

Definição e aspectos clínicos: hepatite auto-imune

REALIZAÇÃO



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA

APOIO



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA



**HENRIQUE SÉRGIO
MORAES COELHO**
Presidente

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

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

Nesta edição o médico terá a oportunidade de atualizar seus conhecimentos através da informação mais precisa e atual sobre um importante problema: Definição e aspectos clínicos: hepatite auto-imune.

Editores Científicos



LUCIANA LOFÊGO GONÇALVES

Doutora em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professora do Departamento de Clínica Médica da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM).

ALBERTO QUEIROZ FARIAS

Professor Livre-Docente do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Coordenador Clínico do Programa de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da USP.



REALIZAÇÃO:
**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**



APOIO:
**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



Definição e aspectos clínicos: hepatite auto-imune



Débora Raquel Benedita Terrabuio

Mestre em Gastroenterologia Clínica pela Universidade de São Paulo; Médica Assistente do Serviço de Gastroenterologia Clínica da Faculdade de Medicina da USP; Médica Assistente do Departamento de Gastroenterologia Clínica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune (HAI) é doença necroinflamatória crônica do fígado, cujos agentes desencadeantes ainda não estão estabelecidos. A fisiopatogenia da doença é pouco conhecida; provavelmente, decorrente da interação entre predisposição genética e agente desencadeador externo (infecciosos, drogas ou toxinas). O *background* genético afeta a ocorrência, o quadro clínico e a resposta terapêutica.

Apresenta ocorrência universal e sua prevalência mundial permanece desconhecida. No Brasil, apesar dos poucos estudos realizados, é responsável por 5-19% das doenças hepáticas dos principais centros, por menos de 5% dos pacientes em lista de transplante e por cerca de 6% dos transplantes realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)¹. Há nítido predomínio no sexo feminino, na casuística de 268 pacientes do HCFM-USP a proporção foi de 5,7:1, com acometimento de todas as faixas etárias, sendo a idade média do diagnóstico de 29,1 anos². A apresentação típica da doença, em 50% dos casos, é de paciente com início insidioso (semanas a meses) de letargia e astenia, com alterações laboratoriais e achados de exame físico sugestivos de hepatopatia crônica ou mesmo cirrose estabelecida. Metade desses pacientes refere episódio prévio de icterícia ou estão icterícios. Em 30-40%, principalmente em pacientes mais jovens, a doença se apresenta de forma aguda, mimetizando hepatite viral ou tóxico-medicamentosa. Formas assintomáticas são pouco frequentes (15-20%), com aumento de aminotransferases detectado em exames de rotina ou durante acompanhamento de doenças extra-hepáticas. A forma de apresentação fulminante é pouco frequente, mais comum nos pacientes com HAI-2²⁻⁴. Doenças autoimunes extra-hepáticas concomitantes são comuns e sua frequência varia de acordo com a casuística. No HC-FMUSP, 28% de 268 pacientes apresentaram-nas, mais comumente doenças tireoidianas e artrite reumatoide². Essa porcentagem é menor que a relatada em literatura (40-50%), refletindo a menor idade na apresentação da doença e diferenças na predisposição genética^{4,5}.

Achados laboratoriais e histológicos

Caracteriza-se por aumento das aminotransferases cujos níveis podem atingir valores acima de 50 vezes o limite superior da normalidade. Nos casos de doença hepática mais avançada ou com menor atividade necroinflamatória à biópsia, pode ser encontrada elevação menor ou igual a cinco vezes o normal. Os valores da fosfatase alcalina, por outro lado, são normais ou discretamente elevados. A hiper-gamaglobulinemia é policlonal, com aumento dos níveis de imunoglobulina G, que são mais altos na HAI tipo 1 (HAI-1) quando comparada à HAI tipo 2 (HAI-2) e à HAI sem marcador. Podemos notar graus variáveis de disfunção hepática, caracterizada por hiperbilirrubinemia, alargamento do tempo de protrombina e hipoalbuminemia (tabela 1). Os autoanticorpos rotineiramente pesquisados na prática clínica são

Tabela 1. Exames laboratoriais ao diagnóstico da HAI em 268 pacientes no HC-FMUSP.

