

BMJ Best Practice

Hepatite autoimune

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	22
Tratamento	26
Abordagem passo a passo do tratamento	26
Visão geral do tratamento	30
Opções de tratamento	32
Novidades	46
Acompanhamento	48
Recomendações	48
Complicações	48
Prognóstico	51
Diretrizes	54
Diretrizes de diagnóstico	54
Diretrizes de tratamento	54
Referências	55
Aviso legal	60

Resumo

- ◇ Afeta mulheres com mais frequência e tem uma evolução variável com manifestações clínicas diferentes, variando de assintomática à insuficiência hepática fulminante.
- ◇ Doenças autoimunes concomitantes geralmente estão presentes.
- ◇ Os níveis de aminotransferase geralmente são visivelmente mais elevados que os níveis de bilirrubina e gama-glutamilttransferase.
- ◇ Caracterizada pela presença de autoanticorpos circulantes (fator antinuclear [FAN], anticorpo de músculo liso, autoanticorpo citoplasmático antineutrófilo perinuclear, antiantígeno solúvel hepático/fígado-pâncreas, antimicrosomal fígado-rim tipo 1, anticitosol hepático) com alta concentração de globulina sérica e alterações inflamatórias na histologia hepática.
- ◇ As opções de tratamento incluem corticosteroides isolados ou em combinação com outros imunossupressores.
- ◇ O transplante de fígado é indicado em pacientes com doença hepática avançada que são refratários ou intolerantes à corticoterapia.

Definição

A hepatite autoimune é uma doença inflamatória crônica do fígado de etiologia desconhecida. Ela é caracterizada pela presença de autoanticorpos circulantes com alta concentração de globulina sérica, alterações inflamatórias na histologia hepática e resposta favorável ao tratamento imunossupressor.[1]

Epidemiologia

A incidência de hepatite autoimune varia em diferentes regiões geográficas. Estudos limitados têm mostrado que em populações brancas na Europa e na América do Norte, a incidência varia de 0.1 a 1.9 caso por ano por 100,000.[4] Todas as etnias são suscetíveis à doença, mas a prevalência é maior entre pessoas com ancestralidade do norte europeu com alta frequência dos marcadores antígeno leucocitário humano (HLA)-DR3 e antígeno HLA-DR4.[3] [4] A prevalência é de 16.9 casos para uma população de 100,000 habitantes.[4] Nos EUA, a hepatite autoimune afeta de 100,000 a 200,000 por ano, e a frequência entre pacientes com doença hepática crônica é de 11% a 23%.[5] A hepatite autoimune é responsável por 2.6% dos transplantes na Europa e 5.9% nos EUA.[6] A hepatite autoimune ocorre em qualquer faixa etária, mas relatórios iniciais mostraram que o tipo 1 tinha uma distribuição de idade bimodal, afetando com mais frequência pessoas entre as idades de 10 e 30 anos e 40 e 60 anos.[5] Experiências sugerem que a doença ocorre de modo comum em todas as faixas etárias.[5] O tipo 2 afeta principalmente crianças entre 2 e 14 anos de idade.[5] As mulheres são mais frequentemente afetadas que os homens. A hepatite autoimune do tipo 1 é a forma mais comum da doença, e 78% dos pacientes são mulheres (proporção mulheres:homens de 3.6:1). No tipo 2, aproximadamente 95% dos pacientes são mulheres.[3] [5]

Etiologia

A etiologia é desconhecida. A doença provavelmente ocorre em consequência de uma interação complexa entre os 4 fatores a seguir:

1. Predisposição genética. Os genes do antígeno leucocitário humano (HLA) do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) localizados no braço curto do cromossomo 6 parecem ter função dominante na predisposição à doença. A hepatite autoimune do tipo 1 associada ao HLA-DR3 (que é encontrado no desequilíbrio de ligação com HLA-B8 e HLA-A1) e ao HLA-DR4, e tipo 2 com HLA-DQB1 e HLA-DRB. A genotipagem confirmou uma alta frequência de HLA-DRB1*0301, HLA-DRB3*0101, DQA1*0501 e DQB1*020, e uma associação secundária ao HLA-DRB1*0401.[3] [7] Também existe evidência para a função de outro loci não HLA que codifica fatores complementares, imunoglobulinas e receptores de célula T.
2. Agentes desencadeantes ambientais. Ainda são desconhecidos, mas podem incluir:[3] [7]
 - Vírus: vírus do sarampo, CMV, vírus da hepatite (A, C, D) e EBV
 - Medicamentos: oxifenisatina, minociclina, ticinafeno, di-hidralazina, metildopa, nitrofurantoína, diclofenaco, atorvastatina, interferona, pemolina, infliximabe e ezetimiba
 - Agentes fitoterápicos: cimicífuga e dai-saiko-to.
3. Autoantígenos. Os principais candidatos são: receptor de asialoglicoproteína (ASGP-R) para anticorpos contra ASGP-R, citocromo P450 2D6 (CYP2D6) para autoanticorpos antimicrosossomais de fígado e rim tipo 1 (anti-LKM-1), família 1 de UDP-glucuronosiltransferase para autoanticorpos anti-LKM-3, proteína associada

a supressor UGA tRNA e formiminotransferase ciclodeaminase para antiantígeno solúvel hepático/fígado-pâncreas (anti-SLA/LP) e autoanticorpos anticitosol hepático específicos (anti-LC1).[2] [3]

4. Disfunção dos mecanismos imunorreguladores.[3] [7] A hepatite autoimune pode se desenvolver como um componente da síndrome da poliendocrinopatia autoimune associada a candidíase e distrofia ectodérmica em 10% a 20% dos pacientes.[2] [8] A poliendocrinopatia autoimune associada a candidíase e distrofia ectodérmica parece ser causada por mutação no gene regulador autoimune, representando a única doença autoimune conhecida com uma mutação monogenética.

Fisiopatologia

Acredita-se que em uma pessoa geneticamente predisposta, um agente ambiental pode desencadear um processo patogênico que causa necrose do fígado e fibrose. Os autoantígenos têm sido implicados no início da cascata de eventos na hepatite autoimune. Se agentes ambientais estiverem envolvidos no desencadeamento da doença, o mimetismo molecular poderá entrar em jogo.[3] Isso parece ser um determinante de suscetibilidade comum no sulco de ligação do antígeno leucocitário humano (HLA) de classe II crucial para o reconhecimento do antígeno.[9] Há uma hipótese de que os polimorfismos que controlam a produção de citocina em favor do desenvolvimento da hepatite autoimune podem ser hereditários com os haplótipos HLA. Grande parte da evidência dá suporte a um papel central para uma alteração na função das células T, embora anormalidades na função das células B também possam ser importantes para o escape de mecanismos de supressão e o desenvolvimento do processo necroinflamatório da hepatite autoimune.[3]

Classificação

Classificação da hepatite autoimune de acordo com os autoanticorpos[2] [3]

De acordo com o padrão de autoanticorpos presentes, uma classificação da hepatite autoimune em 2 tipos foi proposta:

- Tipo 1: fator antinuclear (FAN), anticorpo de músculo liso (AML), autoanticorpo citoplasmático antineutrófilo perinuclear e/ou antiantígeno solúvel hepático/fígado-pâncreas positivo
- Tipo 2: antimicrosomal de fígado e rim tipo 1 e/ou anticitosol hepático específico positivo.

Classificação de variantes da hepatite autoimune[3]

As variantes da hepatite autoimune incluem:

Síndrome de sobreposição de cirrose biliar primária por hepatite autoimune

- Características histológicas da hepatite autoimune, mas achados sorológicos de cirrose biliar primária (anticorpo antimitocondrial [AAM] positivo)
- Características histológicas da cirrose biliar primária, mas achados sorológicos de hepatite autoimune (FAN ou AML positivo, AAM negativo). Às vezes considerada colangite autoimune ou cirrose biliar primária com AAM negativo.

Síndrome de sobreposição de colangite esclerosante primária por hepatite autoimune

- Características sorológicas da hepatite autoimune, mas achados histológicos e anormalidades colangiográficas características de colangite esclerosante primária.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 45 anos de idade apresenta-se com início insidioso de fadiga, mal-estar, letargia, anorexia, náuseas, desconforto abdominal, prurido leve e artralgia envolvendo as pequenas articulações. Sua história médica pregressa inclui doença celíaca. O exame físico revela hepatomegalia e aranhas vasculares.

Outras apresentações

A hepatite autoimune mostra grande variabilidade em suas manifestações clínicas, variando de pacientes assintomáticos a pacientes com sintomas consideráveis ou insuficiência hepática fulminante. Os pacientes assintomáticos geralmente são identificados quando enzimas hepáticas anormais são descobertas durante exames de rastreamento de rotina laboratorial. Do outro lado do espectro estão os pacientes que apresentam um quadro agudo, às vezes fulminante, caracterizado por icterícia profunda, prolongamento do tempo de protrombina e valores de aminotransferase de muitos milhares. A hepatite autoimune geralmente é acompanhada por outras doenças autoimunes, mais comumente a tireoidite, diabetes do tipo 1, doença celíaca, colite ulcerativa, artrite reumatoide, anemia hemolítica ou púrpura trombocitopênica idiopática.[3]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Embora o quadro clínico da hepatite autoimune possa ser parecido com muitas outras doenças hepáticas, as características a serem pesquisadas são a presença de outras doenças autoimunes, níveis elevados de aminotransferase, a presença de autoanticorpos específicos e hepatite de interface na biópsia hepática.

História médica

As manifestações clínicas são variáveis, desde doença assintomática até insuficiência hepática fulminante. Os sintomas comuns incluem fadiga, mal-estar, letargia, anorexia, náuseas, desconforto abdominal, prurido leve e artralgia envolvendo as pequenas articulações. Raramente, os pacientes podem apresentar febre, oligomenorreia, encefalopatia e sangramento gastrointestinal associado à hipertensão portal. Uma história de outras doenças autoimunes pode estar presente, como tireoidite, diabetes do tipo 1, doença celíaca e colite ulcerativa.

Exame físico

A hepatomegalia e a icterícia são encontradas na maioria dos pacientes (70% a 80%). A esplenomegalia e as aranhas vasculares são achados comuns, enquanto a ascite e outros sinais de doença hepática crônica também podem estar presentes.

Avaliação laboratorial

Testes da função hepática são realizados em todos os pacientes que apresentam os sintomas e sinais descritos. Em pacientes com hepatite autoimune, eles serão anormais na apresentação. Os níveis de aminotransferase são mais visivelmente elevados que os níveis de bilirrubina e de fosfatase alcalina, com valores que variam de 200 a 300 unidades internacionais/L, embora os valores de muitos milhares

sejam às vezes encontrados em pacientes com evolução aguda (fulminante). Os níveis de bilirrubina e de fosfatase alcalina são aumentados de modo leve a moderado em 80% a 90% dos pacientes. Raramente, a hepatite autoimune pode se apresentar com um quadro colestatístico marcado por altos níveis de bilirrubina conjugada e de fosfatase alcalina.

Uma elevação de leve a moderada nas gamaglobulinas séricas ou na imunoglobulina G (IgG) é outra característica laboratorial típica. Os níveis de albumina sérica podem ser reduzidos e o tempo de protrombina prolongado.

Pacientes cujos testes da função hepática são anormais são examinados quanto a autoanticorpos séricos para determinar se o paciente tem hepatite autoimune e, se tiver, qual tipo. Pacientes de todas as idades geralmente são examinados rotineiramente quanto a todos os autoanticorpos disponíveis.

A hepatite autoimune do tipo 1 é caracterizada pela detecção de fatores antinuclear (FANs), autoanticorpos de músculo liso (AMLs) e/ou anticorpos antiactina. FANs são os marcadores tradicionais da hepatite autoimune. Eles estão presentes em 67% dos pacientes com hepatite autoimune do tipo 1, sejam isolados (13% dos pacientes) ou juntos com AMLs (54% dos pacientes).[6] Os FANs são direcionados contra antígenos nucleares diversos, incluindo centrômeros, ribonucleoproteínas e complexos de ribonucleoproteína.[2] Os AMLs são direcionados contra componentes de actina e não actina, incluindo tubulina, vimentina, desmina e esquelina, além de serem os marcadores padrão da hepatite autoimune.[2] Os AMLs estão presentes em 87% dos pacientes com hepatite autoimune, sejam isolados (33% a 35%) ou com FAN (54% dos pacientes brancos).[6] Anticorpos contra antígeno solúvel hepático/fígado-pâncreas (anti-SLA/LP) são encontrados em aproximadamente 10% dos pacientes. Pacientes com hepatite autoimune do tipo 1 com FAN positivo também podem ter anticorpos direcionados contra ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita simples (anti-ssDNA) e DNA de fita dupla (anti-dsDNA).

A hepatite autoimune do tipo 2 é caracterizada pela presença de autoanticorpos específicos contra antígenos microssomais do fígado e rim (anti-LKM tipo 1 ou, com menos frequência, anti-LKM tipo 3) e/ou autoanticorpos contra antígeno citosol hepático tipo 1 (anti-LC1). Trinta e dois por cento dos pacientes com anti-LC1 positivo também são positivos para anti-LKM-1. AMLs e FANs geralmente estão ausentes. Os anticorpos para LKM-1 têm sido descritos majoritariamente em pacientes pediátricos na Europa, mas 20% dos pacientes com anti-LKM-1 positivo na França e na Alemanha são adultos.[6] Eles são raros nos EUA, ocorrendo em apenas 4% dos pacientes adultos com hepatite autoimune.[5] [6] O citocromo CYP2D6 é o antígeno-alvo presumido.[2] [8] Os títulos de anti-LC1 parecem estar correlacionados à atividade da doença, o que pode indicar uma possível função do anti-LC1 na patogênese. Eles são raros em pacientes com mais de 40 anos de idade, e sua prevalência é maior em populações abaixo dos 20 anos. Os autoanticorpos contra antígeno citosol hepático tipo 1 (anti-LC1) também têm sido associados à infecção viral por hepatite C. A importância clínica do anti-LC1 ainda não está definida.

