)	26/53 (49,1%)	0,014
Ascite [n=96]	12/42 (28,6%)	5/54 (9,3%)	0,014
Child-Pugh [n=49]	6 (5-10)	6 (5-12)	0,853
MELD [n=84]	13 (6-26)	13 (6-44)	0,920
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> ) [n=86]	151.500 (41.000-622.000)	149.000 (42000-322.000)	0,391
AST (U/L) [n=96]	181 (36-2988)	297 (22-1048)	0,196
ALT (U/L) [n=96]	202 (26-2530)	314 (17-1586)	0,173
AST/ALT [n=96]	1,17 (0,25-2,56)	1,18 (0,55-5,15)	0,322
GGT (U/L) [n=87]	162 (48-1491)	120 (20-1810)	0,189
FA (U/L) [n=92]	207 (32-1702)	151 (42-1326)	0,052
RNI [n=84]	1,3 (1,0-2,3)	1,6 (0,98-10,00)	0,419
Albumina (g/dL) [n=93]	3,48 (± 1,01)	3,52 (± 0,71)	0,793
Bilirrubinas totais (mg/dL) [n=96]	2,8 (0,6-32,8)	2,75 (0,4-33,7)	0,807
IgG (mg/dL) [n=30]	2483 (± 937)	2419 (±1087)	0,871
Gamaglobulinas (g/dL) [n=73]	3,03 (± 1,12)	2,62 (± 1,05)	0,123
ASMA [n=88]	60 (0-1280)	40 (0-5120)	0,658
ANA [n=91]	160 (0-5120)	160 (0-5120)	0,825
Anti-LKM1 [n=76]	0 (0-1280)	0 (0-320)	0,850
Fib-4 [n=85]	0,57 (0,00-26,85)	0,99 (0,01-27,18)	0,226

Tabela 5. Dados clínicos, laboratoriais e histológicos ao diagnóstico de pacientes com hepatite autoimune em relação ao desfecho remissão histológica

Características	Ausência de remissão histológica [n=55]	Remissão histológica [n=24]	Valor de p
	Mediana (amplitude) Média (± desvio padrão) n (%)	Mediana (amplitude) Média (± desvio padrão) n (%)	
Sexo feminino [n=79]	43 (78,2%)	21 (87,5%)	0,331
Idade [n=79]	22 (4-71)	21,5 (3-70)	0,201
HAI tipo 1 [n=79]	49/52 (94,2%)	20/21 (95,2%)	0,864
Uso de álcool [n=77]	3/54 (5,6%)	1/23 (4,3%)	0,827
Cirrose [n=77]	37/54 (68,5%)	10/23 (43,5%)	0,039
Ascite [n=74]	11/51 (21,6%)	4/23 (17,4%)	0,679
Child-Pugh [n=39]	6 (5-11)	7 (5-12)	0,601
MELD [n=63]	12 (6-26)	14 (6-44)	0,485
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> ) [n=67]	121.000 (41.000-382.000)	189.500 (65000-323.000)	0,004
AST (U/L) [n=74]	187 (39-2988)	464 (21-2180)	0,013
ALT (U/L) [n=76]	195 (26-2530)	507 (22-1569)	0,037
AST/ALT [n=77]	1,15 (0,25-2,56)	1,07 (0,59-5,15)	0,680
GGT (U/L) [n=66]	132 (30-1491)	98 (22-349)	0,391
FA (U/L) [n=73]	178 (32-1702)	165 (42-1157)	0,186
RNI [n=64]	1,28 (0,86-2,33)	1,30 (1,00-1,61)	0,723
Albumina (g/dL) [n=72]	4,11 (± 1,21)	3,60 (± 0,28)	0,831
Bilirrubinas totais (mg/dL) [n=77]	2,8 (0,6-32,8)	2,75 (0,4-33,7)	0,807
IgG (mg/dL) [n=20]	2476 (± 893)	999 (±1011)	0,578
Gamaglobulinas (g/dL) [n=56]	2,60 (± 0,74)	3,32 (± 0,76)	0,480
ASMA [n=68]	40 (0-1280)	80 (0-5120)	0,508
ANA [n=72]	160 (0-5120)	80 (0-5120)	0,365
Anti-LKM1 [n=57]	0 (0-1280)	0 (0-160)	0,287
Fib-4 [n=69]	0,61 (0,03-26,85)	1,42 (0,01-27,18)	0,148
METAVIR			
A2-A3	31/41 (75,6%)	16/22 (72,7%)	0,802
F3-F4	34/47 (72,3%)	13/22 (59,1%)	0,271

HAI: hepatite autoimune, MELD: Model of end-stage liver disease, AST: aspartato aminotransferase, ALT: alanina aminotransferase, GGT: gamaglutamiltransferase, FA: fosfatase alcalina, RNI: relação normatizada internacional, ASMA: anticorpo antimúsculo liso, ANA: fator anti-núcleo, anti-LKM1: anticorpo antimicrosomal fígado e rim tipo 1, IgG: imunoglobulina G, A: atividade inflamatória, F: fibrose

Na amostra estudada, 5,9% dos pacientes realizaram transplante hepático. A média de tempo entre o início do tratamento da HAI e a realização de transplante foi de 109 ( $\pm 73$ ) meses. O número absoluto de transplantes foi de 6 indivíduos, sendo que 5 encontram-se vivos até o fechamento do estudo e sem recidiva da doença. O único óbito ocorreu 26 meses após o transplante devido a complicações não relacionadas à doença de base. A média de sobrevida livre de transplante foi de 304 ( $\pm 13$ ) meses e a sobrevida acumulada de 82% no intervalo de 336 meses (Gráfico 2). As variáveis incluídas para a análise multivariada foram IgG ( $p=0,004$ ), RNI ( $p= 0,127$ ) e Idade ( $p=0,111$ ). No modelo final da regressão logística não houve variável associada de forma independente ao desfecho.