EXAME LABORATORIAL	MÉDIA ± DP
AST (X LSN*)	22 ± 18,1
ALT (X LSN)	18,2 ± 17,4
FALC** (X LSN)	1,97 ± 1,17
Gama GT (X LSN)	4,95 ± 4,42
RNI	1,78 ± 1,01
Albumina (g/dL)	3,14 ± 0,7
Bilirrubinas (mg/dL)	8,28 ± 8,85
Gamaglobulina (g/dL)	2,16 ± 0,9
IgG	3.477,8 ± 2.061,3

* limite superior da normalidade.

** fosfatase alcalina.

antinúcleo (ANA), antímúsculo liso (SMA), antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (ALKM-1), anticitosol hepático (anti-LC1) e antimitocôndria (AMA). Os pacientes com HAI apresentam títulos significativos de autoanticorpos, maiores ou iguais a 1/40 nos testes com imunofluorescência indireta em cortes de tecidos de roedores. Todavia, os títulos de autoanticorpos não refletem a extensão da resposta imune e a gravidade da doença e podem estar ausentes em até 10% dos casos e negatizar com o tratamento⁶.

O perfil de positividade dos autoanticorpos permite a classificação da HAI em tipos com características bioquímicas, clínicas, sorológicas e imunogenéticas mais homogêneas. A HAI-1 é caracterizada pela positividade do SMA e/ou ANA. Na HAI-2, observa-se positividade para ALKM-1 associada ou não à presença do anti-LC1⁷. Um terceiro tipo de HAI, definido pela presença do anticorpo anti-tigênio hepático solúvel/antifígado pâncreas (anti-SLA/LP), tem sido sugerido, mas não foi aceito pelo Grupo Internacional de Hepatite Autoimune (IGAIIH), já que o anticorpo pode ser encontrado em 10-30% dos casos, mais comumente na HAI-1 e, dependendo da técnica de sua pesquisa, na HAI-2. Contudo, é detectado em 20-30% dos casos sem marcadores^{6,7}. ANA é o anticorpo mais inespecífico da HAI e os padrões na IFI mais comumente encontrados são o homogêneo e o pontilhado, encontrado como marcador isolado em 20% dos pacientes ou em associação com o SMA em até 50%^{6,7}. O SMA é o principal marcador da HAI, presente em 70% dos pacientes em associação com o ANA ou de forma isolada (em cerca de 30%). Rotineiramente, é pesquisado por IFI em cortes de estômago e rim de roedores e classificado em padrões de acordo com as estruturas fluorescentes: vascular (SMA-V), quando há fluorescência apenas em vasos; glomerular (SMA-G) em vasos e glomérulos e tubular (SMA-T) em vasos, glomérulos e fibrilas de células tubulares. A reatividade em musculatura do estômago é observada independentemente do padrão obtido em cortes de rim. Os padrões SMA-T e SMA-G em altos

títulos (> 1/80) estão associados ao diagnóstico de HAI e apresentam especificidade para a actina filamentososa, que é o principal componente dos microfilamentos. A pesquisa do anticorpo antimicrofilamentos (AMF), também denominado anticorpo antiactina, é realizada em cultura de fibroblastos, apresentando menor sensibilidade e maior especificidade que a pesquisa do SMA^{6,7}. O ALKM-1 é o marcador mais importante da HAI-2, presente em cerca de 90% dos casos. É marcador de cerca de 10% dos casos de HAI. O anti-LC1 é o segundo marcador da HAI-2 em aproximadamente 30-40% em associação ou raramente como marcador isolado (10% dos casos de HAI-2), sendo raro em pacientes acima dos 40 anos^{6,7}. Pacientes com HAI-2 são mais jovens ao diagnóstico, apresentam maiores níveis de aminotransferases e bilirrubinas, menores níveis de gamaglobulinas quando comparados àqueles com HAI-1. O quadro clínico é mais grave, com maior frequência de hepatite fulminante e progressão mais rápida para cirrose hepática. Contudo, não há diferenças na indicação do tratamento, na medicação utilizada ou na resposta ao tratamento^{3,4,6,7}.