Em pacientes soronegativos para FAN/AML ou anti-SLA/LP, é útil examinar quanto a autoanticorpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares atípicos (p-ANCA) e anticorpos contra o receptor de asialoglicoproteína (anti-ASGP-R), para determinar se eles têm hepatite autoimune. A prevalência de p-ANCA é de 40% a 95% dos pacientes com hepatite autoimune do tipo 1.[2] O anti-ASGP-R é direcionado contra uma glicoproteína transmembrana na superfície de hepatócitos (ASGP-R) e parece estar correlacionado à atividade histológica.[2]

Pacientes com cirrose biliar primária terão exame positivo para anticorpos antimitocondriais (AAM), mas vale lembrar que eles também podem ser raramente observados na hepatite autoimune (síndrome de sobreposição).

Os seguintes exames também são solicitados para descartar outros diagnósticos diferenciais: anticorpos imunoglobulina M (IgM) para vírus da hepatite A (IgM anti-HAV), HBsAg, anticorpos para antígeno do núcleo da hepatite B (anti-HBc), anticorpo da hepatite C e ácido ribonucleico (RNA) viral da hepatite C (hepatite viral), ceruloplasmina plasmática (doença de Wilson), alfa 1-antitripsina (deficiência de alfa 1-antitripsina), ferro sérico e ferritina (hemocromatose genética). A elevação da gama-glutamilttransferase e a transferrina deficiente em carboidrato podem ser indicadores úteis para uso de bebidas alcoólicas, e taxas elevadas de aspartato transaminase (AST) em relação à alanina aminotransferase (ALT) para hepatite alcoólica e doença hepática induzida por bebidas alcoólicas e medicamentos. A esteatose hepática não alcoólica não pode ser totalmente descartada com base na interpretação dos níveis de AST e ALT.

Alguns pacientes não se manifestarão com características típicas da hepatite autoimune e, portanto, fazer o diagnóstico correto nestes casos pode ser mais difícil. Com relação a isso, escores originais revisados podem ser úteis. Os critérios avaliados incluem fosfatase alcalina para taxa de aminotransferase, níveis de gamaglobulina, FAN, AML, títulos anti-LKM1, AAM, marcadores virais, uso de drogas, uso de bebidas alcoólicas, HLA, presença de doença imune, marcadores alternativos (anti-SLA, antiactina, anti-LC1, p-ANCA), características histológicas e resposta ao tratamento. Os escores são baseados no escore agregado pré e pós-tratamento.[1]

Assim que o diagnóstico tiver sido determinado, e antes do tratamento, recomenda-se que os pacientes sejam examinados quanto à atividade da tiopurina metiltransferase (TPMT). Em pacientes com deficiência de TPMT, a azatioprina é contraindicada.[1]

Exames de imagem

A maioria dos pacientes com elevação das enzimas hepáticas passará por uma ultrassonografia abdominal. Em pacientes com quadro colestático de hepatite autoimune, a ultrassonografia é usada para diagnosticar obstrução biliar extra-hepática.

Histologia hepática

A menos que contraindicado, uma biópsia hepática deve ser realizada para determinar o diagnóstico e avaliar o estado do fígado antes do tratamento, pois a terapia pode alterar os achados histológicos. Entretanto, em uma apresentação aguda, a falta de uma biópsia não precisa impedir a iniciação do tratamento.[1] A hepatite autoimune é caracterizada por uma lesão periportal ou hepatite de interface (um infiltrado portal mononuclear com plasmócitos). O diagnóstico depende da presença de plasmócitos em abundância. Algum grau de fibrose está quase invariavelmente presente. Outras características histológicas incluem hepatite panacinar (lobular) e necrose centrilobular (zona 3 de Rappaport), que supostamente são manifestações histológicas precoces da hepatite autoimune. A fibrose pode estar ausente nas formas mais leves da doença e ser extensa na doença avançada, conectando as áreas portal e central (ponte) e levando à distorção arquitetural de lóbulos, aparecimento de nódulos regenerativos e cirrose. Alterações no ducto biliar podem estar presentes em aproximadamente 25% dos pacientes, mas geralmente são leves. As alterações biliares proeminentes são indicativas de um processo alternativo da doença e devem levantar suspeita de colangite esclerosante primária ou síndromes de sobreposição. Um infiltrado de plasmócitos, rosetas de hepatócitos e células gigantes multinucleadas podem ser observadas.[10]

Fatores de risco

Fortes

sexo feminino

- As mulheres são mais frequentemente afetadas que os homens. No tipo 1, 78% dos pacientes são mulheres (proporção mulheres:homens de 3.6:1).^[5] ^[6] No tipo 2, aproximadamente 90% a 95% dos pacientes são mulheres.^[3] ^[5]

predisposição genética

- Para hepatite autoimune do tipo 1, a associação tem sido estabelecida com HLA-DR3 (que é encontrado no desequilíbrio de ligação com HLA-B8 e HLA-A1) e HLA-DR4 (entre pacientes negativos para HLA-DR3). A hepatite autoimune do tipo 2 tem sido associada aos alelos HLA-DQB1 e HLA-DRB1.^[3]

desregulação imune

- Outras doenças autoimunes, incluindo tireoidite, diabetes do tipo 1, colite ulcerativa, doença celíaca e artrite reumatoide, são geralmente encontradas em pacientes com hepatite autoimune (38% dos pacientes com tipo 1 e 34% com tipo 2).^[5]

Fracos

vírus do sarampo

- Há evidência implicando o vírus do sarampo como fator desencadeante da hepatite autoimune.^[3] Isso é difícil de provar, pois o vírus pode fazer parte de um fenômeno de ausência de incursões, no qual a indução do processo autoimune ocorre muitos anos antes da doença observável, o que torna impossível a identificação do fator desencadeante.

citomegalovírus (CMV)

- Há evidência implicando o CMV como fator desencadeante da hepatite autoimune.^[3] Isso é difícil de provar, pois o vírus pode fazer parte de um fenômeno de ausência de incursões, no qual a indução do processo autoimune ocorre muitos anos antes da doença observável, o que torna impossível a identificação do fator desencadeante.

Vírus Epstein-Barr (EBV)

- Há evidência implicando o EBV como fator desencadeante da hepatite autoimune.^[3] Isso é difícil de provar, pois o vírus pode fazer parte de um fenômeno de ausência de incursões, no qual a indução do processo autoimune ocorre muitos anos antes da doença observável, o que torna impossível a identificação do fator desencadeante.

vírus das hepatites A, C e D

- Há evidência implicando o vírus da hepatite como fator desencadeante da hepatite autoimune.^[3] Isso é difícil de provar, pois o vírus pode fazer parte de um fenômeno de ausência de incursões, no qual a indução do processo autoimune ocorre muitos anos antes da doença observável, o que torna impossível a identificação do fator desencadeante.

certos medicamentos

- Alguns medicamentos (incluindo oxifenisatina, minociclina, ticrinafeno, di-hidralazina, metildopa, nitrofurantoína, diclofenaco, atorvastatina, interferona, pemolina, infliximabe e ezetimiba) e alguns agentes fitoterápicos (como cими́fuga e dai-saiko-to) podem induzir lesão hepatocelular que se parece com a hepatite autoimune.[3] [7] Não está claro se eles induzem ou revelam a hepatite autoimune, ou causam uma hepatite induzida por medicamento com características autoimunes concomitantes.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem sexo feminino, predisposição genética e desregulação imune.

fadiga/mal-estar (comum)

- Comum, mas sintoma inespecífico.

anorexia (comum)

- Comum, mas sintoma inespecífico.

desconforto abdominal (comum)

- Comum, mas sintoma inespecífico.

hepatomegalia (comum)

- Encontrada em aproximadamente 80% dos pacientes.

icterícia (comum)

- Encontrada em aproximadamente 70% dos pacientes.

encefalopatia (incomum)

- Associada à hipertensão portal, encontrada em aproximadamente 15% dos pacientes.

Outros fatores de diagnóstico

prurido (comum)

- O prurido geralmente é leve; o prurido intenso não é típico.

artralgia (comum)

- A artralgia envolvendo as pequenas articulações é comum.

náuseas (comum)

- Comum, mas sintoma inespecífico.

febre (comum)

- A febre geralmente é de 40 °C (104 °F) ou menos.

aranhas vasculares (comum)

- Encontradas em aproximadamente 60% dos pacientes.

sangramento gastrointestinal (incomum)

- Associado à hipertensão portal.

esplenomegalia (incomum)

- Encontrada em aproximadamente 30% dos pacientes.

ascite (incomum)

- Encontrada em aproximadamente 20% dos pacientes.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
aspartato transaminase (AST) <ul style="list-style-type: none"> • Indicador de atividade inflamatória no fígado. Elevado em 100% dos pacientes com hepatite autoimune na apresentação inicial. • Elevado em outras doenças hepáticas. Não específico para doença hepática. • Valores mais elevados em formas fulminantes. 	valores variando de 200 a 300 unidades internacionais/L
alanina aminotransferase (ALT) <ul style="list-style-type: none"> • Indicador de atividade inflamatória no fígado. Elevado em 100% dos pacientes com hepatite autoimune na apresentação inicial. • Elevado em outras doenças hepáticas. Não específico para doença hepática. • Valores mais elevados em formas fulminantes. 	valores variando de 200 a 300 unidades internacionais/L
bilirrubina <ul style="list-style-type: none"> • Elevada em 80% a 90% dos pacientes com hepatite autoimune. • Também elevada em outras doenças hepáticas, síndrome de Gilbert e outros distúrbios hereditários de transporte de bilirrubina e metabolismo, hemólise (geralmente uma hiperbilirrubinemia não conjugada) e eritropoiese ineficaz. Níveis mais elevados de bilirrubina conjugada em formas colestáticas (raro).^[11] 	leve a moderadamente elevada
gama-glutamilttransferase (gama-GT) <ul style="list-style-type: none"> • Quando os níveis de gama-glutamilttransferase e fosfatase alcalina (FAL) estão acentuadamente elevados, ou a taxa de FAL:aminotransferase é superior a 3, deve-se suspeitar de lesão do ducto biliar e um diagnóstico de colangite esclerosante ou síndrome de sobreposição de colangite esclerosante por hepatite autoimune deve ser considerado. • Os níveis de gama-glutamilttransferase também são elevados por abuso de álcool, colestase intra-hepática ou extra-hepática e obstrução biliar, doença hepatocelular de outra origem e malignidades hepáticas. Níveis mais elevados em formas colestáticas (raro) e síndromes de sobreposição. 	leve a moderadamente elevada

Exame	Resultado
fosfatase alcalina <ul style="list-style-type: none"> Somente 21% dos pacientes têm níveis de FAL que excedem 2 vezes o normal e nenhum com doença clássica que excede 4 vezes o normal. Quando os níveis de gama-glutamilttransferase e fosfatase alcalina (FAL) estão acentuadamente elevados, ou a taxa de FAL:aminotransferase é superior a 3, deve-se suspeitar de lesão do ducto biliar e um diagnóstico de colangite esclerosante ou síndrome de sobreposição de colangite esclerosante por hepatite autoimune deve ser considerado. Os níveis também são elevados por colestase intra-hepática ou extra-hepática, doença hepatocelular de outra origem e algumas doenças ósseas. Níveis mais elevados em formas colestáticas (raro) e síndromes de sobreposição.[5] 	leve a moderadamente elevada
globulina sérica <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de gama-globulina são geralmente 1.2 a 3.0 vezes o normal; a elevação mais acentuada é observada em pacientes com hepatite autoimune do tipo 1 em vez do tipo 2.[3] A hiperglobulinemia está associada a autoanticorpos circulantes. Níveis elevados de gama-globulinas são encontrados em aproximadamente 90% dos pacientes. Níveis normais de globulina e IgG não podem descartar o diagnóstico de hepatite autoimune. O exame não é específico para a doença hepática; níveis elevados geralmente são observados na doença de Hodgkin, na leucemia linfóide crônica (LLC) e no linfoma. Uma amostra de sangue venoso deve ser coletada após os pacientes ficarem em jejum por pelo menos 8 horas antes do exame.[3] 	acentuadamente elevada em pacientes com hepatite autoimune não tratada (hipergamaglobulinemia policlonal com predominância de imunoglobulina G [IgG])
albumina sérica <ul style="list-style-type: none"> Bom indicador da função hepatocelular. Os níveis de albumina estão reduzidos na maioria das formas da doença hepática crônica, principalmente na cirrose. Reduzidos também na síndrome nefrótica, desnutrição e má absorção, infecção crônica e perda da corrente sanguínea (hemorragia, queimaduras, exsudatos) ou trato gastrointestinal (enteropatias perdedoras de proteína). 	reduzidos
tempo de protrombina <ul style="list-style-type: none"> Bom indicador da função hepatocelular. Prolongado na cirrose ou na insuficiência hepática fulminante de outras causas, anormalidades genéticas dos fatores de coagulação (deficiência do fator congênito VII) ou uso de anticoagulantes (terapia com varfarina). 	prolongado