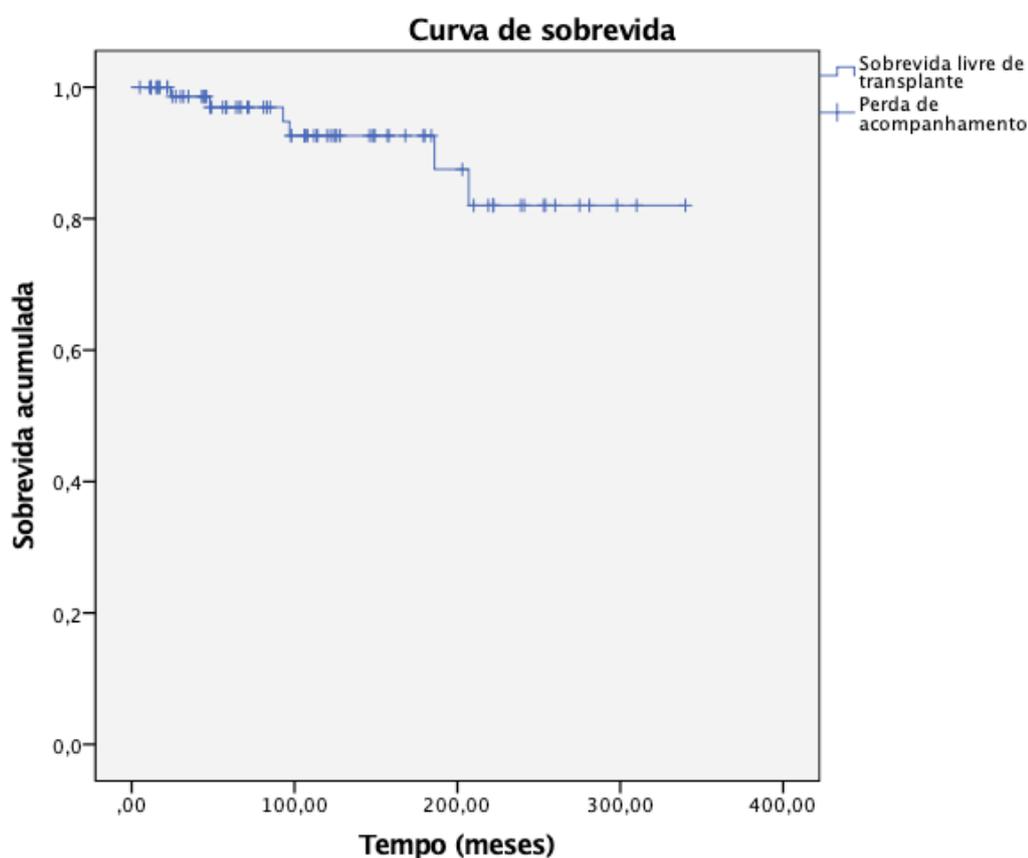


Gráfico 2 – Curva de sobrevida livre de transplante nos pacientes com hepatite autoimune

Considerando os 24 indivíduos que alcançaram a remissão completa, em 16 pacientes a medicação imunossupressora foi suspensa, 5 mantiveram o tratamento e 3 perderam o acompanhamento. No seguimento desta amostra, 9 pacientes recidivaram a doença, com mediana de tempo após suspensão do tratamento de 2,5 meses variando

entre 0 e 94 meses. Houve um paciente com controle inicial da doença e que apresentou novo aumento das aminotransferases mesmo em uso da medicação, sendo computado como recidiva e considerado intervalo de tempo como zero. As variáveis que apresentaram  $p < 0,20$  na análise univariada foram índice de atividade pelo escore de METAVIR  $\geq A2$  ( $p=0,004$ ) e GGT ( $p=0,094$ ). Após a regressão logística não houve variável com significância estatística no modelo final.

Durante o estudo, 4 pacientes evoluíram a óbito. A média de sobrevida da população foi de 316 ( $\pm 11$ ) meses. O tempo máximo de acompanhamento foi de 340 meses e a sobrevida acumulada de 89% (Gráfico 3).

