Gastroenterologia e Hepatologia

Edição VII

Capítulo 11

HEPATITE AUTOIMUNE: UMA REVISÃO DE LITERATURA DO DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

LAÍS RODRIGUES SILVEIRA[1]
LEONARDO ZOLDAN SPAGNOL[1]
HERMOGENES ANTÔNIO CÂMARA DE CASTRO[1]
EDUARDA TAUBE ROTTA[2]
AMANDA NICHELE[3]

1. Médico(a) - Universidade de Caxias do Sul.
2. Graduanda - Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
3. Graduanda - Medicina pela Universidade do Vale do Rio dos Sinos.

Palavras-chave: Hepatite autoimune; Tratamento; Diagnóstico.

DOI 10.59290/978-65-6029-105-8.11

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune (HAI) é uma condição relativamente rara e crônica, definida por características imunoinflamatórias e manifestações clínicas heterogêneas. Pode se manifestar em todas as idades, principalmente no sexo feminino, entretanto, nos últimos anos, observa-se um crescente aumento nos casos em pacientes do sexo masculino.

A fisiopatologia da doença ainda é pouco conhecida, mas sabe-se que há importante correlação entre fatores predisponentes genéticos e fatores desencadeantes ambientais como, por exemplo, infecções ou drogas. Devido à diversificação dos sintomas apresentados, muitos deles inespecíficos, o diagnóstico pode ser facilmente retardado.

O tratamento de primeira escolha é realizado com corticosteroides e azatioprina, apresentando resposta satisfatória quando instaurado precocemente, sendo a resposta avaliada pelo valor de transaminases hepáticas e imunoglobulinas G. Poucos são os pacientes que ao longo da vida conseguem ter remissão dos valores bioquímicos, tendo oportunidade de descontinuar o tratamento.

O objetivo deste estudo foi esclarecer os aspectos apresentados pela hepatite autoimune, visando um diagnóstico precoce e as terapias disponíveis no momento, visto que se trata de uma doença extremamente heterogênea e sem achados específicos, que pode não só confundir o diagnóstico realizado pelos profissionais como também nem ser cogitado.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada através da plataforma PubMed, sendo utilizado o descritor: *Autoimmune Hepatitis*. Desta busca, foram encontrados 13.388 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, publicados no período de 2015 a 2021, que abordavam as temáticas propostas para este estudo, do tipo revisão e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, em outros idiomas, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente o tema proposto por este estudo e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção foram analisados 20 artigos no total. Dentre esses, cinco foram selecionados como base principal informativa de acordo com os critérios de inclusão, enquanto os demais foram utilizados como bibliografia de apoio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

São encontrados na literatura vários conceitos e descrições quanto à hepatite autoimune, o diagnóstico ainda é um desafio para os profissionais de saúde. Percebe-se que em crianças e adolescentes a forma prevalecente é a aguda, muitas vezes cursando com icterícia. Em contraponto, adultos e idosos tendem a apresentar a forma insidiosa da doença. Em geral, os sintomas são, na maioria das vezes, inespecíficos, cursando com fadiga e cansaço, sem alterações importantes no exame físico. Mulheres podem inclusive apresentar alterações no ciclo menstrual, o que não gera de início a hipótese diagnóstica de uma hepatite autoimune. Não existe um teste específico ou patognomônico para o diagnóstico da doença, sendo este baseado em critérios clínicos, sorológicos, bioquímicos e histológicos (SUCHER *et al.*, 2019).

Dentre os achados, os mais comuns de serem encontrados nos exames de sangue temos:

a elevação das transaminases hepáticas, a detecção de autoanticorpos como anticorpos natinucleares (ANA) ou anticorpo anti-músculo liso (SMA) e o aumento de Imunoglobulinas G. O anticorpo LKM-1 é frequentemente encontrado na HAI do tipo 2, enquanto ANA e SMA na HAI do tipo 1. Entretanto, a presença destas alterações não é suficiente para o diagnóstico, sendo necessária a biópsia hepática para analisar os aspectos histológicos da doença. Os achados histológicos típicos incluem: hepatite de interface, infiltrado linfocítico, necrose centrolobular e presença de roseta hepática (TANAKA, 2020).

Entretanto, essas alterações não são patognomônicas da doença, sendo necessária uma combinação de fatores que somados são capazes de predizer a probabilidade do diagnóstico de HAI. Em 1993, foi um criado um sistema de pontuação diagnóstica pelo Grupo Internacional de Hepatite Autoimune, sendo revisado em 1999 e simplificado em 2008 para facilitar a prática clínica (**Quadro 11.1**). Uma pontuação de 6 sugere um diagnóstico provável, enquanto uma pontuação ≥ 7 sugere um diagnóstico definitivo. Dados mostram que os critérios simplificados apresentam uma especificidade > 95% e uma sensibilidade de > 80%. É importante ressaltar que nos casos de síndrome de sobreposição, quando há HAI e coexistindo com, por exemplo, colangite esclerosante primária ou colangite biliar primária, os critérios diagnósticos não funcionam tão bem, pois os achados podem sugerir tanto uma HAI quanto uma doença colestática (SUCHER *et al.*, 2019).