O AMA é o marcador clássico da cirrose biliar primária (CBP). De acordo com os critérios do IGAIH, a sua positividade acarreta perda de quatro pontos no escore, para melhor diferenciação entre aquela doença e a HAI⁸. Entretanto, a positividade do AMA pode ocorrer em pacientes com quadro clínico, bioquímico e histológico de hepatite e com resposta terapêutica idêntica às formas clássicas de HAI; caracterizando, para alguns, forma variante da HAI^{3,4,6,7}. No HC-FMUSP, 78,4% dos casos foram classificados como HAI-1, 7,1% como HAI-2, 8,9% não apresentaram marcadores e 5,6% apresentavam o AMA como marcador da doença².

Em relação aos achados histológicos, embora não sejam patognômicos, alguns aspectos são característicos da HAI; entre eles, a hepatite de interface com presença de infiltrado linfoplasmocitário – com predomínio de plasmócitos – que agride a placa limitante e invade o parênquima hepático, bem como a presença de rosetas hepatocitárias. Casos mais graves, com falência hepática, apresentam maior grau de hepatite de interface, desarranjo lobular, necrose hepatocitária, necrose submáscia e menos fibrose que os casos de evolução arrastada. O achado de fibrose é quase universal^{7,8}.

A cirrose hepática está presente em frequência variável na apresentação da doença; em geral, mais de 30% dos pacientes têm cirrose na biópsia inicial e em crianças esse número pode atingir 50%^{9,10}. Nos estudos internacionais, a frequência de cirrose hepática na biópsia inicial variou de acordo com a população estudada, por influências genéticas na forma de apresentação e evolução da doença e certamente pela forma em que foi determinada. Os pacientes japoneses apresentam as menores taxas de CH, ao redor de oito a 10%, provavelmente por diferenças na predisposição genética da doença (HLA DR4)^{9,10}.

No HC-FMUSP, o estudo histológico inicial estava disponível em 80,6% dos pacientes; a cirrose hepática foi diagnosticada em 45,1% dos casos, mais frequentemente naqueles com idade de início da doença mais precoce. A frequência de cirrose hepática por biópsia foi subestimada, pois alguns pacientes sem cirrose hepática na biópsia inicial ou sem biópsia apresentavam sinais indiretos de hipertensão portal (exame físico, EDA ou ultrassonografia), aumentando a porcentagem de cirrose hepática ao diagnóstico para 62,3% da casuística². Estudos prévios já demonstraram maior agressividade da doença relacionada à positividade do HLA DR13 nos pacientes com HAI-1, tanto nos pacientes brasileiros quanto argentinos, quando comparados a populações com HLA DR13 negativo, o que pode ter contribuído para o achado de maior porcentagem de cirrose hepática em nossa casuística^{5,11-13}.

Suscetibilidade genética

A suscetibilidade genética para HAI-1 está associada aos HLAs DR3 e DR4 em pacientes caucasianos e orientais^{9,10}. Na América do Sul (Brasil, Argentina e Venezuela), entretanto, a suscetibilidade está re-

lacionada primariamente ao HLA DR13, com importância do HLA DR4 apenas em argentinos^{12,13}. No Brasil, em particular, essa suscetibilidade está relacionada apenas aos pacientes com reatividade para o anticorpo antimicrofilamentos, não sendo observada relação com o ANA¹². O HLA DR3 só tem importância nos pacientes com HAI-1 negativos para o HLA DR13. Já a suscetibilidade genética da HAI-2 está relacionada ao HLA DR7 e ao DR3 nos pacientes com DR7 negativos¹².

DIAGNÓSTICO

A HAI não apresenta características patognômicas e não tem marcadores com sensibilidade e especificidade suficientes para definir o seu diagnóstico isoladamente. Apesar da positividade dos autoanticorpos ser importante para o diagnóstico e classificação da doença, ela pode estar presente em outras doenças hepáticas, infecciosas e reumatológicas, e ausente em até 10% dos casos. Assim sendo, o diagnóstico definitivo é feito mediante a combinação de achados clínicos, laboratoriais e histológicos, com exclusão de outras causas de doença hepática.