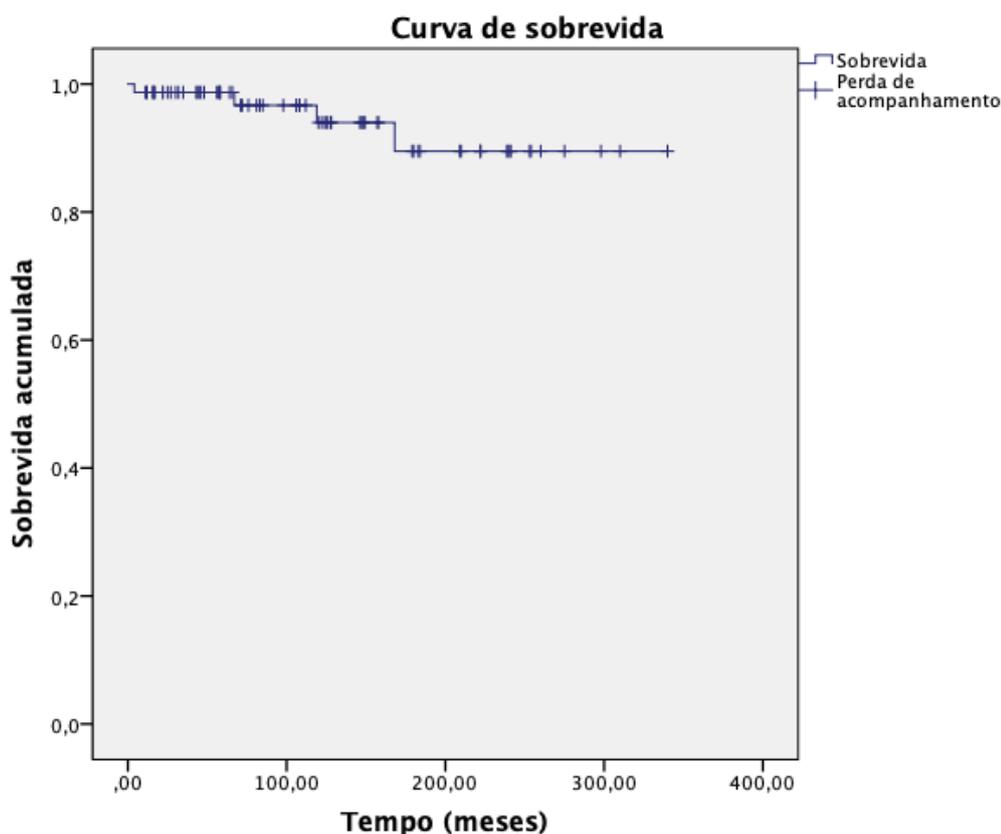


Gráfico 3 – Curva de sobrevida total

Na avaliação do desfecho óbito, foram incluídas as variáveis ascite ( $p: 0,038$ ), Child-Pugh ( $0,060$ ), GGT ( $0,170$ ), bilirrubinas ( $0,058$ ) e relação AST/ALT ( $0,033$ ) para a análise multivariada. O modelo obtido por regressão logística foi significativo com  $R^2$  Nagelkerke= $0,747$ . A presença de ascite pré-tratamento estava associada a maior chance de óbito, com aumento de 20,8 vezes ( $OR=20,87$ ;  $IC\ 95\% 1,07-404,43$   $p=0,045$ ). A curva de sobrevida pelo gráfico de Kaplan-Meier mostrou-se estatisticamente diferente

entre indivíduos com presença e com ausência de ascite com  $p=0,013$  pelo método Breslow e  $p=0,022$  pelo método Tarone–Ware (Gráfico 4). A regressão de Cox resultou em uma diferença média de sobrevida de 7,17 (IC 95% 0,64-66,59  $p=0,108$ ), estatisticamente não significativa, o que denota que apesar de as curvas serem diferentes não há um risco médio significativo que se aplique a todo o intervalo de tempo. Em 10 anos, a sobrevida de pacientes sem ascite ao diagnóstico foi de 98,4% e com ascite ao diagnóstico de 89,4%, com *Hazard ratio* de 1,10.