A longo prazo é esperado que o resultado de uma hepatite autoimune esteja associado à fibrose hepática. Durante o tratamento, não é aconselhada a realização de biópsias seriadas para avaliar a resposta terapêutica e monitorar o curso da doença, sendo utilizados os biomarcadores como ALT e IgG, além da elastografia transitória controlada por vibração que determina a rigidez hepática gerada pela fibrose. Novos marcadores séricos de fibrose estão sendo estudados, mas ainda não há estudos suficientes para citá-los como opção (KOMORI, 2021).

Quadro 11.1 Critérios diagnósticos simplificados para AIH

Variável	Resultado	Pontuação
Autoanticorpos	ANA ou SMA ≥ 1:40 ANA ou SMA ≥ 1:80 LKM-1 ≥ 1:40 SLA positivo	1 2 2 2
IgG	> limite superior da normalidade > 1,1x limite superior da normalidade	1 2
Histologia hepática	Compatível com HAI Típica de HAI	1 2
Ausência de hepatite viral	Sim	2

Fonte: Adaptado de TANAKA, 2020.

O tratamento de primeira escolha é imunossupressão, com vistas a induzir e manter a supressão da atividade inflamatória, prevenindo a progressão da doença para cirrose ou descompensação hepática, optando-se tanto com corticoide isolado, quanto com uma combinação de corticoide e azatioprina (AIZAWA & HOKARI, 2017). A American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) atualizou em 2019 o tratamento de primeira linha, recomendando o tratamento de indução com monoterapia com prednisona/predniso-

lona 40-60 mg/dia ou a combinação de prednisona/prednisolona 20-40 mg e azatioprina 50-100 mg/dia. O início da azatioprina apresenta uma divergência entre as diretrizes europeia e americana. A europeia defende iniciar o tratamento com prednisolona por 14 dias e após iniciar o uso da azatioprina, enquanto a americana defende que ambas as drogas podem ser administradas concomitantemente. Em pacientes não cirróticos há a possibilidade de utilizar a budesonida na dose de 9 mg/dia, tendo inclusive apresentado maior taxa de remissão dos valores de ALT quando comparada a prednisolona (SUCHER *et al.*, 2019).

Após instaurado o tratamento de indução, é iniciada a etapa de manutenção, sendo diminuída a dose de corticoide progressivamente após a 4ª semana de tratamento, chegando a dose 10 mg/dia de corticoide além dos 50 mg de azatioprina. O paciente deve ser acompanhado clinicamente e a duração e o grau de remissão serão os pontos-chave para o sucesso da retirada do tratamento, tendo a AASLD escolhido como fatores de elegibilidade para retirada do tratamento a queda dos valores de ALT e a normalização dos valores de IgG por mais de 2 anos, estando ligadas diretamente com menor chance de recaída da doença. É indicada uma biópsia hepática antes da suspensão do tratamento, visto que pode haver atividade inflamatória histológica, mesmo com parâmetros séricos normais. Entretanto, alguns estudos mostram que apenas cerca de 10% dos pacientes conseguem atingir tais valores bioquímicos e que destes, apenas 5% conseguem manter a remissão sem tratamento, reforçando o padrão crônico instaurado pela doença (BERETTA-PICCOLI *et al.*, 2017).

Nos casos de hepatite autoimune com cirrose descompensada é indicado o transplante hepático, sendo uma das principais indicações de transplante de fígado nos Estados Unidos e na Europa (aproximadamente 24%) (SUCHER *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Portanto, é possível observar que o diagnóstico precoce de hepatite autoimune é de extrema importância para que o tratamento de indução seja realizado brevemente, evitando, ou ao menos atrasando, o desenvolvimento de cirrose ou insuficiência hepática. Devido à clínica heterogênea e inespecífica da doença, quando apresentada de forma insidiosa e não aguda, o diagnóstico muitas vezes acaba sendo postergado. Ainda hoje, há discrepância entre aquilo que orientam as diretrizes de tratamento, entretanto, é unânime a preocupação com a instituição de tratamento ainda nas fases iniciais.

Novos estudos surgem anualmente, propondo outras linhas de tratamento, principalmente para pacientes com intolerância ao de 1ª linha.

Felizmente, a disseminação de conhecimento e a praticidade na forma de encontrar informações atualmente, facilitaram a identificação da doença por profissionais médicos, observando-se um aumento no número de diagnósticos nos últimos anos, principalmente nas fases iniciais e não apenas na fase crítica de cirrose ou insuficiência hepática como eram abertos os quadros clínicos antigamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIZAWA, Y. & HOKARI, A. Autoimmune hepatitis: current challenges and future prospects. Clinical and Experimental Gastroenterology, v. 10, 2017. doi: 10.2147/CEG.S101440

BERETTA-PICCOLI, B.T. *et al.* Autoimmune hepatitis: standard treatment and systematic review of alternative treatments. World Journal of Gastroenterology, v. 23, 2017. doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6030.

KOMORI, A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. Clinical and Molecular Hepatology, v. 27, 2021. doi: 10.3350/cmh.2020.0189.

SUCHER, E. *et al.* Autoimmune hepatitis - immunologically triggered liver pathogenesis: diagnostic and therapeutic strategies. Journal of Immunology Research, v. 2019, 2019. doi: 10.1155/2019/9437043.

TANAKA, A. Autoimmune hepatitis: 2019 update. Gut and Liver, v. 14, p. 430, 2020. doi: 10.5009/gnl19261.