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
fatores antinucleares (FANs) <ul style="list-style-type: none"> Os FANs não são específicos da doença e resultados anormais podem ocorrer no lúpus eritematoso sistêmico (LES), na esclerodermia, na doença mista do tecido conjuntivo, na síndrome de Sjögren, na cirrose biliar primária, na colangite esclerosante primária, na esteatose hepática não alcoólica, na hepatite C, na tuberculose (TB), na fibrose pulmonar intersticial e na vasculite necrosante. Os títulos geralmente são superiores a 1:160, mas baixos títulos (1:40 a 1:80) não excluem o diagnóstico em pacientes com outras características compatíveis. Cinco por cento da população normal pode ter um título entre 1:160 e 1:320.[3] [6] [8] 	títulos de 1:80 ou mais em adultos (1:40 ou mais em crianças) são associados à hepatite autoimune do tipo 1
anticorpos de músculo liso (AML) <ul style="list-style-type: none"> Os AMLs não são específicos da doença e resultados anormais podem ocorrer na hepatite induzida por medicamentos, na cirrose criptogênica, na infecção viral transitória e em outras doenças hepáticas. 	títulos de 1:80 ou mais em adultos (1:40 ou mais em crianças) são associados à hepatite autoimune do tipo 1
antiantígenos solúveis hepáticos ou fígado/pâncreas (anti-SLA/LP) <ul style="list-style-type: none"> Eles são marcadores altamente específicos da hepatite autoimune. Uma proteína citosólica de 50-kDa é o antígeno-alvo.[2] [6] 	positivo em pacientes com hepatite autoimune do tipo 1
anticorpos anticitoplasmas de neutrófilo com padrão perinuclear (p-ANCA) <ul style="list-style-type: none"> Resultados anormais geralmente encontrados na colite ulcerativa e na colangite esclerosante primária, às vezes na granulomatose de Wegener e na poliarterite microscópica.[2] 	p-ANCA atípicos podem ser encontrados em pacientes com hepatite autoimune do tipo 1
anticorpos contra ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita simples (anti-ssDNA) <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com hepatite autoimune do tipo 1 com FAN positivo também podem ter anticorpos direcionados contra anti-ssDNA. 	positivo em alguns pacientes com hepatite autoimune do tipo 1
anticorpos contra DNA de fita dupla (anti-dsDNA) <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com hepatite autoimune do tipo 1 e FAN positivo também podem ter anti-dsDNA. Também positivo no LES, na artrite reumatoide, na síndrome de Sjögren, na esclerodermia e na síndrome de Raynaud. 	positivo em alguns pacientes com hepatite autoimune do tipo 1
anticorpos para antígeno microssomal fígado/rim tipo 1 (anti-LKM-1) <ul style="list-style-type: none"> Marcador sorológico característico para o diagnóstico da hepatite autoimune do tipo 2. 	títulos de 1:80 ou mais em adultos (1:20 ou mais em crianças) são associados à hepatite autoimune do tipo 2
anticorpos para antígeno microssomal fígado/rim tipo 3 (anti-LKM-3) <ul style="list-style-type: none"> O anti-LKM-3 isolado ou em combinação com o anti-LKM-1 são detectados em cerca de 5% a 10% dos pacientes com hepatite autoimune do tipo 2. Eles também são encontrados em alguns pacientes com infecção por vírus da hepatite C.[2] 	positivo que não ocorre com frequência na hepatite autoimune do tipo 2

Exame	Resultado
anticorpos para antígeno citosol hepático tipo 1 (anti-LC1) <ul style="list-style-type: none"> O anti-LC1 é um marcador específico da hepatite autoimune do tipo 2, junto com autoanticorpos anti-LKM-1. 	positivo em alguns pacientes com hepatite autoimune do tipo 2
anticorpos antimitocondriais (AAM) <ul style="list-style-type: none"> A elevação isolada de AAM é praticamente diagnóstica de cirrose biliar primária, exceto em casos raros de hepatite autoimune/síndrome de sobreposição de cirrose biliar primária. 	raramente positivo na hepatite autoimune, geralmente acompanhando FAN, SLA e/ou AML
imunoglobulina M (IgM) antívirus da hepatite A (anti-HAV) <ul style="list-style-type: none"> Teste de exclusão para diagnóstico alternativo: hepatite A. 	negativo
anti-HBc <ul style="list-style-type: none"> Teste de exclusão para diagnóstico alternativo: hepatite B. 	negativo
anticorpos para hepatite C e ácido ribonucleico (RNA) viral <ul style="list-style-type: none"> Teste de exclusão para diagnóstico alternativo: hepatite C. 	negativo
ceruloplasmina <ul style="list-style-type: none"> Teste de exclusão para diagnóstico alternativo: doença de Wilson. 	normal
alfa 1-antitripsina <ul style="list-style-type: none"> Teste de exclusão para diagnóstico alternativo: deficiência de alfa 1-antitripsina 	normal
ferro sérico e capacidade total de ligação do ferro (TIBC) <ul style="list-style-type: none"> Teste de exclusão para diagnóstico alternativo: hemocromatose. 	normal
atividade da tiopurina metiltransferase (TPMT) <ul style="list-style-type: none"> Não é um teste diagnóstico na hepatite autoimune, mas usado para determinar o esquema de tratamento. A azatioprina é contraindicada em pacientes com atividade reduzida da TPMT. 	pode estar reduzida
ultrassonografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> Usada para diagnosticar obstrução biliar extra-hepática em casos com quadro colestático de hepatite autoimune. Complicações da doença hepática crônica podem ser identificadas. 	dilatação biliar
biópsia hepática <ul style="list-style-type: none"> Essencial para estabelecer o diagnóstico, avaliar a gravidade da doença e determinar a necessidade de tratamento.^[6] A rota percutânea geralmente não é considerada segura se a razão normalizada internacional (INR) é superior a 1.5 ou a contagem plaquetária é inferior a 50,000/mm³. A rota transjugular é preferida em pacientes com coagulopatia, trombocitopenia grave ou ascite quando há dificuldade para alcançar o fígado por meio da rota percutânea. As possíveis complicações incluem sangramento, perfuração do intestino e pneumotórax. O risco de mortalidade é muito baixo (0.01% a 0.1%).^[13] 	caracterizada por uma lesão periportal ou hepatite de interface (um infiltrado mononuclear portal com plasmócitos)

Novos exames

Exame	Resultado
anticorpos antiactina (AAA) <ul style="list-style-type: none"> Os AAAs geralmente não são medidos na maioria dos laboratórios, mas o AML em títulos de 1:320 ou mais quase sempre reflete a presença de AAA. Um teste de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para AAA está comercialmente disponível em algumas regiões. Em um estudo, o AAA foi mais sensível que o AML (74% vs. 34%), e semelhantemente específico (98% vs. 99%) na detecção da hepatite autoimune.[12] 	mais sensível que o AML para hepatite autoimune do tipo 1
anticorpos contra receptor de asialoglicoproteína (anti-ASGP-R) <ul style="list-style-type: none"> A determinação do anti-ASGP-R pode ser particularmente útil para a identificação de pacientes soronegativos para marcadores tradicionais, embora eles possam coexistir com FAN, AML ou anti-LKM-1.[2] Também encontrado em alguns pacientes com cirrose biliar primária, hepatite B e C viral crônica e hepatopatia alcoólica, embora em menor frequência e com títulos mais baixos. 	detectado em até 90% dos pacientes com hepatite autoimune

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Cirrose biliar primária	<ul style="list-style-type: none"> As principais queixas são fadiga e prurido, que geralmente são mais pronunciados que na hepatite autoimune. 	<ul style="list-style-type: none"> Fosfatase alcalina (FAL) e gama-glutamyltransferase elevadas mais visivelmente que os níveis de aminotransferase. Anticorpos antimitocondriais (AAMs) presentes em 95% dos casos e fatores antinuclear (FANs) em até 70%. A biópsia hepática mostra lesão do ducto biliar ou fibrose periductal.
Colangite esclerosante primária	<ul style="list-style-type: none"> As características muitas vezes sobrepõem-se com a hepatite autoimune. Mais comum em homens que em mulheres. A idade mediana no momento do diagnóstico é de aproximadamente 40 anos. Fortemente associado à doença inflamatória intestinal. 	<ul style="list-style-type: none"> Fosfatase alcalina acentuadamente elevada. Os autoanticorpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares são autoanticorpos dominantes. Colangiografia anormal. A biópsia hepática mostra anormalidades do ducto biliar. Não há resposta aos corticosteroides.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hepatite B crônica	<ul style="list-style-type: none"> • Quadro clínico às vezes semelhante com testes da função hepática levemente elevados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de marcadores sorológicos de hepatite B: HBsAg, anticorpo para antígeno de superfície da hepatite B, anticorpo para antígeno nuclear da hepatite B, antígeno E do vírus da hepatite B e anticorpo contra o antígeno E do vírus da hepatite B. • Histologia: hepatócitos com opacidade em vidro fosco; coloração com imunoperoxidase para antígenos do vírus da hepatite B.
Hepatite C crônica	<ul style="list-style-type: none"> • Quadro clínico às vezes semelhante com testes da função hepática levemente elevados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de marcadores sorológicos da hepatite C (anticorpo da hepatite C, ácido ribonucleico [RNA] viral da hepatite C). FAN, anticorpo de músculo liso (AML) e anticorpos antimicrosossomais fígado-rim (anti-LKM-1) ocasionalmente presentes. • Histologia: hepatócitos com opacidade em vidro fosco; infiltrados com aparência nodular; esteatose no genótipo 3 do vírus da hepatite C.
Hepatite D crônica	<ul style="list-style-type: none"> • O quadro clínico pode ser semelhante. Ela ocorre somente na presença de infecção por hepatite B. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de marcadores sorológicos do vírus da hepatite B e da hepatite D.
Hepatite devido a outros vírus	<ul style="list-style-type: none"> • Quadro clínico às vezes semelhante, com sinais de envolvimento de outros órgãos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de marcadores sorológicos de infecção viral (citomegalovírus [CMV], vírus Epstein-Barr [EBV]).
Hepatite crônica induzida por medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • História de medicamento desencadeante, por exemplo, metildopa, minociclina, nitrofurantoína, diclofenaco, fenitoína, propiltiouracila. • Quadro clínico semelhante ao da hepatite autoimune; preponderância em mulheres. 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorpos (FAN, AML, anti-LKM) e hiperglobulinemia às vezes também estão presentes. • Características histológicas às vezes consistentes com a hepatite autoimune.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hemocromatose genética	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes geralmente apresentam hepatomegalia, dor abdominal e pigmentação escurecida da pele. Como os depósitos de ferro continuam em outros tecidos (pâncreas, coração e hipófise) causando dano progressivo e disfunção, complicações adicionais podem ocorrer (diabetes, disritmias, cardiomiopatia e anemia hemolítica). 	<ul style="list-style-type: none"> Concentrações elevadas de ferro hepático e níveis elevados de ferritina sérica. Genotipagem: homozigotidade C282Y ou heterozigotidade composta C282Y/H63D. Histologia: determinação qualitativa e quantitativa do ferro hepático.
Deficiência de alfa 1-antitripsina	<ul style="list-style-type: none"> Manifestações clínicas relacionadas ao pulmão, ao fígado e, com menos frequência, à pele. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de deficiência grave de alfa 1-antitripsina é confirmado por um nível sérico abaixo de 9.2 a 14.7 micromoles/L (50 a 80 mg/decilitro) em combinação com um genótipo deficiente grave, geralmente determinado pela focalização isoeletrica.
Doença de Wilson	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas originados do fígado ou do sistema nervoso central (doença neuropsiquiátrica). Às vezes, manifestações cardíacas (arritmias). Anéis de Kayser-Fleisher geralmente presentes, às vezes pigmentação da pele e descoloração azulada na base das unhas das mãos. 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis reduzidos de ceruloplasmina sérica (<200 mg/L [20 mg/decilitro]) em um paciente com anéis de Kayser-Fleisher são considerados diagnósticos. Achados adicionais: cobre sérico reduzido no excesso de excreção de cobre urinário.
Colangiopatia relacionada à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS)	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas típicos incluem dor epigástrica e no quadrante superior direito e diarreia; febre e icterícia são menos comuns, ocorrendo em 10% a 20% dos pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> Testes da função hepática geralmente são indicativos de colestase. Evidência sorológica de infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV). Contagem de CD4 abaixo de 100/mm³. O diagnóstico é feito por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) ou colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM).^[14]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Esteatose hepática não alcoólica	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de 1 ou mais componentes da síndrome metabólica: obesidade, diabetes, hiperlipidemia, hipertensão. 	<ul style="list-style-type: none"> • FAN às vezes presente; outros autoanticorpos ausentes. • Magnitude da infiltração gordurosa, presença de leucócitos polimorfonucleares (PMN) e fibrose central no ponto da biópsia hepática para esteato-hepatite.
Hepatopatia alcoólica	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentação similar com elevação crônica de aminotransferases e sintomas semelhantes. • História de uso excessivo de bebidas alcoólicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorpos ausentes. Transferrina deficiente em carboidrato presente. • Histologia hepática mostrando esteatose macrovesicular, infiltração por neutrófilos, distribuição perivenular de inflamação e fibrose, corpos de Mallory.
Lúpus eritematoso sistêmico	<ul style="list-style-type: none"> • Afecção da pele (erupção cutânea fotossensível), das articulações (artralgia, artrite), dos rins (nefrite ou síndrome nefrótica), dos pulmões (pneumonite), do sistema nervoso (convulsões, psicose), das membranas serosas (pleurite, pericardite, peritonite) e/ou de outros órgãos. • A hepatite autoimune às vezes está associada a vários distúrbios extra-hepáticos autoimunes semelhantes ao lúpus. 	<ul style="list-style-type: none"> • O FAN está presente em ambas as doenças, mas o AML e o AAM são raros no lúpus; a presença deles sugere hepatite autoimune. • No LES, estão tipicamente presentes: anticorpos antifosfolípidos, anticorpos anti-dsDNA e anti-Smith (Sm).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hepatite granulomatosa	<ul style="list-style-type: none"> Os granulomas no fígado estão associados a vários distúrbios. Os distúrbios infecciosos são os mais importantes: bacterianos (por exemplo, tuberculose [TB] e outras infecções micobacterianas, brucelose, tularemia, actinomicose); fúngicos (por exemplo, histoplasmose, criptococose, blastomicose); parasitários (por exemplo, esquistossomose, toxoplasmose, larva migrans visceral); infecções virais menos comuns (por exemplo, mononucleose infecciosa, CMV); e inúmeros outros (por exemplo, febre Q, sífilis, febre por arranhadura do gato). A sarcoidose é a causa não infecciosa mais importante; o envolvimento do fígado ocorre em cerca de dois terços dos pacientes e, ocasionalmente, é a manifestação clínica dominante. Granulomas hepáticos também podem ocorrer na polimialgia reumática e em outras doenças colágeno-vasculares, na doença de Hodgkin e em algumas outras doenças sistêmicas. 	<ul style="list-style-type: none"> Granulomas conspícuos e frequentes.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)	<ul style="list-style-type: none"> A pele, o fígado, o trato gastrointestinal e o sistema hematopoietico são os principais órgãos-alvo em pacientes com DECH aguda. O envolvimento hepático é manifestado por testes da função hepática anormais, com o achado mais precoce e mais comum sendo uma elevação nos níveis séricos da bilirrubina conjugada e da FAL. Embora a presença concomitante da erupção cutânea característica forneça evidência clínica sugestiva, a biópsia é o método mais definitivo de diagnosticar a DECH do fígado. 	<ul style="list-style-type: none"> Testes da função hepática consistentes com colestase, com elevações na FAL sérica e nas concentrações de bilirrubina. Histologia: infiltrados linfocíticos e granulomatosos nos ductos biliares; ductopenia.
Hepatite crônica criptogênica ou cirrose	<ul style="list-style-type: none"> Características clínicas semelhantes. 	<ul style="list-style-type: none"> Autoanticorpos ausentes.