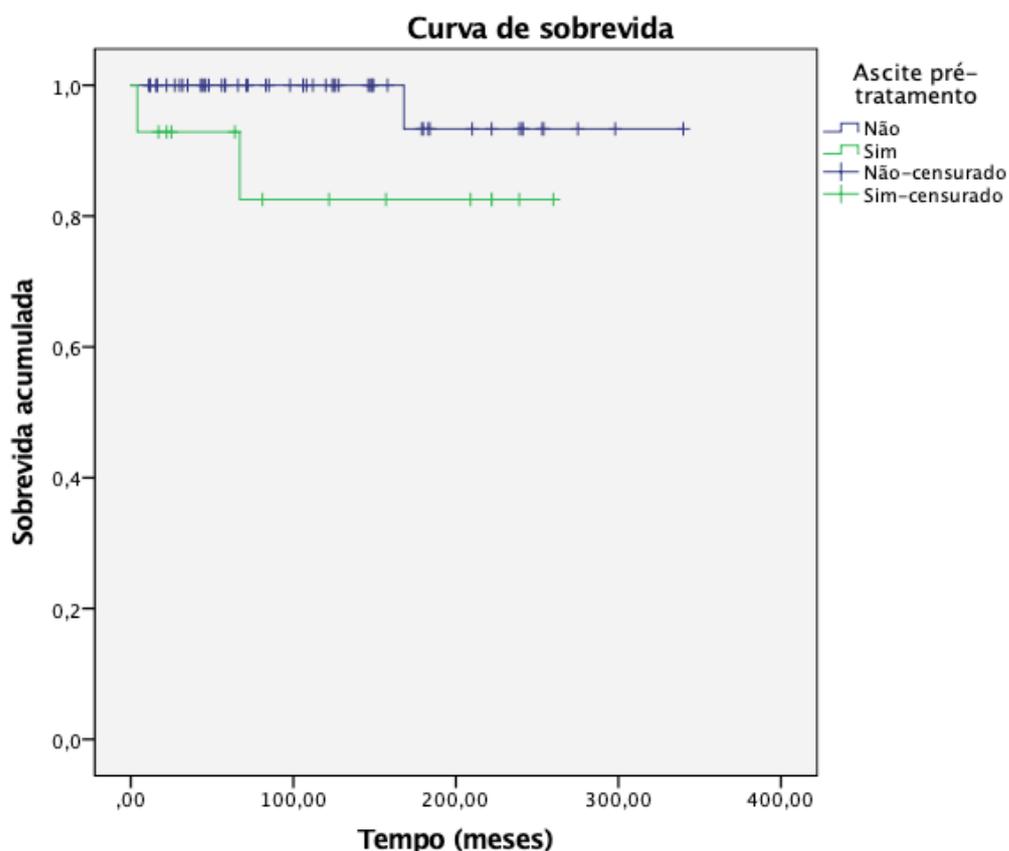


Gráfico 4 – Curva de sobrevida em pacientes com presença e ausência de ascite

Procedeu-se, ainda, análise da relação entre remissão bioquímica e histológica como variáveis independentes com os desfechos realização de transplante e óbito. Na análise univariada, utilizando-se realização de transplante como variável dependente, a remissão bioquímica apresentou  $p=0,045$  e a remissão histológica  $p=0,096$ . O modelo final de regressão logística foi significativo com  $R^2$  Nagelkerke = 0,330. A variável remissão bioquímica em 1 ano reduziu a chance de realização de transplante com  $OR=0,139$  IC 95% 0,055-0,354  $p<0,001$  e a variável remissão histológica não

apresentou significância estatística. Realizada a análise de sobrevida livre de transplante, modificada pelo fator remissão bioquímica utilizando-se a curva de Kaplan-Meier. Houve significância estatística avaliada pelos métodos de Log-rank ( $p=0,028$ ), Breslow (0,021) e Tarone-Wire ( $p=0,020$ ). Na regressão de Cox, a diferença média de sobrevida entre os dois grupos foi de 7,7 (IC: 95% 0,89-66,59  $p=0,063$ ). Em 10 anos, a sobrevida de pacientes que entraram em remissão bioquímica no primeiro ano foi de 99,82%, enquanto que para aqueles que não entraram em remissão a sobrevida foi de 87,21%, com *Hazard ratio* de 1,13. Ao realizar a análise considerando óbito como desfecho, os valores de  $p$  para remissão bioquímica e histológica foram 0,023 e 0,190, respectivamente. Na regressão logística não houve associação estatística entre as variáveis e o desfecho.

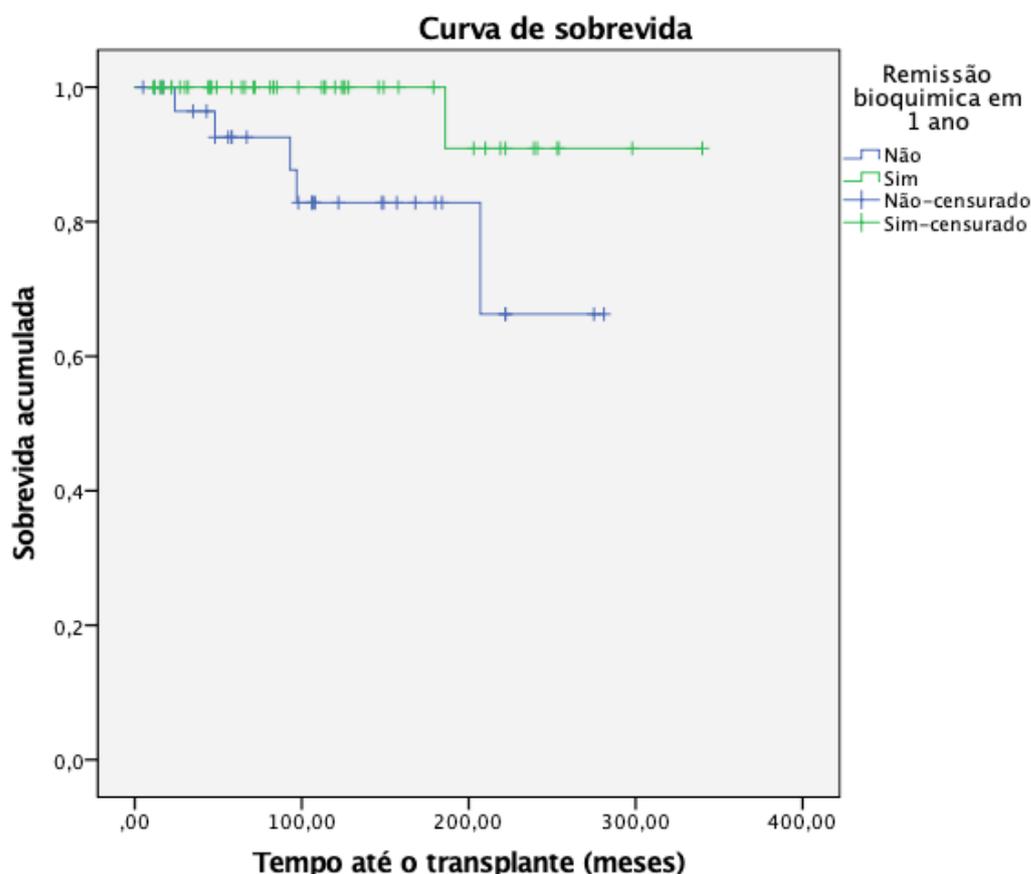


Gráfico 5 – Curva de sobrevida livre de transplante em relação a remissão bioquímica

## Discussão

Os resultados do presente estudo mostraram alta frequência de cirrose ao diagnóstico da HAI, associada a idade mais avançada, maiores níveis de FA e à redução da resposta bioquímica em 1 ano. Observamos baixas taxas de remissão bioquímica e histológica ao compararmos nossa casuística com dados internacionais. Pacientes que atingiram resposta bioquímica necessitaram menos de transplante hepático, que foi realizado em 6% considerando-se a mediana de 9,0 anos de acompanhamento. A sobrevida ao final do acompanhamento máximo de 340 meses foi de 89%, com ocorrência de 4 óbitos no período. A presença de ascite ao diagnóstico, associada a maior relação AST/ALT e MELD, aumentou em 20 vezes a chance de evolução para óbito.