Para uniformizar e melhor definir o diagnóstico da doença, o IGAIH estabeleceu um sistema de escore diagnóstico que permitiu caracterizar a HAI como provável ou definitiva (tabela 2)⁸. O paciente apresenta diagnóstico definitivo quando pontua mais do que 15 no período pré-tratamento e mais do que 17 após avaliação da resposta ao tratamento. É importante mencionar que o uso de algumas drogas pode provocar lesão hepática mimetizando HAI e, nesses casos, o paciente recebe pontuação negativa no escore. Algumas dessas drogas são alfametilidopa, nitrofurantoína, propiltiouracil e atorvastatina. Esse escore apresenta sensibilidade de 97-100% e especificidade de 60%, porém é falho para diagnosticar as formas híbridas (HAI + CEP e HAI + CBP).

Em 2008, Hennes *et al.* sugeriram novo sistema de escore simplificado, utilizando somente quatro variáveis independentes: histologia, autoanticorpos, níveis de IgG e exclusão de hepatite viral (tabela 3), sendo o diagnóstico provável quando a soma for 6 e definitivo ≥ 7 , com 81% de sensibilidade e 99% de especificidade. Entretanto, esse escore ainda não foi validado em estudos prospectivos¹⁴.

TRATAMENTO

A HAI não tratada apresenta mau prognóstico, com taxas de sobrevivência em cinco e 10 anos de 50% e 10%, respectivamente¹⁵. Até 40% dos pacientes com doença grave não tratada evoluem para óbito dentro de seis meses do diagnóstico e há evolução para cirrose hepática em ao menos 40% dos sobreviventes⁷. A sobrevivência dos pacientes responsivos ao tratamento é semelhante à da população normal e excede 80% em 20 anos^{7,15,16}.

De acordo com as recomendações da Sociedade Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas (AASLD), as indicações absolutas para tratamento são níveis de AST maiores ou iguais a 10 vezes o valor normal, aumento maior ou igual a cinco vezes das aminotransferases associados ao nível de gamaglobulinas maior que duas vezes o valor normal ou achados histológicos de necrose em ponte ou necrose multiacinar⁷. A tendência atual é tratar a maioria dos pacientes, pesando-se os riscos e os benefícios advindos da imunossupressão em longo prazo. O tratamento deve ser questionado nos casos de cirrose hepática descompensada sem atividade inflamatória importante e em pacientes em lista de transplante, pelo risco de mortalidade por causa infecciosa associada à imunossupressão^{7,15-17}.

O tratamento convencional consiste de prednisona (PD) em monoterapia, na dose de 60mg/d, ou na dose de 30mg/d associada à azatioprina (AZA) 1-2mg/kg/d, ambos com taxas semelhantes de resposta. A opção por esses tratamentos é baseada em estudos controlados realizados há três décadas, que indicaram o efeito benéfico do corticoide no tratamento da HAI, aumentando a sobrevivência,

Tabela 2. Sistema de escore revisado para o diagnóstico de HAI de acordo com o Grupo Internacional de HAI, 1999.

Parâmetros	Escore
Sexo feminino	+2
Fosfatase alcalina: AST/ALT (número de x acima do normal)	
< 1,5	+2
1,5-3,0	0
> 3,0	-2
Globulinas, gamaglobulinas ou IgG (número de x acima o normal)	
>2,0	+3
1,5-2,0	+2
1,0-1,5	+1
<1,0	0
Autoanticorpos (títulos pela IFI, em cortes de ratos) Adultos: AAN, AAML, AAMFR-1	
> 1/80	+3
1/80	+2
1/40	+1
< 1/40	0
Antimitocôndria	-4
Marcadores virais	
Anti-VHA IgM, AgHBs ou anti-HBc IgM positivo	-3
Anti-VHC e RNA do VHC positivo	-3
Anti-VHA IgM, AgHBs, anti-HBc IgM ou anti-VHC negativos	+3
História de uso recente de drogas hepatotóxicas positiva/negativa	-4/+1
Consumo alcoólico: < 25g/dia > 60g/dia	+2/-2
Outra doença autoimune no paciente ou em familiar de primeiro grau	+2
Histologia: Hepatite de interface	+3
Rosetas	+1
Infiltrado inflamatório acentuado e predominantemente de plasmócitos	+1
Nenhuma das alterações acima	-5
Alterações biliares sugestivas de CBP e CEP	-3
Outra alteração sugestiva de outra etiologia	-3
Autoanticorpos auxiliares em pacientes com AAN, AAML ou AAMFR-1 negativos	
Antiantígeno hepático solúvel, anticitosol hepático tipo 1, antifígado e pâncreas, antiproteína específica hepática, antirreceptor de asialoglicoproteína, antiantígeno de membrana plasmática de hepatócito humano ou antitração glicosíngolípida da membrana plasmática de hepatócito: positivo/negativo	+2/0
HLA DR3 ou DR4 em caso de negatividade para os autoanticorpos (pode ser adaptado a variações geográficas)	+1
Resposta terapêutica	
Completa/recidiva durante ou depois da retirada do tratamento após resposta completa inicial	+2/+3
Diagnóstico definitivo	
antes do tratamento	> 15
após o tratamento	> 17
Diagnóstico provável	
antes do tratamento	10-15
após o tratamento	12-17