Critérios de diagnóstico

Critérios de diagnóstico para hepatite autoimune. Com base nas recomendações do International Autoimmune Hepatitis Group^[15]

Requisitos

1. Nenhuma doença hepática genética

- Definitivo: fenótipo de alfa 1-antitripsina normal, níveis de ceruloplasmina sérica, ferro e ferritina normais
- Provável: deficiência de alfa 1-antitripsina parcial, anormalidades inespecíficas de cobre sérico, ceruloplasmina, ferro e/ou ferritina.

2. Nenhuma infecção viral ativa

- Definitivo: nenhum marcador de infecção por vírus da hepatite A, B ou C em vigor
- Provável: nenhum marcador de infecção por vírus da hepatite A, B ou C em vigor

3. Nenhuma lesão tóxica por bebidas alcoólicas

- Definitivo: ingestão diária de bebidas alcoólicas inferior a 25 g/dia e sem uso recente de drogas hepatotóxicas
- Provável: ingestão diária de bebidas alcoólicas inferior a 50 g/dia e sem uso recente de drogas hepatotóxicas.

4. Características laboratoriais

- Definitivo: anormalidade da aminotransferase sérica predominante. Nível de globulina, gamaglobulina ou IgG de 1.5 vez o normal ou maior
- Provável: anormalidade da aminotransferase sérica predominante. Hipergamaglobulinemia de qualquer grau.

5. Autoanticorpos

- Definitivo: fator antinuclear (FAN), anticorpos de músculo liso (AML) ou antimicrosomal de fígado e rim tipo 1 (anti-LKM-1) de 1:80 ou mais em adultos e 1:20 ou mais em crianças; nenhum anticorpo antimitocondrial (AAM)
- Provável: FAN, AML ou anti-LKM-1 de 1:40 ou mais em adultos ou outros autoanticorpos (anticorpos anticitoplasmas de neutrófilo com padrão perinuclear [p-ANCA], antiantígenos solúveis hepáticos ou fígado/pâncreas, antiactina, anticorpos contra antígeno do citosol hepático tipo 1 [anti-LC1], anticorpos contra o receptor de asialoglicoproteína [anti-ASGPR]).

Achados histológicos

- Definitivo e provável: hepatite de interface. Sem lesões biliares, granulomas nem alterações proeminentes sugestivas de outra doença.

Escores originais revisados para o diagnóstico de hepatite autoimune. Com base nas recomendações do International Autoimmune Hepatitis Group^[1]

Parâmetros/características (escore)

- Gênero
 - Feminino: +2
 - Masculino: 0
- Proporção entre fosfatase alcalina:aspartato transaminase (FAL:AST, ou alanina aminotransferase [ALT]; grau de elevação acima do limite superior do normal)
 - <1.5: +2
 - 1.5 a 3.0: 0
 - >3.0: -2
- Gamaglobulinas séricas ou imunoglobulina G (IgG; vezes acima do limite superior do normal)
 - >2.0: +3
 - 1.5 a 2.0: +2
 - 1.0 a 1.5: +1
 - <1.0: 0
- FAN, AML ou LKM-1 (determinado pela imunofluorescência indireta nos tecidos de roedores ou células HEp-2)
 - >1:80: +3

- 1:80: +2
- 1:40: +1
- <1:40: 0
- AAM positivo: -4
- Marcadores de hepatite viral (antivírus da hepatite A imunoglobulina M [anti-HAV IgM], HBsAg, anticorpos IgM anti-hepatite B, anticorpo da hepatite C e ácido ribonucleico [RNA] do vírus da hepatite C)
 - Positivo: -3
 - Negativo: +3
- Uso recente ou atual de drogas hepatotóxicas
 - Sim: -4
 - Não: +1
- Ingestão média de bebidas alcoólicas
 - <25 g/dia: +2
 - >60 g/dia: -2
- Antígeno leucocitário humano (HLA)
 - DR3 ou DR4
- Doença imune
 - Tireoidite, colite, outras: +2
- Outros marcadores
 - Anti-SLA, antiactina, anti-LC1, p-ANCA: +2
- Histologia hepática
 - Hepatite de interface: +3
 - Plasmocítica: +1
 - Rosetas de células hepáticas: +1
 - Nenhuma das opções acima: -5
 - Alterações biliares: -3
- Resposta à terapia
 - Completa (remissão): +2
 - Recidiva: +3

Interpretação de escores agregados

- Pré-tratamento: hepatite autoimune definitiva, >15; hepatite autoimune provável, 10 a 15
- Pós-tratamento: hepatite autoimune definitiva, >17; hepatite autoimune provável, 12 a 17.

Critérios clínicos

Os pacientes são descritos como tendo doença grave se eles apresentarem alguma das seguintes características:

- Níveis de aminotransferase sérica maiores que 10 vezes o limite superior do normal
- Níveis de aminotransferase sérica 5 vezes o limite superior do normal com nível de gamaglobulina sérica ao menos duas vezes o limite superior do normal
- Necrose em ponte ou necrose multiacinar na histologia hepática.

As diretrizes da American Association for the Study of Liver Diseases recomendam tratamento para pacientes nesses grupos, a menos que outras considerações sejam aplicáveis (por exemplo, risco elevado de intolerância a medicamentos devido a comorbidades, cirrose inativa avançada).^[1]

Abordagem passo a passo do tratamento

Corticosteroides e imunossupressores compõem a base do tratamento. Como sempre, o julgamento clínico forma a base de qualquer decisão para tratar, devido à possível toxicidade dos medicamentos usados, o tratamento nem sempre pode ser indicado. Pacientes com cirrose, osteopenia menopausada ou compressão vertebral, labilidade emocional ou psicose, hipertensão pouco controlada ou diabetes instável, apresentam aumento do risco de efeitos adversos com corticosteroides (e podem, portanto, ter um desfecho desfavorável).[1]

Indicações para tratamento

Os pacientes são considerados como tendo doença grave se apresentarem: níveis de aminotransferase sérica maiores que 10 vezes o limite superior do normal; níveis de aminotransferase sérica 5 vezes o limite superior do normal com nível de gamaglobulina sérica ao menos duas vezes o limite superior do normal; necrose em ponte ou necrose multiacinar na histologia hepática. As diretrizes da American Association for the Study of Liver Diseases recomendam tratamento para pacientes nesses grupos, a menos que outras considerações (por exemplo, risco elevado de intolerância a medicamentos devido a comorbidades, cirrose inativa avançada) sejam aplicáveis.[1]

Em pacientes que não demonstram os critérios para doença grave, o tratamento deve ser individualizado e a decisão de tratar ou monitorar é baseada na presença dos sintomas (fadiga, artralgia, icterícia); níveis de aminotransferase sérica, gamaglobulinas ou ambas; e na presença de hepatite de interface na histologia hepática. Pacientes assintomáticos e aqueles apenas com inflamação portal sem fibrose na histologia são acompanhados sem receber tratamento, mas devem ser monitorados cuidadosamente quanto à evidência de evolução da doença.[1]

O tratamento não deve ser iniciado em pacientes com doença minimamente ativa ou inativa, ou em pacientes com cirrose que se torna inativa. Esses pacientes ainda devem ser acompanhados de perto com avaliação em intervalos de 3 a 6 meses.[1]

Pacientes com fator antinuclear (FAN) negativo, mas com achados de biópsia sugestivos de hepatite autoimune, podem requerer tratamento dependendo dos mesmos parâmetros dos pacientes cujo FAN é positivo.

Esquemas de tratamento inicial

No passado, 2 esquemas de tratamento comparáveis eram usados para o tratamento inicial de adultos: monoterapia com o corticosteroide prednisona/prednisolona ou uma dose mais baixa de prednisona/prednisolona usada em combinação com azatioprina (ou seu metabólito ativo mercaptopurina, pois alguns pacientes que não toleram a azatioprina parecem ser capazes de tolerar a mercaptopurina sem efeitos adversos).[1] [3] Entretanto, a British Society of Gastroenterology recomenda usar o esquema de combinação de prednisona/prednisolona associada a azatioprina como uma opção de tratamento inicial, pois considera-se que ela resulte em menos efeitos colaterais e melhor eficácia em comparação à monoterapia com corticosteroide.[16] A monoterapia com corticosteroide ainda é usada; porém, geralmente é reservada para pacientes com contraindicação à terapia com imunossupressores (por exemplo, citopenia, malignidades ativas ou deficiência de tiopurina metiltransferase), ou quando o ciclo do tratamento presumido será curto (ou seja, menos de 6 meses). Ela é relativamente contraindicada em mulheres menopausadas e pacientes com osteoporose, diabetes, glaucoma, catarata, hipertensão, depressão maior e labilidade emocional. A prednisolona é um metabólito ativo da prednisona e qualquer

uma pode ser usada; no entanto, a cirrose avançada pode prejudicar significativamente a conversão da prednisona em prednisolona, embora esse comprometimento geralmente seja insuficiente para alterar a resposta ao tratamento ou justificar a administração preferencial de prednisolona. A dose de prednisona/prednisolona deve ser reduzida a 10 mg diariamente por 4 semanas em pacientes que usam o esquema de combinação, ou 20 mg diariamente para os que tomam prednisona/prednisolona isoladamente.[1] [17] [18]

O tratamento deve ser continuado até que a remissão da doença seja alcançada, o tratamento falhe, a resposta seja considerada incompleta ou ocorra toxicidade do tratamento.

Algumas pessoas têm menor atividade da enzima tiopurina metiltransferase, que media a eliminação de mercaptopurina (o metabólito ativo da azatioprina). As pessoas com menor atividade de tiopurina metiltransferase estão em maior risco de toxicidade da azatioprina e, portanto, recomenda-se que todos os pacientes devem ser examinados rotineiramente quanto à atividade da tiopurina metiltransferase. A azatioprina deve ser evitada ou usada em doses mais baixas em pacientes com menor atividade da tiopurina metiltransferase.

Pacientes com características histológicas de hepatite autoimune, mas achados sorológicos de cirrose biliar primária (ou seja, anticorpos antimitocondriais positivos), podem evoluir rapidamente para cirrose, por isso mesmo os pacientes assintomáticos devem ser tratados. Esquemas de combinação de corticosteroide e um imunossupressor geralmente são preferidos. Pacientes com contraindicações à terapia com imunossupressores (por exemplo, citopenia, neoplasias ativas ou deficiência de tiopurina metiltransferase) são tratados com monoterapia com corticosteroide.[3] O ácido ursodesoxicólico sempre deve ser administrado em combinação com terapia imunossupressora em pacientes com síndrome de sobreposição.

Terapias alternativas

A budesonida oral, um corticosteroide sintético com alto metabolismo de primeira passagem no fígado, é recomendada em pacientes não cirróticos que passaram por efeitos colaterais intensos com prednisona/prednisolona (por exemplo, diabetes pouco controlado, osteoporose, psicose).[16] A maioria dos estudos é favorável e relata boa resposta ao tratamento.[19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] Embora a monoterapia com budesonida tenha demonstrado normalização das transaminases, respostas histológicas para o tratamento não foram bem estudadas até hoje; desse modo, é contraindicada em pacientes com cirrose. Budesonida em combinação com azatioprina também surgiu como uma terapia alternativa para hepatite autoimune, apesar de seus pacientes-alvo não estarem definidos claramente. Os candidatos mais apropriados para tratamento de combinação com budesonida associada a azatioprina provavelmente serão adultos não cirróticos com hepatite autoimune leve, e pacientes com condições que poderão ser exacerbadas com corticoterapia convencional, por exemplo, diabetes, obesidade, acne e osteopenia. Um estudo de pacientes pediátricos com hepatite autoimune comparou a combinação de prednisona e azatioprina versus budesonida e azatioprina e não encontrou diferenças estatisticamente significativas na resposta e nos efeitos colaterais. No entanto, observou-se uma tendência de que, embora o grupo que recebeu budesonida possa ter sofrido menos efeitos colaterais (ganho de peso), ela foi menos efetiva se comparada com o grupo que recebeu prednisona.[26]

Micofenolato e ciclosporina podem ser considerados imunossupressores alternativos à azatioprina para pacientes que são intolerantes à azatioprina.[27] O micofenolato inibe a síntese de novo dos nucleotídeos da guanina bloqueando a enzima inosina monofosfato desidrogenase, e isso tem ação seletiva na ativação do linfócito e na redução da proliferação de linfócitos T e B. Uma revisão sistemática

constatou que pacientes que foram intolerantes à azatioprina tiveram melhor resultado com micofenolato em comparação com pacientes que não responderam à terapia com azatioprina.[27] A ciclosporina é um peptídeo cíclico imunossupressor produzido pelo *Tolypocladium inflatum*, que inibe a função das células T por meio do gene IL-2.[28] Estudos demonstraram que a ciclosporina normaliza os níveis séricos de transaminase e melhora a histologia em pacientes com hepatite autoimune sem efeitos adversos significativos que requeiram o término da terapia.[29] [30] Entretanto, seu alto perfil de toxicidade pode limitar seu uso em virtude do aumento do risco de hipertensão, insuficiência renal, hiperlipidemia, hirsutismo, infecção oportunista e malignidade.

Terapia de manutenção

A terapia de manutenção deve ser continuada até a remissão, falha do tratamento, resposta incompleta ou toxicidade medicamentosa.[1] Os corticosteroides são usados isoladamente ou em combinação com um imunossupressor (por exemplo, azatioprina ou mercaptopurina). Os motivos para preferência são os mesmos para o tratamento inicial e dependem de comorbidades clínicas e intolerância ao medicamento. Possíveis complicações da terapia imunossupressora em longo prazo incluem oncogenicidade e teratogenicidade.