A proporção de acometimento da HAI entre os sexos foi de 5 mulheres para cada homem, dado maior do que o relatado na literatura internacional de 2-4:1 (3,5,6). Estudo realizado no hospital *King's College* demonstrou que indivíduos do sexo masculino apresentavam melhor prognóstico no longo prazo e maior sobrevida (7). A variável, no entanto, não apresentou associação significativa com os desfechos aqui avaliados. Foi identificada uma extensa amplitude de idade ao diagnóstico que variou desde a idade pré-escolar até a terceira idade (2,5-71 anos), corroborando a possibilidade de incidência da HAI em qualquer faixa etária (5). No gráfico 1 observam-se os dois picos de incidência relatados na literatura: puberdade e entre quarta e sexta décadas de vida (5), entretanto também é possível notar um pico em indivíduos acima de 60 anos. A mediana de idade foi de 24,5 anos e o terceiro quartil de 49,25 anos. Publicação sobre o perfil da HAI na América do Sul mostra uma tendência a uma menor idade ao diagnóstico, com 76,5% da amostra  $\leq$  25 anos, enquanto na América do Norte a média de idade ao diagnóstico é de 48 anos (8,9).

Comparando-se o resultado deste estudo com os pacientes de um trabalho publicado em 2002 (9) que descreveu duas coortes, uma brasileira e uma americana, temos o perfil demográfico e laboratorial demonstrado na Tabela 6:

Tabela 6. Comparação entre a coorte do presente estudo realizado na UFMG, outra coorte brasileira da Universidade de São Paulo (USP-SP) e uma coorte americana da *Mayo Clinic*

Características	UFMG	USP-SP	<i>Mayo Clinic</i>
	Mediana (amplitude)	Mediana (amplitude)	Mediana (amplitude)
	Média ( $\pm$ desvio padrão) n (%)	Média ( $\pm$ desvio padrão) n (%)	Média ( $\pm$ desvio padrão) n (%)
Idade (anos)	24,5 (2,5-71)	17 $\pm$ 1	48 $\pm$ 1
Feminino:masculino	85:17	89:26	132:29
AST (U/L)	250,5 (21,0-2988,0)	686 $\pm$ 64	386 $\pm$ 33
Albumina (g/dL)	3,52 ( $\pm$ 0,84)	3,50 $\pm$ 0,06	3,2 $\pm$ 0,04
Bilirrubinas (mg/dL)	2,7 (0,4-33,7)	3,9 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,4
Gamaglobulinas (g/dL)	2,77 ( $\pm$ 1,10)	3,8 $\pm$ 0,1	2,9 $\pm$ 0,1
ASMA	53 (57%)	100 (87%)	112 (70%)
ANA	63 (66%)	64 (57%)	124 (78%)

AST: aspartato aminotransferase, ASMA: anticorpo antimúsculo liso, ANA: fator anti-núcleo

Os baixos níveis séricos de bilirrubina demonstrados no presente estudo podem refletir menores taxas de apresentação aguda da HAI.

O subtipo HAI tipo 1 é mundialmente o mais comum e também o foi na presente casuística. Como a pesquisa do anticorpo anti-SLA/LP não é realizada rotineiramente no nosso serviço, não foi possível a classificação da hepatite autoimune tipo 3. Também não foi realizada a análise genética por meio do HLA nesta amostra de pacientes, aspecto relevante e que pode ter impacto prognóstico (10-13).

Os dados da literatura relacionados à frequência de cirrose na apresentação inicial são amplamente variáveis de acordo com a região geográfica provavelmente por diferenças locoregionais e por possível atraso no diagnóstico nos países menos desenvolvidos. Ao diagnóstico, a cirrose está presente em cerca de 12-29% nos Estados Unidos e Europa, 24% em Singapura, 62% no Brasil e 71-76% na Índia (3,14). A taxa de cirrose ao diagnóstico encontrada no presente estudo foi de 59%, bastante semelhante ao dado brasileiro supracitado proveniente da Universidade de São Paulo (USP-SP). Apesar da cirrose estar presente em mais da metade da amostra, os exames que denotam funcionalidade hepática, como albumina e RNI apresentavam valores médios dentro da normalidade e a maioria dos pacientes encontrava-se na fase compensada da cirrose, com escore de Child-Pugh=A. Incremento na idade ao diagnóstico estava estatisticamente associados com a presença de cirrose. O papel da influência da fosfatase alcalina no aumento da cirrose foi pouco significativo e de pouca validade clínica, devido à variabilidade de valores de referência na ampla faixa etária