Pontos finais do tratamento

A remissão está associada ao desaparecimento dos sintomas, à melhora dos níveis de aminotransferase sérica, à normalização dos níveis de bilirrubina sérica e gamaglobulina e à normalização da histologia hepática ou com inflamação mínima, mas sem hepatite de interface.[1] A normalização dos índices antes do fim do tratamento confere uma redução do risco relativo de recidiva entre 3 e 11 vezes com 87% dos pacientes alcançando a remissão sustentada com valores normais antes da descontinuação do tratamento. Aproximadamente 65% dos pacientes entram em remissão dentro de 18 meses de terapia e 80% dentro de 3 anos, com uma duração média de tratamento para remissão de 22 meses.[1] Adultos raramente alcançam a remissão em menos de 12 meses e a probabilidade de remissão diminui após 2 anos.[1] A melhora histológica fica atrás da melhora clínica e laboratorial por 3 a 6 meses, o que é importante ao considerar biópsia hepática repetida.[3]

A recidiva ocorre em 20% a 100% dos pacientes que entram em remissão, dependendo dos achados histológicos antes da supressão do medicamento.[1] Pacientes com histologia normal têm uma frequência de 20% de recidiva, enquanto pacientes com hepatite portal no término do tratamento têm uma frequência de recidiva de 50% dentro de 6 meses.[1] Pacientes com evolução para cirrose durante o tratamento ou com hepatite de interface na supressão do medicamento comumente têm recidiva.[1]

A toxicidade medicamentosa requer descontinuação prematura ou alteração da terapia convencional em 13% dos pacientes.[1]

Prevenção de recidiva em longo prazo

A recidiva é comum após a supressão do medicamento. Adultos que tiveram recidiva ao menos duas vezes requerem tratamento em longo prazo com corticosteroide de baixa dose ou azatioprina para prevenir sintomas e manter os níveis de aminotransferase sérica 5 vezes abaixo do normal.[1] A prednisolona/prednisona de baixa dose geralmente é submetida a um esquema mensal de retirada gradual até que a dose mais baixa seja atingida com estabilidade clínica e bioquímica.[1]

Em pacientes tratados anteriormente com o esquema de combinação, a dose de prednisolona/prednisona primeiro é reduzida para a dose mais baixa eficaz na prevenção de instabilidade bioquímica.

Oitenta e sete por cento dos pacientes podem ser tratados com este esquema usando 10 mg/dia de corticosteroide ou menos.[1]

A estratégia com azatioprina por tempo indeterminado substitui a azatioprina pela prednisolona/prednisona após a indução da remissão. A dose de azatioprina é aumentada para 2 mg/kg/dia e a dose de prednisolona/prednisona é reduzida em 2.5 mg/mês até a supressão completa.[1] Oitenta e sete por cento dos pacientes adultos podem ser tratados pelo esquema de azatioprina por tempo indeterminado. A principal vantagem é evitar complicações relacionadas ao corticosteroide, principalmente em mulheres menopausadas.

Em casos complicados por citopenias, a azatioprina também pode ser reduzida e, em último caso, eliminada à medida que a dose de prednisolona/prednisona é aumentada para compensar a supressão. As principais vantagens do programa isolado de prednisolona/prednisona de baixa dose são evitar os riscos teóricos de oncogenicidade e teratogenicidade, além de evitar a supressão da medula óssea pela azatioprina.

Manejo da falha do tratamento

A falha do tratamento é definida como agravamento das características clínicas, laboratoriais e histológicas apesar da observância à terapia. Uma elevação dos valores de aminotransferase em pelo menos 67% geralmente é considerada um sinal de falha do tratamento, bem como o desenvolvimento de icterícia, ascite ou encefalopatia hepática. Ao menos 9% dos pacientes adultos e 5% a 15% das crianças seguem esse ciclo desfavorável com programas de tratamento padrão.

A resposta incompleta é definida como falha em alcançar remissão após 3 anos de terapia, com alguma ou nenhuma melhora nas características clínicas, laboratoriais e histológicas, mas sem agravamento da doença. Esse desfecho é observado em aproximadamente 13% dos pacientes.[1]

A abordagem padrão para manejo de falha do tratamento é com doses muito altas de prednisolona/prednisona ou combinação de prednisolona/prednisona com azatioprina por pelo menos 1 mês.[1] Em seguida, a dose de prednisolona/prednisona é reduzida em 10 mg e a dose de azatioprina em 50 mg após cada mês de melhora clínica e laboratorial, e a redução da dose é continuada até que os níveis de manutenção convencionais dos medicamentos sejam atingidos.

Terapias de resgate não padrão para hepatite autoimune podem incluir ciclosporina, tacrolimo, micofenolato e sirolimo. Entretanto, são necessários mais estudos antes que seu papel na terapia de hepatite autoimune possa ser estabelecido. Também há evidências limitadas para o uso de rituximabe e infliximabe como terapia de resgate.[31]

Doença hepática descompensada

A hepatite autoimune é responsável por 5% dos transplantes de fígado. Ainda é controverso se a terapia medicamentosa com corticosteroides afeta a história natural ou reduz a necessidade de transplante de fígado. Porém, geralmente observa-se que um experimento com corticosteroides na hepatite autoimune grave não deve atrasar o encaminhamento a um centro de transplante.[32] Em geral, o transplante de fígado em grande parte é bem-sucedido com taxa de sobrevida de 5 anos de 80% a 90% e boa qualidade de vida depois disso.[33]

Gestação

Como as possíveis complicações da terapia imunossupressora em longo prazo incluem teratogenicidade, a monoterapia com prednisolona/prednisona é recomendada como tratamento de primeira escolha em gestantes.[1]

Azatioprina e mercaptopurina demonstraram ser relativamente seguras em uma revisão retrospectiva de gestantes com doença inflamatória intestinal.[34] As diretrizes dos EUA recomendam que, quando possível, a azatioprina seja descontinuada na gestação;[1] As recomendações europeias afirmam que gestantes que já recebem azatioprina podem continuar usando-a.[35]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo (resumo)		
doença não grave: assintomática sem fibrose, mínima ou nenhuma inflamação		
	1a	observação e monitoramento apenas
doença não grave: sintomática, hepatite de interface ou índices hepáticos anormais		
	1a	observação e monitoramento
■ tratamento esperado <6 meses ou contra-indicação de imunossupressores	adjunto	monoterapia com corticosteroide
■ tratamento esperado >6 meses sem contra-indicação de imunossupressores	adjunto	combinação de corticosteroide e terapia com imunossupressores
doença grave		
■ tratamento esperado <6 meses ou contra-indicação de imunossupressores	1a	monoterapia com corticosteroide
■ tratamento esperado >6 meses sem contra-indicação de imunossupressores	1a	combinação de corticosteroide e terapia com imunossupressores
Síndrome de sobreposição de cirrose biliar primária por hepatite autoimune		

Agudo (resumo)		
	1a	combinação de corticosteroide e imunossuppressores ou monoterapia com corticosteroide
	mais	ácido ursodesoxicólico
Em curso (resumo)		
resposta inadequada à terapia inicial ou recidiva única: sem descompensação hepática		
■ nenhuma contraindicação para imunossuppressores	1a	combinação de corticosteroide e terapia com imunossuppressores
■ contraindicação para imunossuppressores	1a	monoterapia com corticosteroide em altas doses
múltiplas recidivas prévias: sem descompensação hepática		
■ nenhuma contraindicação para imunossuppressores	1a	manutenção da monoterapia com imunossuppressores
	2a	combinação de corticosteroide e terapia com imunossuppressores
■ contraindicação para imunossuppressores	1a	monoterapia com corticosteroide
doença hepática descompensada		
	1a	avaliação de transplante de fígado
	mais	monoterapia com corticosteroide em altas doses

Opções de tratamento

Agudo

doença não grave: assintomática
sem fibrose, mínima ou nenhuma
inflamação

1a

observação e monitoramento apenas

- » Pacientes assintomáticos e aqueles apenas com inflamação portal sem fibrose na histologia são acompanhados sem receber tratamento, mas devem ser monitorados cuidadosamente quanto à evidência de evolução da doença.[1]
- » Os pacientes são descritos como tendo doença grave se apresentarem alguma das seguintes características: níveis de aminotransferase sérica maiores que 10 vezes o limite superior do normal; níveis de aminotransferase sérica 5 vezes o limite superior do normal com nível de gamaglobulina sérica ao menos duas vezes o limite superior do normal; necrose em ponte ou necrose multi-acinar na histologia hepática.[1]

doença não grave: sintomática,
hepatite de interface ou índices
hepáticos anormais

doença não grave: sintomática,
hepatite de interface ou índices
hepáticos anormais

1a

observação e monitoramento

- » Os pacientes são descritos como tendo doença grave se apresentarem alguma das seguintes características: níveis de aminotransferase sérica maiores que 10 vezes o limite superior do normal; níveis de aminotransferase sérica 5 vezes o limite superior do normal com nível de gamaglobulina sérica ao menos duas vezes o limite superior do normal; necrose em ponte ou necrose multi-acinar na histologia hepática.[1]
- » Em pacientes que não demonstram os critérios para doença grave, o tratamento deve ser individualizado e a decisão de tratar ou monitorar é baseada na presença dos sintomas (fadiga, artralgia, icterícia); níveis de aminotransferase sérica, gamaglobulinas ou ambas; e na presença de hepatite de interface na histologia hepática.[1]

■ tratamento esperado <6
meses ou contra indicação
de imunossupressores

adjunto

monoterapia com corticosteroide

Opções primárias

- » **prednisolona:** 40-60 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 20 mg/dia

Agudo

OU

» **prednisona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 20 mg/dia

Opções secundárias

» **budesonida**: 9 mg por via oral uma vez ao dia

» A monoterapia com corticosteroide é adequada em pacientes que se submeteram a um teste curto da terapia (<6 meses) ou quando os imunossuppressores são contraindicados. Esquemas de monoterapia são relativamente contraindicados em mulheres menopausadas e em pacientes com osteoporose, diabetes, glaucoma, catarata, hipertensão, depressão maior e labilidade emocional.

» A prednisolona é um metabólito ativo da prednisona. A cirrose avançada pode prejudicar significativamente a conversão da prednisona em prednisolona, mas esse comprometimento geralmente é insuficiente para alterar a resposta ao tratamento.

» A budesonida é recomendada como opção alternativa à prednisona/prednisolona em pacientes não cirróticos que tiveram efeitos colaterais intensos com prednisona/prednisolona (por exemplo, diabetes pouco controlado, osteoporose, psicose).^[16]

■ **tratamento esperado >6 meses sem contraindicação de imunossuppressores**

adjunto

combinação de corticosteroide e terapia com imunossuppressores

Opções primárias

» **prednisolona**: 30 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 10 mg/dia

-ou-

» **prednisona**: 30 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 10 mg/dia

--E--

» **azatioprina**: 50 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **mercaptopurina**: 25-100 mg/dia por via oral

Opções secundárias

» **budesonida**: 9 mg por via oral uma vez ao dia

Agudo

--E--

» **azatioprina**: 50-200 mg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

-ou-

» **mercaptopurina**: 25-100 mg/dia por via oral

OU

» **prednisolona**: 30 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 10 mg/dia

-ou-

» **prednisona**: 30 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 10 mg/dia

--E--

» **micofenolato de mofetila**: 2 g/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

-ou-

» **ciclosporina**: 2-4 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

» A combinação de corticosteroide associado a imunossuppressores é adequada para pacientes que serão tratados continuamente por mais de 6 meses por conta do efeito poupador de corticosteroide do imunossupressor. Esta combinação também é indicada para aqueles que apresentam aumento do risco de complicações relacionadas ao corticosteroide, incluindo mulheres menopausadas e pacientes com osteoporose, diabetes, glaucoma, catarata, hipertensão arterial, depressão maior e labilidade emocional.

» Os imunossuppressores são relativamente contraindicados em pacientes com citopenia, e em pacientes com neoplasia ativa ou deficiência de tiopurina metiltransferase (TPMT).[1] As diretrizes dos EUA recomendam que, quando possível, a azatioprina seja descontinuada na gestação.[1] As recomendações europeias afirmam que gestantes que já recebem azatioprina podem continuar usando-a.[35] Os efeitos adversos da azatioprina incluem hepatite colestática, doença veno-oclusiva, pancreatite, náuseas, vômitos e supressão da medula óssea.

» A azatioprina é um pró-fármaco da mercaptopurina. Entretanto, alguns pacientes que não toleram a azatioprina parecem conseguir tolerar a mercaptopurina sem efeitos adversos.[3]

» A prednisolona é um metabólito ativo da prednisona. A cirrose avançada pode prejudicar

Agudo

significativamente a conversão da prednisona em prednisolona, mas esse comprometimento geralmente é insuficiente para alterar a resposta ao tratamento ou justificar a administração preferencial de prednisolona.

» A British Society of Gastroenterology recomenda usar a prednisona/prednisolona associada a azatioprina como opção de tratamento inicial, pois considera-se que ela resulte em menos efeitos colaterais e melhor eficácia em comparação à monoterapia com corticosteroide.[16]

» A budesonida oral é recomendada como opção alternativa à prednisona/prednisolona em pacientes não cirróticos que tiveram efeitos colaterais intensos com prednisona/prednisolona (por exemplo, diabetes pouco controlado, osteoporose, psicose).[16] Sua combinação com azatioprina surgiu como uma terapia alternativa para hepatite autoimune, apesar de seus pacientes-alvo não estarem definidos claramente. Os candidatos mais apropriados para tratamento de combinação com budesonida associada a azatioprina provavelmente serão adultos não cirróticos com hepatite autoimune leve, e pacientes com condições que poderão ser exacerbadas com corticoterapia convencional, por exemplo, diabetes, obesidade, acne e osteopenia.