estudada. Na literatura, observa-se associação principalmente dos níveis elevados de aminotransferases (acima de 10x o valor de referência) associados a menor taxa de cirrose pré-tratamento (15) e também nota-se a relação direta entre aumento da idade ao diagnóstico com a presença de cirrose reportada por *Czaja et al* em uma coorte da *Mayo Clinic* (16). Como variável independente, a presença da cirrose pré-tratamento foi o único preditor estatisticamente significativo para ausência de remissão bioquímica em um ano. Não foi observado, no entanto, efeito sobre a remissão histológica e sobre a taxa de mortalidade. Na avaliação de remissão histológica nos cirróticos, há um viés de que nem sempre estes indivíduos submetidos a controle com biopsia hepática, seja por programação de manutenção do tratamento por tempo indeterminado, ou mesmo por contraindicação à realização do procedimento. Sabe-se, também, que os pacientes com cirrose compensada apresentam sobrevida média de 12 anos, ao passo que nos indivíduos com cirrose descompensada essa taxa cai para 2 anos (4). Mesmo o estudo sendo de longa duração, pela baixa ocorrência de óbitos é possível que o efeito da cirrose sobre a mortalidade geral ainda não tenha se manifestado em sua forma completa. Outra possibilidade é a reversibilidade parcial da cirrose pelo efeito antifibrótico da terapia imunossupressora (3). Os mesmos argumentos podem ser aplicáveis à casuística americana da *Mayo Clinic* que não demonstrou diferença na sobrevida entre cirróticos e não cirróticos após 10 anos de acompanhamento (17). Estudos nacionais e internacionais mostram que a presença de cirrose ao diagnóstico, mesmo descompensada com ascite, nem sempre afeta a resposta ao tratamento (3,18-21). A literatura é, portanto, controversa com relação ao real impacto da cirrose no prognóstico do paciente com HAI, contudo, em geral, a sua presença está associada a piores desfechos.

O achado de ascite ao diagnóstico, por sua vez, mostrou-se associado a uma maior relação entre AST/ALT, bem como a valores mais elevados de MELD. A relação  $AST/ALT > 1$  é um preditor de fibrose avançada e pode ser utilizada no acompanhamento do curso clínico da HAI (22). A elevação do MELD, em estudos conduzidos nos Estados Unidos e no Reino Unido, mostrou-se eficaz em prever não resposta ao tratamento e pior prognóstico (23,24). No presente estudo as variáveis MELD e relação AST/ALT não tiveram associação estatística com os desfechos de remissão, realização de transplante e óbito.

O índice de atividade histológica definido pelo escore de METAVIR como moderada-acentuada (A2-A3) não apresentou associação estatística com as outras

variáveis clínicas e laboratoriais independentes. Em 2013, foi publicado um escore baseado em variáveis laboratoriais ( $Inflammatory\ score = 17 + (0,0047 \times AST[U/L]) - (3,40 \times albumina[g/dL]) - (0,4128 \times bilirrubina\ total\ [mg/dL]) + (0,2527 \times PCR[mg/dL])$ ) que com um ponto de corte de 3,57 foi acurado em predizer o nível de atividade inflamatória, utilizando-se o índice *Histology activity index*  $\leq 4$  e  $> 4$ , com 100% de sensibilidade e 85% de especificidade (25). O escore, no entanto, até o momento, não substitui a biópsia, principalmente ao diagnóstico (5).

A frequência de remissão bioquímica em 1 ano e remissão histológica observadas no estudo foi de 55,7% e 30,3%, respectivamente, em consonância com a literatura publicada pela USP-SP, que reporta os valores de 51,5% e 36,2% (3). Na literatura internacional, no entanto, as taxas de remissão bioquímica em 2 anos situam-se entre 66-91% e histológica podem variar desde 25 até 80% (3,26). Como apontado anteriormente apenas a presença de cirrose pré-tratamento mostrou-se independentemente associada ao desfecho, com redução da taxa de remissão bioquímica em 73,7% e para o desfecho remissão bioquímica não houve associação estatística com as variáveis independentes. Os preditores de resposta terapêutica identificados na literatura são diversos e advêm de estudos heterogêneos, podendo-se citar por exemplo: bilirrubinas, RNI, MELD, MELD-Na, UKELD, idade ao diagnóstico, HLA DR3, volume plaquetário médio e antiactina (9,23,24,27,28). Por outro lado, estudo conduzido na Filadélfia concluiu que a positividade para ANA ou ASMA não tem associação com a normalização das aminotransferases (29).

O transplante hepático foi realizado em 6% da amostra em um tempo médio de 9 anos. A remissão bioquímica em 1 ano foi fator protetor com redução da chance de transplante em 86%. Casuística brasileira da USP-SP reporta realização de transplante em 10% de uma coorte de 268 pacientes acompanhados por 7 anos (3). As taxas observadas no Brasil podem estar superestimadas por serem oriundas de centros quaternários para os quais são direcionados pacientes mais graves e potenciais candidatos a transplante. Na Inglaterra, um estudo que acompanhou 245 pacientes por 36 anos, a taxa de transplante foi de 4,5%, em uma mediana de 9,4 anos (30). No presente estudo, a sobrevida livre de transplante foi de 82% em um período máximo de 336 meses. Em uma coorte Italiana com 73 pacientes a taxa de transplante foi de 10%, com sobrevida livre de transplante de 73,5% em 280 meses (31).

A taxa de recidiva geral nesta amostra foi de 10%, contudo a recaída após suspensão da terapia imunossupressora ocorreu em 56% dos pacientes, sendo que a

maioria ocorreu nos primeiros três meses. A frequência de recidiva após suspensão do tratamento encontrada está de acordo com a literatura que reporta taxa de 50-90% no primeiro ano (32).

Durante o acompanhamento, 4 pacientes evoluíram a óbito, correspondendo a 4,1% dos pacientes. A presença de ascite pré-tratamento foi o único fator independentemente associado com o desfecho, com chance de 20 vezes maior no grupo acometido. Em uma coorte Japonesa de 73 pacientes acompanhados por 27 anos, a taxa de óbito foi de 8 indivíduos, correspondendo a 11%, sendo que 5 foram por causas hepáticas. A relação AST/ALT (OR11.67 IC 95%1.15-118.66 p=0,03) e a resposta bioquímica (OR 0.03 IC95% 0.01-0.52 p=0,01) avaliada como normalização das aminotransferases em 2 meses de tratamento foram associadas ao desfecho óbito com significância estatística (33).

Por se tratar de uma doença rara, de prevalência pouco conhecida na população estudada, o cálculo amostral exato é dificultado. A análise retrospectiva de uma coorte de longa duração também apresenta limitações inerentes ao método, como perdas durante o seguimento e dados faltantes por dificuldade de acesso às informações pregressas.

Conclui-se, portanto, que a acurada identificação de preditores do curso clínico da HAI que sejam reprodutíveis permanece um desafio. A heterogeneidade da história natural da afecção em diferentes regiões do mundo constitui em um obstáculo neste processo. Dessa forma, a realização de estudos multicêntricos em serviços que compartilhem populações semelhantes seria fundamental para o desenvolvimento de escores prognósticos e/ou marcadores não invasivos como preditores de resposta ao tratamento, recidiva, necessidade de transplante e óbito.

### **Referências bibliográficas**

- 1- Waldenstrom J. Leber. Blutproteine und Nahrungseiweiss. Deutsch Z Verdau Stoffwechselkr. 1950;15:113–9.
- 2- Czaja AJ. Transitioning from Idiopathic to Explainable Autoimmune Hepatitis. Vol. 60, Digestive Diseases and Sciences. 2015. p. 2881–900
- 3- Terrabuio DRB, Couto CA, Cançado ELR. Hepatite autoimune. In: Tratado de Gastroenterologia - da graduação a pós-graduação. 2016. p. 1–12.

- 4- Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(March)
- 5- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63:971–1004.
- 6- Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: Incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol*. 2014 Mar 1;60(3):612–7.
- 7- Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2008 Jan;48(1):140–7.
- 8- Cançado E, Porta G. Autoimmune hepatitis in South America. In: *Immunology and liver*. 2000. p. 82–92.
- 9- Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL, Cancado ELR, Porta G, Goldberg AC, et al. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *J Hepatol*. 2002 Sep 1;37(3):302–8.
- 10- Czaja AJ. Genetic Factors Affecting the Occurrence, Clinical Phenotype, and Outcome of Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Apr;6(4):379–88.
- 11- Czaja AJ, Cookson S, Constantini PK, Clare M, Underhill JA, Donaldson PT. Cytokine polymorphisms associated with clinical features and treatment outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1999 Sep;117(3):645–52.
- 12- Umemura T, Ota M. Genetic factors affect the etiology, clinical characteristics and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin J Gastroenterol*. 2015 Dec 10;8(6):360–6.
- 13- van Gerven NMF, de Boer YS, Zwiers A, Verwer BJ, Drenth JPH, van Hoek B, et al. HLA-DRB1\*03:01 and HLA-DRB1\*04:01 modify the presentation and outcome in autoimmune hepatitis type-1. *Genes Immun*. 2015 Jun 22;16(4):247–52.
- 14- Czaja AJ. Global Disparities and Their Implications in the Occurrence and Outcome of Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2017 Sep 14;62(9):2277–92.
- 15- Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Effects of Serum Aspartate Aminotransferase Levels in Patients With

- Autoimmune Hepatitis Influence Disease Course and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;6(12):1389–95.
- 16- Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology*. 2006 Mar;43(3):532–8.
  - 17- Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1996 Mar;110(3):848–57.
  - 18- Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CAM. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: A population-based study. *Hepatology*. 2013 Jun 1;57(6):2399–406.
  - 19- Landeira G, Morise S, Fassio E, Ramonet M, Alvarez E, Caglio P, et al. Effect of cirrhosis at baseline on the outcome of type 1 autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol*. 11(1):100–6.
  - 20- Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: Effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology*. 2005 Jul 1;42(1):53–62.
  - 21- Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Apr 18;45(4):457–67.
  - 22- Zeng T, Yu J, Tan L, Wu Y, Tian Y, Wu Q, et al. Noninvasive indices for monitoring disease course in Chinese patients with autoimmune hepatitis. *Clin Chim Acta*. 2018;486(1):135–41.
  - 23- Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Maninchedda P, Portmann BC, Devlin J, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):926–34.
  - 24- Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology*. 2007;46(4):1138–45.
  - 25- Gutkowski K, Hartleb M, Kacperek-Hartleb T, Kajor M, Mazur W, Zych W, et al. Laboratory-based scoring system for prediction of hepatic inflammatory activity in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2013;33(9):1370–7.
  - 26- Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. *Gut Liver*. 2016;10(2):177–203.