» Um estudo de pacientes pediátricos com hepatite autoimune comparou a combinação de prednisona e azatioprina versus budesonida e azatioprina e não encontrou diferenças estatisticamente significativas na resposta e nos efeitos colaterais. No entanto, observou-se uma tendência de que, embora o grupo que recebeu budesonida possa ter sofrido menos efeitos colaterais (ganho de peso), ela foi menos efetiva se comparada com o grupo que recebeu prednisona.[26]

» Micofenolato e ciclosporina podem ser considerados imunossuppressores alternativos à azatioprina para pacientes que são intolerantes à azatioprina. Uma revisão sistemática constatou que pacientes que foram intolerantes à azatioprina tiveram melhor resultado com micofenolato em comparação com pacientes que não responderam à terapia com azatioprina.[27] Estudos demonstraram que a ciclosporina normaliza os níveis séricos de transaminase e melhora a histologia em pacientes com hepatite autoimune sem efeitos adversos significativos que requeiram o término da terapia.[29] [30] Entretanto, seu alto perfil de

Agudo

toxicidade pode limitar seu uso em virtude do aumento do risco de hipertensão, insuficiência renal, hiperlipidemia, hirsutismo, infecção oportunista e malignidade.

doença grave

- tratamento esperado <6 meses ou contra-indicação de imunossupressores

1a

monoterapia com corticosteroide

Opções primárias

» **prednisolona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 20 mg/dia

OU

» **prednisona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 20 mg/dia

Opções secundárias

» **budesonida**: 9 mg por via oral uma vez ao dia

» O tratamento é indicado em pacientes com a forma mais grave da doença (níveis de aminotransferase maiores que 10 vezes o limite superior do normal; ou 5 vezes o limite superior do normal com nível de gamaglobulina sérica ao menos duas vezes o limite superior do normal; ou necrose em ponte ou necrose multiacinar na histologia hepática).[1]

» Os esquemas de tratamento com monoterapia são adequados em pacientes com duração mais curta da terapia (<6 meses), em pacientes gestantes e com malignidade ativa ou com deficiência de tiopurina metiltransferase e são relativamente contra-indicados em mulheres menopausadas e em pacientes com osteoporose, diabetes, glaucoma, catarata, hipertensão arterial, depressão maior e labilidade emocional.

» A prednisolona é um metabólito ativo da prednisona. A cirrose avançada pode prejudicar significativamente a conversão da prednisona em prednisolona, mas esse comprometimento geralmente é insuficiente para alterar a resposta ao tratamento.

» A budesonida é recomendada como opção alternativa à prednisona/prednisolona em pacientes não cirróticos que tiveram efeitos colaterais intensos com prednisona/prednisolona

Agudo

- tratamento esperado >6 meses sem contraindicação de imunossuppressores

1a

(por exemplo, diabetes pouco controlado, osteoporose, psicose).[16]

combinação de corticosteroide e terapia com imunossuppressores

Opções primárias

» prednisolona: 30 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 10 mg/dia

-ou-

» prednisona: 30 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 10 mg/dia

--E--

» azatioprina: 50 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» mercaptopurina: 25-100 mg/dia por via oral

Opções secundárias

» budesonida: 9 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» azatioprina: 50 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» mercaptopurina: 25-100 mg/dia por via oral

OU

» prednisolona: 30 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 10 mg/dia

-ou-

» prednisona: 30 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 10 mg/dia

--E--

» micofenolato de mofetila: 2 g/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

-ou-

» ciclosporina: 2-4 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

» A combinação de corticosteroide associado a imunossuppressores é adequada para pacientes que serão tratados continuamente por mais de 6 meses por conta do efeito poupador de corticosteroide do imunossupressor. Esta combinação também é recomendada para aqueles que apresentam risco de complicações relacionadas ao corticosteroide, incluindo mulheres menopausadas e pacientes com osteoporose, diabetes, glaucoma, catarata,

Agudo

hipertensão arterial, depressão maior e labilidade emocional.

» Os imunossuppressores são relativamente contraindicados em pacientes com citopenia, e em pacientes com neoplasia ativa ou deficiência de tiopurina metiltransferase (TPMT).[1] As diretrizes dos EUA recomendam que, quando possível, a azatioprina seja descontinuada na gestação.[1] As recomendações europeias afirmam que gestantes que já recebem azatioprina podem continuar usando-a.[35] Os efeitos adversos da azatioprina incluem hepatite colestática, doença veno-oclusiva, pancreatite, náuseas, vômitos e supressão da medula óssea.

» A azatioprina é um pró-fármaco da mercaptopurina. Entretanto, alguns pacientes que não toleram a azatioprina parecem conseguir tolerar a mercaptopurina sem efeitos adversos.[3]

» A prednisolona é um metabólito ativo da prednisona. A cirrose avançada pode prejudicar significativamente a conversão da prednisona em prednisolona, mas esse comprometimento geralmente é insuficiente para alterar a resposta ao tratamento ou justificar a administração preferencial de prednisolona.

» A British Society of Gastroenterology recomenda usar a prednisona/prednisolona associada a azatioprina como opção de tratamento inicial, pois considera-se que ela resulte em menos efeitos colaterais e melhor eficácia em comparação à monoterapia com corticosteroide.[16]

» A budesonida oral é recomendada como opção alternativa à prednisona/prednisolona em pacientes não cirróticos que tiveram efeitos colaterais intensos com prednisona/prednisolona (por exemplo, diabetes pouco controlado, osteoporose, psicose).[16] Sua combinação com azatioprina surgiu como uma terapia alternativa para hepatite autoimune, apesar de seus pacientes-alvo não estarem definidos claramente. Os candidatos mais apropriados para tratamento de combinação com budesonida associada a azatioprina provavelmente serão adultos não cirróticos com hepatite autoimune leve, e pacientes com condições que poderão ser exacerbadas com corticoterapia convencional, por exemplo, diabetes, obesidade, acne e osteopenia.

» Um estudo de pacientes pediátricos com hepatite autoimune comparou a combinação

Agudo

de prednisona e azatioprina versus budesonida e azatioprina e não encontrou diferenças estatisticamente significativas na resposta e nos efeitos colaterais. No entanto, observou-se uma tendência de que, embora o grupo que recebeu budesonida possa ter sofrido menos efeitos colaterais (ganho de peso), ela foi menos efetiva se comparada com o grupo que recebeu prednisona.[26]

» Micofenolato e ciclosporina podem ser considerados imunossuppressores alternativos à azatioprina para pacientes que são intolerantes à azatioprina. Uma revisão sistemática constatou que pacientes que foram intolerantes à azatioprina tiveram melhor resultado com micofenolato em comparação com pacientes que não responderam à terapia com azatioprina.[27] Estudos demonstraram que a ciclosporina normaliza os níveis séricos de transaminase e melhora a histologia em pacientes com hepatite autoimune sem efeitos adversos significativos que requeiram o término da terapia.[29] [30] Entretanto, seu alto perfil de toxicidade pode limitar seu uso em virtude do aumento do risco de hipertensão, insuficiência renal, hiperlipidemia, hirsutismo, infecção oportunista e malignidade.

Síndrome de sobreposição de cirrose biliar primária por hepatite autoimune

1a combinação de corticosteroide e imunossuppressores ou monoterapia com corticosteroide

Opções primárias

» prednisolona: 30 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 10 mg/dia

-ou-

» prednisona: 30 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 10 mg/dia

--E--

» azatioprina: 50 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» mercaptopurina: 25-100 mg/dia por via oral

Opções secundárias

» prednisolona: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 20 mg/dia

Agudo

OU

» **prednisona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas para 20 mg/dia

» Pacientes com características histológicas de hepatite autoimune, mas achados sorológicos de cirrose biliar primária (ou seja, anticorpos antimitocondriais positivos), podem evoluir rapidamente para cirrose, por isso mesmo os pacientes assintomáticos devem ser tratados.

» Esquemas de combinação de corticosteroide e um imunossupressor geralmente são preferidos. Pacientes com contraindicações à terapia com imunossupressores (por exemplo, citopenia, neoplasias ativas ou deficiência de tiopurina metiltransferase) são tratados com monoterapia com corticosteroide.[3]

mais

ácido ursodesoxicólico

Opções primárias

» **ácido ursodesoxicólico**: 13-15 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

» Sempre deve ser administrado em combinação com terapia imunossupressora em pacientes com síndrome de sobreposição.

Em curso

resposta inadequada à terapia inicial ou recidiva única: sem descompensação hepática

■ nenhuma contraindicação para imunossupressores

1a

combinação de corticosteroide e terapia com imunossupressores

Opções primárias

» **prednisolona**: 30 mg por via oral uma vez ao dia por pelo menos 1 mês e até obter resposta positiva, em seguida reduzir a dose em 10 mg/dose a cada mês se houver melhora

-ou-

» **prednisona**: 30 mg por via oral uma vez ao dia por pelo menos 1 mês e até obter resposta positiva, em seguida reduzir a dose em 10 mg/dose a cada mês se houver melhora

--E--

Em curso

» **azatioprina**: 150-200 mg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas por pelo menos 1 mês e até obter resposta positiva, reduzir em incrementos de 50 mg a cada mês de acordo com a resposta

-ou-

» **mercaptopurina**: 50-100 mg por via oral uma vez ao dia por pelo menos 1 mês e até obter resposta positiva, reduzir em incrementos de 25 mg a cada mês de acordo com a resposta

» A falha do tratamento é definida como agravamento das características clínicas, laboratoriais e histológicas apesar da adesão à terapia padrão. Aproximadamente 10% dos pacientes seguem esse ciclo desfavorável. Uma elevação dos valores de aminotransferase em pelo menos 67% geralmente é considerada um sinal de falha do tratamento, bem como o desenvolvimento de icterícia, ascite ou encefalopatia hepática. É tratada com monoterapia com corticosteroide em altas doses (60 mg diariamente) ou combinação de corticosteroide associado a imunossuppressores por ao menos 1 mês e até que uma resposta positiva seja obtida.

» A terapia combinada não é recomendada para pacientes com doença hepática descompensada; a monoterapia com corticosteroide em altas doses deve ser considerada nesses pacientes.

» O tratamento de escolha em pacientes que apresentam risco de efeitos adversos de corticosteroide (em mulheres menopausadas e em pacientes com osteoporose, diabetes, glaucoma, catarata, hipertensão, depressão maior e labilidade emocional).

» Os imunossuppressores são relativamente contraindicados em pacientes com citopenia, e em pacientes com neoplasia ativa ou deficiência de tiopurina metiltransferase (TPMT).[1] As diretrizes dos EUA recomendam que, quando possível, a azatioprina seja descontinuada na gestação:[1] As recomendações europeias afirmam que gestantes que já recebem azatioprina podem continuar usando-a.[35] Os efeitos adversos da azatioprina incluem hepatite colestática, doença veno-oclusiva, pancreatite, náuseas, vômitos e supressão da medula óssea.

■ **contraindicação para imunossuppressores**

1a

monoterapia com corticosteroide em altas doses

Opções primárias

Em curso

» **prednisolona**: 60 mg por via oral uma vez ao dia por pelo menos 1 mês e até obter resposta positiva, em seguida reduzir a dose em 10 mg/dose a cada mês se houver melhora

OU

» **prednisona**: 60 mg por via oral uma vez ao dia por pelo menos 1 mês e até obter resposta positiva, em seguida reduzir a dose em 10 mg/dose a cada mês se houver melhora

» A resposta incompleta é definida como falha em alcançar remissão após 3 anos de terapia, com alguma ou nenhuma melhora nas características clínicas, laboratoriais e histológicas, mas sem agravamento da doença. Esse desfecho é observado em aproximadamente 13% dos pacientes.[1]

» A falha do tratamento é definida como agravamento das características clínicas, laboratoriais e histológicas apesar da adesão à terapia padrão. Aproximadamente 10% dos pacientes seguem esse ciclo desfavorável. Uma elevação dos valores de aminotransferase em pelo menos 67% geralmente é considerada um sinal de falha do tratamento, bem como o desenvolvimento de icterícia, ascite ou encefalopatia hepática. É tratada com monoterapia com corticosteroide em altas doses (60 mg diariamente) ou a combinação de corticosteroide e terapia com imunossuppressores por pelo menos 1 mês e até que uma resposta positiva seja obtida. No entanto, a terapia combinada não é recomendada na descompensação hepática.

múltiplas recidivas prévias: sem descompensação hepática

- **nenhuma contraindicação para imunossuppressores**

1a

manutenção da monoterapia com imunossuppressores

Opções primárias

» **azatioprina**: 50-200 mg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

OU

» **mercaptopurina**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

Em curso

» Adultos que tiveram recidiva ao menos duas vezes requerem tratamento em longo prazo. A estratégia com azatioprina por tempo indeterminado substitui a azatioprina pela prednisolona/prednisona após a indução da remissão. A dose de azatioprina é aumentada para 2 mg/kg/dia e a dose de prednisolona/prednisona é reduzida em 2.5 mg a cada mês até a supressão completa.[1] Oitenta e sete por cento dos pacientes adultos podem ser tratados pelo esquema de azatioprina por tempo indeterminado. A principal vantagem é evitar complicações relacionadas ao corticosteroide, principalmente em mulheres menopausadas.

» Os imunossupressores são relativamente contraindicados em pacientes com citopenia, e em pacientes com neoplasia ativa ou deficiência de tiopurina metiltransferase (TPMT).[1] Em pacientes com doença hepática descompensada, indica-se a monoterapia com corticosteroide em altas doses.

» As diretrizes dos EUA recomendam que, quando possível, a azatioprina seja descontinuada na gestação:[1] As recomendações europeias afirmam que gestantes que já recebem azatioprina podem continuar usando-a.[35] Os efeitos adversos da azatioprina incluem hepatite colestática, doença veno-oclusiva, pancreatite, náuseas, vômitos e supressão da medula óssea.

2a combinação de corticosteroide e terapia com imunossupressores

Opções primárias

» **prednisolona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **prednisona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **azatioprina**: 50-150 mg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

-ou-

» **mercaptopurina**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

» Adultos que tiveram recidiva ao menos duas vezes requerem tratamento em longo prazo.

» O corticosteroide de baixa dose geralmente é reduzido em 2.5 mg de prednisolona/prednisona por mês até que a dose mais baixa seja atingida com estabilidade clínica e bioquímica.[1]

Em curso

■ **contraindicação para imunossuppressores**

1a

» O esquema de combinação reduz os efeitos adversos dos corticosteroides.

» Os imunossuppressores são relativamente contraindicados em pacientes com citopenia, e em pacientes com neoplasia ativa ou deficiência de tiopurina metiltransferase (TPMT).[1] Em pacientes com doença hepática descompensada, indica-se a terapia com corticosteroide em altas doses.