- 27- Abdel-Razik A, Mousa N, Zakaria S, Elhelaly R, Elzehery R, Zalata K, et al. New predictive factors of poor response to therapy in autoimmune hepatitis: Role of mean platelet volume. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(12):1373–9.
- 28- Couto CA, Bittencourt PL, Porta G, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Guardia BD, et al. Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2014 Feb 1;59(2):592–600.
- 29- Mehendiratta V, Mitroo P, Bombonati A, Navarro VJ, Rossi S, Rubin R, et al. Serologic Markers Do Not Predict Histologic Severity or Response to Treatment in Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jan 1;7(1):98–103.
- 30- Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, Basumani P, Karajeh M, Campbell MJ, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1980–9.
- 31- Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, Antoniazzi S, Ferrara F, Carderi I, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Oct 1;24(7):1051–7.
- 32- Verwer BJ, van Buuren HR, Verdonk RC, Bouma G, Brouwer JT, van Hoek B, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol*. 2012;58(1):141–7.
- 33- Hino T, Kumashiro R, Ide T, Koga Y, Ishii K, Tanaka E, et al. Predictive factors for remission and death in 73 patients with autoimmune hepatitis in Japan. *Int J Mol Med*. 2003 Jun;11(6):749–55.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A hepatite autoimune é uma doença de características genéticas e clínicas heterogêneas, que variam de acordo com a população estudada. Faz-se necessário a realização de estudos multicêntricos com unificação dos dados coletados para melhor compreensão do comportamento da doença em nosso meio. A comunidade científica européia já tem unido esforços no sentido de agrupar informações para facilitar o estudo da afecção. A coleta de dados que deu origem a esta dissertação se mantém e será motivo de publicações futuras. Como continuidade do projeto pós-graduação, objetiva-se estudar a fisiopatologia por meio de marcadores histológicos relacionados à inflamação hepatocitária e seguir no anseio por preencher lacunas ainda presentes no entendimento e manejo desta complexa entidade.

## APÊNDICES

	<p><b>FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG</b>  <b>DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA</b></p> <p>Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – sala 246          Bairro: Santa Efigênia – CEP 30130-100 - BH</p> <p>FONÉ: 3409-9746 –3409-9744          Email: <a href="mailto:clm@medicina.ufmg.br">clm@medicina.ufmg.br</a></p>	
---	--	---

**PARECER CLM- 51/17**

**PROJETO DE PESQUISA**

**Fatores prognósticos na indução e manutenção de remissão na hepatite autoimune e avaliação da imunotolerância mediada por células T reguladoras pré e pós-tratamento**

**Pesquisadores Responsáveis:**

Profa. Dra. Cláudia Couto (Orientador)  
 Ludmila Resende Guedes

**Sumário:**

Trata-se de um projeto de pesquisa retrospectiva que tem por objetivo primário investigar marcadores clínicos, laboratoriais e histológicos associados à resposta ao tratamento imunossupressor de pacientes com hepatite autoimune atendidos no ambulatório de hepatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Adicionalmente, os pesquisadores pretendem avaliar a imunotolerância por células T regulatórias pré e pós-tratamento da hepatite autoimune. O estudo envolverá pacientes atendidos no período entre 1990 e 2017, através de consultas aos prontuários dos pacientes, de onde serão recolhidos os dados. Aqueles pacientes que tiverem amostras de tecido hepático coletado pré e pós-tratamento imunossupressor (18 meses de remissão) e disponíveis no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG terão suas amostras a teste imunohistoquímico tecidual para pesquisa do fator de transcrição FOXP3., após preparação com peroxidase endógena. Para tanto, será utilizado um anticorpo monoclonal para pesquisa e quantificação da proteína citada, conforme relatado na literatura específica.

**Dos métodos:**

**Objetivos:**

Investigar marcadores clínicos, laboratoriais e histológicos associados à resposta ao tratamento imunossupressor de pacientes com hepatite autoimune atendidos no ambulatório de hepatologia do Hospital das Clínicas da UFMG

**Metodologia:**

O estudo envolverá coleta de dados de prontuários. Os critérios de inclusão e critérios de exclusão de doadores estão bem descritos, bem como os procedimentos laboratoriais relacionados às amostras.

Os procedimentos estatísticos estão definidos como análise univariada e multivariada para avaliar as associações entre variáveis e desfechos.

Os riscos e benefícios estão bem explicitados .

**Orçamento:**

O projeto não apresenta orçamento definido, tendo sido informado no texto que os orçamentos estão em fase de execução. O projeto será apresentado à FAPEMIG.

**Documentos apresentados:**

Protocolo da Pesquisa, incluindo cronograma sumário.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anuência do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC/UFMG Gerência da Unidade Funcional IAG-HC/UFMG

Carta de encaminhamento ao Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina - UFMG

**Termos de consentimento:**

O TCLE está claro e informativo. Os pesquisadores informam a possibilidade de não se conseguir assinatura do TCLE por participantes não localizáveis.

**Parecer:** O projeto de estudo está muito bem estruturado, apresenta total viabilidade de execução no Serviço de origem, tem relevância justificada e poderá contribuir para o melhor manejo dos pacientes com hepatite autoimune. A equipe de pesquisadores apresenta reconhecida qualificação para execução do mesmo.

S.m.j sou favorável à sua realização.

PARECER APROVADO PELA CÂMARA DEPARTAMENTAL EM 13/09/2017.

  
Profa. Valéria Maria Augusto  
Chefe do Departamento de Clínica Médica

Profa. Valéria Maria Augusto  
Chefe do Departamento de Clínica Médica  
Insc. UFMG: 84803 SIAPE: 321673