» As diretrizes dos EUA recomendam que, quando possível, a azatioprina seja descontinuada na gestação:[1] As recomendações europeias afirmam que gestantes que já recebem azatioprina podem continuar usando-a.[35]

» A azatioprina é usada com mais frequência que a mercaptopurina, que é seu metabólito ativo. Não há combinação preferida.

» Os efeitos adversos da azatioprina incluem hepatite colestática, doença veno-oclusiva, pancreatite, náuseas, vômitos e supressão da medula óssea.

monoterapia com corticosteroide**Opções primárias**

» **prednisolona**: 5-15 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **prednisona**: 5-15 mg por via oral uma vez ao dia

» Adultos que tiveram recidiva ao menos duas vezes requerem tratamento em longo prazo.

» A monoterapia com corticosteroide é indicada em pacientes com citopenia, e em pacientes com neoplasia ativa ou deficiência de tiopurina metiltransferase (TPMT).

» As principais vantagens do esquema de monoterapia de prednisolona/prednisona em baixas doses são evitar os riscos teóricos de oncogenicidade e teratogenicidade em adultos férteis e evitar a supressão da medula óssea por agentes imunossuppressores.

» Os pacientes devem ser monitorados quanto a efeitos adversos e a possíveis complicações da corticoterapia por monitoramento da pressão arterial (PA), exame de sangue de rotina e exames oftalmológicos para catarata e

Em curso

glaucoma; densitometria mineral óssea anual da coluna lombar e do quadril geralmente também é recomendada.

» O mesmo medicamento usado para tratamento inicial é continuado no tratamento de manutenção.

doença hepática descompensada

1a avaliação de transplante de fígado

» Indicada em pacientes que pioram durante ou após o tratamento com corticosteroide e em pacientes que são refratários ou intolerantes ao tratamento padrão e nos quais a doença hepática de estágio terminal se desenvolve.

mais monoterapia com corticosteroide em altas doses**Opções primárias**

» **prednisolona**: 60 mg por via oral uma vez ao dia por 1 mês, em seguida reduzir a dose em 10 mg/dose a cada mês se houver melhora

OU

» **prednisona**: 60 mg por via oral uma vez ao dia por 1 mês, em seguida reduzir a dose em 10 mg/dose a cada mês se houver melhora

» A terapia combinada não é recomendada para pacientes com doença hepática descompensada, nos quais a monoterapia com corticosteroide em altas doses é aconselhada antes da avaliação para transplante.

Novidades

Sirolimo

O sirolimo (também conhecido como rapamicina) inibe o alvo mTOR de mamífero e tem sido estudado no tratamento da hepatite autoimune com algum sucesso. Porém, pesquisas adicionais são necessárias antes que esse medicamento possa ser incorporado no algoritmo de tratamento recomendado.[27] [31]

Rituximabe

O rituximabe é um anticorpo monoclonal contra CD20 e tem sido estudado no tratamento da hepatite autoimune com algum sucesso. Porém, pesquisas adicionais são necessárias antes que esse medicamento possa ser incorporado no algoritmo de tratamento recomendado.[27] [31]

Infliximabe

Infliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico recombinante contra fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, tem sido usado como terapia de resgate na hepatite autoimune refratária. Um pequeno estudo piloto de coorte envolvendo 11 pacientes demonstrou resultados promissores.[36] No estudo, o infliximabe melhorou significativamente níveis de transaminases séricas e de IgG (8 de 11 pacientes apresentaram normalização de AST/ALT). Cinco pacientes passaram por exame subsequente de tecido hepático e tiveram uma redução no Índice de Atividade Hepática (IAH) modificado. Um paciente não demonstrou melhora com o tratamento e 3 interromperam o tratamento em decorrência de remissão. Entretanto, efeitos colaterais ocorreram em 7 dos 11 pacientes (a maioria infecções), e 3 pacientes apresentaram complicações que levaram à interrupção do tratamento.

Deflazacorte

O deflazacorte é outro corticosteroide alternativo com menos efeitos adversos que os glicocorticoides convencionais. Esse agente tem sido estudado em 15 pacientes que foram previamente tratados com prednisona com ou sem azatioprina até que a remissão bioquímica fosse obtida. O uso do deflazacorte mostrou sustentar a remissão durante 2 anos de acompanhamento.[37] Mais estudos são necessários antes que o deflazacorte possa ser recomendado como um agente para tratamento.

Tacrolimo

O tacrolimo é um macrolídeo lactona com atividade imunossupressora mais forte que a ciclosporina. Vários estudos-piloto têm mostrado melhora da inflamação e dos níveis de aminotransferase e bilirrubina; porém, mais ensaios são necessários para avaliar sua função na terapia contra hepatite autoimune.[38] Alguns autores recomendam seu uso como terapia de resgate para pacientes com falha do tratamento por haver poucas terapias alternativas disponíveis.[27]

Ciclofosfamida

A indução da remissão da hepatite autoimune com combinação de ciclofosfamida e corticosteroide tem sido relatada em uma série de casos.[39] Entretanto, a ciclofosfamida tem efeitos adversos hematológicos que devem ser considerados. Como os dados são de quantidade e de qualidade limitadas, a ciclofosfamida não pode ser recomendada neste momento.

Ácido ursodesoxicólico (AUDC)

Um ácido biliar hidrofílico com capacidades imunomodulatórias que altera a expressão do antígeno leucocitário humano (HLA) de classe I nas superfícies celulares para suprimir a produção de imunoglobulina. Ensaios não controlados têm demonstrado redução nas anormalidades histológicas na hepatite autoimune, mas sua função na terapia para hepatite autoimune ainda não está clara.[40] Um estudo do Japão mostrou que o AUDC é eficaz em somente alguns pacientes. Pacientes que usam monoterapia com AUDC levaram mais tempo para atingir a remissão. Dessa forma, os autores não recomendaram o uso

em pacientes com atividade inflamatória de alto grau ou função hepática residual deficiente.[41] Diretrizes dos EUA sugeriram que o AUDC pode ser útil em pacientes com colangite esclerosante autoimune concomitante.[42]

Outros medicamentos

Estão surgindo farmacoterapias que interrompem locais críticos na via patogênica da hepatite autoimune ou fortalecem mecanismos protetores homeostáticos naturais. Elas incluem abatacepte (que prejudica a ativação dos linfócitos T auxiliares CD4+), anticorpos contra CD3, criação de moléculas glicolípídicas que aumentam os efeitos imunossupressores de células NKT, agentes antifibróticos e antiapoptóticos (por exemplo, inibidores de caspase).[31]

Recomendações

Monitoramento

A evolução geralmente é monitorada pelos níveis de aminotransferases séricas, bilirrubina, tempo de protrombina, albumina e globulinas (total ou gamaglobulina) medidos mensalmente. O monitoramento deve ser contínuo ao alcançar a remissão, para detectar possível recidiva.

Os pacientes devem ser monitorados quanto a possíveis complicações da terapia com corticosteroide e azatioprina. Hemograma completo para monitoramento da leucopenia e trombocitopenia, níveis de glicose e testes da função renal devem ser realizados mensalmente durante o tratamento.

Exames oftalmológicos para catarata e glaucoma, e densitometria mineral óssea anual da coluna lombar e do quadril geralmente são recomendados em pacientes com corticoterapia de alta dose e/ou em longo prazo.

A biópsia hepática deve ser repetida 1 ano após a normalização dos níveis de aminotransferases para verificar a remissão histológica.

O rastreamento para carcinoma hepatocelular pode incluir exame de ultrassonografia e alfafetoproteína.

Instruções ao paciente

A hepatite autoimune é um distúrbio crônico e muitas vezes recorrente. Os pacientes podem ser orientados sobre efeitos adversos indesejados do tratamento como ganho de peso, acne, glicemia elevada, pressão arterial (PA) alta, perda óssea, problemas gástricos, perturbação do sono e do humor, aumento do risco de infecções, problemas oftalmológicos e baixa contagem leucocitária. Eles devem ser informados sobre a importância da concordância com o tratamento e o monitoramento regular.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
osteoporose decorrente de corticoterapia	longo prazo	alta
<p>Probabilidade maior se o tratamento for mais longo e/ou as doses mais altas. Os pacientes devem ser monitorados para prevenção por densitometria mineral óssea da coluna lombar e do quadril.</p> <p>Recomenda-se cálcio (1000-1500 mg/dia) e suplementação com vitamina D (400-800 unidades internacionais/dia). Bifosfonatos também podem ser usados.</p>		
diabetes mellitus decorrente de corticoterapia	longo prazo	média
<p>Os níveis de glicose devem ser monitorados. O diabetes é raro em pacientes com tolerância normal à glicose antes do tratamento; mais frequente em pacientes com intolerância à glicose.</p> <p>Um esquema de terapia alternativa com azatioprina deve ser testado se possível. Corticosteroides devem ser mantidos na menor dose possível. Diabetes tratado adequadamente.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hipertensão decorrente de corticoterapia	longo prazo	média
A pressão arterial (PA) deve ser monitorada regularmente e tratada adequadamente.		
obesidade troncular decorrente de corticoterapia	longo prazo	média
Depende da dose e da duração do tratamento. A dose deve ser ajustada se possível. Orientação para realizar exercícios regulares.		
deficiência de crescimento (crianças) decorrente de corticoterapia	longo prazo	média
Mais pronunciada com dosagem diária. Corticosteroides substituídos por imunossuppressores se possível ou tentativa de esquema de dias alternados.		
catarata decorrente de corticoterapia	longo prazo	baixa
Recomenda-se exames oftalmológicos regulares durante o tratamento (uma vez ao ano). Tratada adequadamente.		
malignidade (extra-hepática) decorrente de terapia com azatioprina	longo prazo	baixa
Efeito adverso raro da terapia com azatioprina. Monitorada conforme o caso.		
carcinoma hepatocelular decorrente da evolução da hepatite autoimune	longo prazo	baixa
Raro em pacientes que não têm infecção por hepatite B e/ou C associada e relacionado principalmente à presença de cirrose.[6] Os pacientes devem ser examinados por ultrassonografia hepática a cada 6 meses.[1]		
doença hepática de estágio terminal decorrente da evolução da hepatite autoimune	longo prazo	baixa
As complicações são tratadas e o paciente é considerado para transplante.		
defeitos estéticos (acne, arredondamento facial, formação de corcunda dorsal) decorrente de corticoterapia	variável	alta
Depende da dose e da duração do tratamento. A dose deve ser ajustada se possível. Tratar sintomaticamente.		
depressão/psicose decorrente de corticoterapia	variável	média
Efeito adverso raro associado ao uso de corticosteroide. Monitorada conforme o caso.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
eventos gastrointestinais (gastrite, úlcera, sangramento gastrointestinal) decorrente de corticoterapia	variável	média
Ocorre com mais frequência quando corticosteroide são combinados com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais. A prednisolona deve ser ingerida com alimentos para minimizar o risco. A terapia preventiva apropriada deve ser fornecida quando necessário (por exemplo, inibidores da bomba de prótons).		
infecções decorrentes de terapia com imunossupressores	variável	média
O risco de infecção é aumentado devido à terapia imunossupressora. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a possíveis infecções e tratados quando elas ocorrem.		
supressão da medula óssea decorrente de terapia com azatioprina	variável	média
Efeito adverso raro da terapia com azatioprina. Monitoramento regular dos leucócitos e eritrócitos necessário.		
hepatite colestática decorrente de terapia com azatioprina	variável	baixa
Efeito adverso raro da terapia com azatioprina. Monitorada conforme o caso.		
pancreatite decorrente de terapia com azatioprina	variável	baixa
Efeito adverso raro da terapia com azatioprina. Monitorada conforme o caso.		
doença veno-oclusiva decorrente de terapia com azatioprina	variável	baixa
Efeito adverso raro da terapia com azatioprina. Monitorada conforme o caso.		
erupção cutânea decorrente de terapia com azatioprina	variável	baixa
Efeito adverso raro da terapia com azatioprina. Monitorada conforme o caso.		
teratogenicidade decorrente de terapia com azatioprina	variável	baixa
Gestantes ou mulheres tentando engravidar devem ser alertadas sobre o risco ao bebê. Monitorada conforme o caso.		

Prognóstico

Tratamento padrão

A história natural de hepatite autoimune revela que a doença não tratada tem um prognóstico desfavorável com taxa de sobrevivência de 5 anos de 50% e taxa de sobrevivência de 10 anos de 10%.^[21] A terapia imunossupressora melhora consideravelmente a sobrevivência. Uma tentativa de tratamento imunossupressor controlada por placebo forneceu evidência de suporte para o tratamento da hepatite autoimune, caracterizada por elevações de enzimas hepáticas e imunoglobulinas ou evidência histológica de hepatite de interface ou atividade necroinflamatória.^[43]

A hepatite autoimune não deve ser tratada quando os riscos superam claramente os benefícios, ou em pacientes descompensados com doença hepática que aguardam transplante de fígado, bem como em pacientes com cirrose crônica na ausência de um componente inflamatório.^[21]

Aproximadamente 65% dos pacientes entram em remissão dentro de 18 meses de terapia e 80% dentro de 3 anos, com uma duração média de tratamento para remissão de 22 meses.^{[1] [6]} Adultos raramente alcançam a remissão em menos de 12 meses e a probabilidade de remissão diminui após 2 anos. Assim que a doença está em remissão, a terapia de manutenção com azatioprina isoladamente é bem-sucedida em aproximadamente 80% dos pacientes.^{[1] [6]}

A recidiva ocorre em 20% a 100% dos pacientes que entram em remissão, dependendo dos achados histológicos antes da supressão do medicamento.^{[1] [6]} Pacientes com histologia normal têm uma frequência de 20% de recidiva, enquanto pacientes com hepatite portal no término do tratamento têm uma frequência de recidiva de 50% dentro de 6 meses.^{[1] [6]} Pacientes com evolução para cirrose durante o tratamento ou com hepatite de interface na supressão do medicamento comumente têm recidiva.^{[1] [6]}

Pacientes com recidiva têm maior frequência de evolução para cirrose (40% vs. 18%), desenvolvimento de varizes esofágicas (25% vs. 15%) e morte decorrente de insuficiência hepática (15% vs. 4%) que pacientes que sustentam a remissão após a supressão do medicamento.

Ao menos 9% dos pacientes adultos e 5% a 15% das crianças são resistentes à terapia com programas de tratamento padrão.^{[1] [6]}

Resposta incompleta é observada em aproximadamente 13% dos pacientes.^{[1] [6]}

A toxicidade medicamentosa requer descontinuação prematura ou alteração da terapia convencional em aproximadamente 13% dos pacientes.^{[1] [6]}

Considera-se que taxas de sobrevivência de dez anos (com pontos finais sendo morte ou transplante) entre pacientes tratados excedam 90%.^{[1] [6]} A taxa de sobrevivência de 20 anos é de aproximadamente 80% entre pacientes sem cirrose, mas inferior a 40% entre pacientes com cirrose na apresentação.^{[1] [6]}

Transplante de fígado

A taxa de sobrevivência de 5 anos do enxerto e do paciente é de aproximadamente 80% a 90%.^{[1] [6]} A taxa de sobrevivência de 10 anos é de aproximadamente 75%.^{[1] [6]} A imunossupressão pós-transplante de fígado geralmente tem consistido em tacrolimo isolado ou associado a micofenolato ou a azatioprina. O uso de corticosteroides permanece controverso.

A hepatite autoimune recorrente é um desafio pós-transplante e pode estar relacionada a maior intensidade da doença no fígado do receptor antes do transplante, bem como ao tipo de imunossupressão usada ou ao estado do antígeno leucocitário humano (HLA) do doador. Outros relatos implicam desmame de pacientes dos corticosteroides. Em um estudo com 46 pacientes que passaram por transplante de fígado secundário à hepatite autoimune, 24% mostraram recorrência com probabilidade de recorrência em 5 anos de 18%. Pacientes com doença autoimune concomitante, níveis elevados de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e IgG antes do transplante ou atividade inflamatória moderada a grave ou infiltração de plasmócitos no tecido hepático tiveram maior risco de doença recorrente.^[44] O manejo bem-sucedido da

doença recorrente depende da detecção precoce com biópsia hepática. Na maioria dos casos, o aumento da imunossupressão é bem-sucedido. A sobrevida de 5 anos nessa população ainda alcança >78%.^[33]

A hepatite autoimune de novo pode surgir em pacientes que receberam um transplante por outras doenças hepáticas e pode ser uma forma de rejeição celular tardia. Isso geralmente responde à modificação da imunossupressão.^[45]

Desafios clínicos especiais no prognóstico da hepatite autoimune

A hepatite autoimune pode se apresentar em uma variedade de formas. Essa diversidade de apresentação pode impedir o diagnóstico. Por exemplo, marcadores sorológicos podem ser expressados de modo variável em alguns pacientes. Além disso, grupos étnicos diferentes podem ter quadros clínicos não clássicos e o sexo pode afetar a resposta ao tratamento e o desfecho. O debate continua com relação à terapia em pacientes assintomáticos, pacientes mais velhos e gestantes.^[46]

Pacientes idosos

- Vinte por cento dos adultos desenvolvem a doença após os 60 anos de idade e geralmente têm maior grau de fibrose hepática, ascite e cirrose, indicando que eles têm uma doença agressiva.^{[47] [48]} A frequência de comorbidades como osteoporose, hipertensão, diabetes e malignidade ativa pode excluir o uso de corticosteroides. Descobriu-se que mulheres menopausadas não têm uma frequência estatisticamente diferente de efeitos adversos relacionados ao medicamento em comparação com mulheres na pré-menopausa.^[46] Porém, pacientes mais velhos podem ser tratados com sucesso com uma combinação de prednisona e azatioprina e podem responder mais rapidamente que seus equivalentes mais jovens, sendo a falha do tratamento menos frequente. A terapia inicial tem se mostrado bem tolerada. A repetição do tratamento após recidiva, entretanto, estava associada a uma maior frequência cumulativa de complicações relacionadas ao medicamento, como compressão vertebral no grupo menopausado. Esquemas de manutenção dos ossos e monitoramento por densitometria podem reduzir as complicações. Pacientes mais velhos não devem ser recusados para transplante de fígado simplesmente com base na idade, pois as taxas de sobrevida de 5 anos após o transplante de fígado nessa faixa etária têm mostrado ser as mesmas de adultos mais jovens, e pacientes mais velhos tiveram taxas menores de rejeição aguda.^[49]

Homens

- Como a hepatite autoimune é rara em homens, fazer o diagnóstico da hepatite autoimune em homens pode ser demorado ou equivocado. Homens tendem a ser mais jovens que as mulheres na apresentação, recidivam mais comumente após a supressão do tratamento e apresentam o alelo HLA-A1-D8-DRB1*03 com maior frequência. Homens têm melhor taxa de sobrevida em longo prazo que mulheres, o que pode estar relacionado ao fato de que as mulheres geralmente têm outros distúrbios autoimunes concomitantemente.

Gestação

- A hepatite autoimune durante a gestação é um estado clínico complicado. Entretanto, a experiência indica que a gestação e a doença hepática podem ser manejadas com sucesso quando elas coexistem. O principal risco da gestação nesses casos é o parto prematuro do feto, e a mortalidade infantil tem sido relatada como até 19%, o que se relaciona ao grau de imaturidade do bebê no parto.^[50] A hepatite autoimune pode até melhorar durante a gestação porque o estrogênio media um desvio de citocina de um perfil anti-inflamatório Th1 para Th2. Infelizmente, a hepatite autoimune é frequentemente exacerbada após o parto quando os níveis de estrogênio caem de 12% a 86%.
- A azatioprina foi associada a malformações congênitas em camundongos gestantes, mas isso não se refletiu em humanos.^[51] Azatioprina e mercaptopurina demonstraram ser relativamente seguras em uma revisão retrospectiva de gestantes com doença inflamatória intestinal.^[34] As diretrizes dos EUA recomendam que, quando possível, a azatioprina seja descontinuada na gestação;^[1] As recomendações europeias afirmam que gestantes que já recebem azatioprina podem continuar usando-a.^[35]

Apresentação da hepatite autoimune aguda, grave ou fulminante

- A apresentação da hepatite autoimune aguda, grave ou fulminante é, felizmente, rara. Porém, a corticoterapia pode ser eficaz na supressão da atividade inflamatória em 36% a 100% dos pacientes.[52] No entanto, aguardar mais de 2 semanas para tratar essa doença com corticosteroides foi prejudicial.[53] Quando os escores do modelo para doença hepática terminal (MELD, do inglês Model End-Stage Liver Disease) estavam >12 na apresentação, havia uma sensibilidade de 97% e especificidade de 68% para falha do tratamento e, portanto, precisavam de consideração mais emergente para transplante de fígado.[54]

Pacientes não brancos

- Pacientes norte-americanos negros têm cirrose mais comumente na apresentação que pacientes norte-americanos brancos, e pacientes japoneses geralmente têm doença com início tardio e leve. Pacientes sul-americanos frequentemente são mais jovens que seus equivalentes norte-americanos brancos e têm anormalidades laboratoriais menos intensas na apresentação. Nativos do Alasca têm doença icterica com mais frequência que pacientes não nativos, enquanto pacientes africanos, asiáticos e árabes têm maior frequência de características colestáticas e maior ocorrência de alterações biliares na histologia que pacientes norte-europeus brancos.[46] As variações nesses fenótipos indicam que o patrimônio genético e a localização geográfica podem afetar a apresentação e a ocorrência da doença.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2015

Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice

Publicado por: British Society of Gastroenterology

Última publicação em:
2004

América do Norte

Diagnosis and management of autoimmune hepatitis

Publicado por: American Association for the Study of Liver Diseases

Última publicação em:
2010

Diretrizes de tratamento

Europa

EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2015

Guidelines for management of autoimmune hepatitis

Publicado por: British Society of Gastroenterology

Última publicação em:
2011

América do Norte

Diagnosis and management of autoimmune hepatitis

Publicado por: American Association for the Study of Liver Diseases

Última publicação em:
2010

Artigos principais

- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51:2193-2213. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011;60:1611-1629. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Strassburg CP, Manns MP. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2009;29:273-285. [Resumo](#)
- Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:691-707. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Czaja AJ. Current and prospective pharmacotherapy for autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:1715-1736. [Resumo](#)

Referências

1. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51:2193-2213. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Zachou K, Rigopoulou E, Dalekos GN. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. *J Autoimmune Dis*. 2004;1:2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006;354:54-66. [Resumo](#)
4. Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2002;6:635-647. [Resumo](#)
5. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis: approach to diagnosis. *MedGenMed*. 2006;8:55. [Resumo](#)
6. Czaja AJ, Freese DK. American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36:479-497. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:234-240. [Resumo](#)
8. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology*. 2006;43:S132-S144. [Resumo](#)
9. Doherty DG, Donaldson PT, Underhill JA, et al. Allelic sequence variation in the HLA class II genes and proteins in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 1994;19:609-615. [Resumo](#)

10. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21:293-299. [Resumo](#)
11. Czaja AJ. Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 1984;4:1-12. [Resumo](#)
12. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, et al. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 1996;24:1068-1073.
13. Maharaj B, Bhoora IG. Complications associated with percutaneous needle biopsy of the liver when one, two or three specimens are taken. *Postgrad Med J*. 1992;68:964-967.
14. Tonolini M, Bianco R. HIV-related/AIDS cholangiopathy: pictorial review with emphasis on MRCP findings and differential diagnosis. *Clin Imaging*. 2013;37:219-226. [Resumo](#)
15. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:929-938. [Resumo](#)
16. Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011;60:1611-1629. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol*. 2010;53:191-198. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Yeoman AD, Longhi MS, Heneghan MA. Review article: the modern management of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:771-787. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Zandieh I, Krygier D, Wong V, et al. The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada. *Can J Gastroenterol*. 2008;22:388-392. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Wiegand J, Schöler A, Kanzler S, et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2005;25:927-934. [Resumo](#)
21. Strassburg CP, Manns MP. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2009;29:273-285. [Resumo](#)
22. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:1198-1206. [Resumo](#)
23. Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8:585-590. [Resumo](#)
24. Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2000;119:1312-1316. [Resumo](#)
25. Csepregi A, Röcken C, Treiber G, et al. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12:1362-1366. [Resumo](#)

26. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, et al; European Autoimmune Hepatitis-Budesonide Study Group. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr*. 2013;163:1347-1353. [Resumo](#)
27. Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:691-707. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Strassburg CP, Bahr MJ, Becker T, et al. Progress in immunosuppression. *Chirurg*. 2008;79:149-156. [In German] [Resumo](#)
29. Nasser-Moghaddam S, Nikfam S, Karimian S, et al. Cyclosporine-A versus prednisolone for induction of remission in auto-immune hepatitis: interim analysis report of a randomized controlled trial. *Middle East J Dig Dis*. 2013;5:193-200. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Kaviani MJ, et al. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2001;46:1321-1327. [Resumo](#)
31. Czaja AJ. Current and prospective pharmacotherapy for autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:1715-1736. [Resumo](#)
32. Tripathi D, Neuberger J. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: indications, results, and management of recurrent disease. *Semin Liver Dis*. 2009;29:286-96. [Resumo](#)
33. Molmenti EP, Netto GJ, Murray NG, et al. Incidence and recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2002;8:519-526. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Francella A, Dyan A, Bodian C, et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2003;124:9-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63:971-1004. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2013;58:529-534. [Resumo](#)
37. Rebollo Bernárdez J, Cifuentes Mimoso C, Piñar Moreno A, et al. Deflazacort for long-term maintenance of remission in type I autoimmune hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 1999;91:630-638. [Resumo](#)
38. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:771-776. [Resumo](#)
39. Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, et al. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis: report of three cases. *Z Gastroenterol*. 1997;35:571-578. [Resumo](#)

40. Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. *Hepatology*. 1999;30:1381-1386. [Resumo](#)
41. Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid for Japanese patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2009;3:556-562. [Resumo](#)
42. Squires RH, Ng V, Romero R, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Hepatology*. 2014;60:362-398. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Kirk AP, Jain S, Pocock S, et al. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut*. 1980;21:78-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, et al. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15:1254-1561. [Resumo](#)
45. Andries S, Casamayou L, Sempoux C, et al. Posttransplant immune hepatitis in pediatric liver transplant recipients: incidence and maintenance therapy with azathioprine. *Transplantation*. 2001;72:267-272. [Resumo](#)
46. Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis*. 2009;29:315-330. [Resumo](#)
47. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology*. 2006;43:532-538. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Miyake T, Miyaoka H, Abe M, et al. Clinical characteristics of autoimmune hepatitis in older aged patients. *Hepatology*. 2006;36:139-142. [Resumo](#)
49. Cross TJ, Antoniadou CG, Muiesan P, et al. Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: an evaluation of long-term outcomes and survival. *Liver Transpl*. 2007;13:1382-1388. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Candia L, Marquez J, Espinoza LR. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:49-56. [Resumo](#)
51. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7:319-333. [Resumo](#)
52. Viruet EJ, Torres EA. Steroid therapy in fulminant hepatic failure secondary to autoimmune hepatitis. *P R Health Sci J*. 1998;17:297-300. [Resumo](#)
53. Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology*. 1988;95:448-453. [Resumo](#)

54. 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;46:1138-1145. [Resumo](#)
-

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

George Y. Wu, MD, PhD

Professor of Medicine

University of Connecticut School of Medicine, Farmington, CT

DIVULGAÇÕES: GYW presents lectures on autoimmune hepatitis and is a member of the medical advisory boards for Gilead Sciences, Intercept Pharmaceuticals, and Bristol-Myers Squibb.

Roopjeet K. Bath, MBBS

Gastroenterology/Hepatology Fellow

University of Connecticut School of Medicine, Farmington, CT

DIVULGAÇÕES: RKB declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr George Y. Wu and Dr Roopjeet K. Bath would like to gratefully acknowledge Dr Micheal Tadros, Dr Lucija Virovic Jukic, Dr Marcy L. Coash, and Dr Deepika Devuni, previous contributors to this monograph. Dr Wu would also like to acknowledge the assistance of Dr Nathan Selky in the 2011 update. MT, LVJ, MLC, and DD declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Kittichai Promrat, MD

Assistant Professor

Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Brown University, RI

DIVULGAÇÕES: KP declares that he has no competing interests.