Tabela 3. Critérios simplificados para o diagnóstico de HAI, 2008.

Variável	Resultado	Pontuação
ANA ou SMA	≥ 1/40	1
ANA ou SMA LKM SLA	≥ 1/80	2
	≥ 1/40	
	Positivo	
IgG	> limite superior da normalidade	1
	> 1,1x limite superior da normalidade	2
Histologia hepática*	Compatível com HAI#	1
	Típica de HAI [§]	2
Hepatite viral	Ausente	2
Interpretação – Diagnóstico provável = 6 / Diagnóstico definitivo ≥ 7		

* Condição necessária – evidência de hepatite.
Achados histológicos de hepatite crônica com infiltrado linfocitário sem todos os achados considerados típicos.
§ Achados histológicos simultâneos de hepatite de interface, infiltrado portal linfocitário/linfoplasmocitário com extensão para o lóbulo, emperipoese e rosetas.

melhorando a sintomatologia e reduzindo ou normalizando as alterações laboratoriais e histologia hepática^{7,15-17}.

O tratamento combinado associa-se à menor ocorrência de efeitos colaterais, 10%, quando comparado com a prednisona em monoterapia, 44%, particularmente em pacientes cirróticos [25% x 8%]⁷. De forma semelhante, pacientes idosos e mulheres na menopausa apresentam maior risco de ocorrência de complicações relacionadas ao uso do corticoide. O corticosteroide, isoladamente, é a melhor escolha nos casos de alterações hematológicas [citopenias], antecedente de doença maligna e em mulheres no início da gestação^{7,15-17}. A despeito do tratamento, 9% dos pacientes apresentam deterioração clínica, 13% resposta parcial e 13% intolerância ao tratamento habitual. Os efeitos colaterais do corticoide são mais evidentes após 18 meses de tratamento contínuo, com doses maiores ou iguais a 10mg/dia; os da azatioprina parecem ser dose-dependentes, ocorrendo em menos de 10% dos pacientes que recebem 50mg diariamente. Citopenias graves por hipersensibilidade são complicações no início do tratamento e devem ser criteriosamente pesquisadas^{7,15-17}. A rotina do ambulatório no HC-FMUSP é iniciar o tratamento com AZA 50mg e PD 30mg/d. A PD é reduzida e a AZA é aumentada mensalmente, de acordo com a resposta ao tratamento, até se atingir a normalização bioquímica, dose com a qual o paciente permanece por pelo menos 18 meses, até a realização da biópsia hepática de controle para avaliar a remissão histológica (figura 1). Nas citopenias graves, tratamento durante a gestação, presença de ascite ou antecedente pessoal de neoplasia, optamos pela monoterapia com prednisona. Nos pacientes com ascite, associamos norfloxacina na dose de 400mg/d para profilaxia primária de peritonite bacteriana espontânea.

Em literatura, a taxa de resposta completa [normalização bioquímica e remissão histológica] é de cerca de 80% após três anos de tratamento, com 50-86% de recidiva após sua suspensão^{7,15,16}. O tempo de tratamento até a realização da biópsia hepática de controle, os critérios de remissão histológica e de recidiva ainda são pouco definidos. Em relação ao tempo de tratamento, sabe-se que deve ser estendido pelo menos seis meses após a normalização bioquímica⁷.

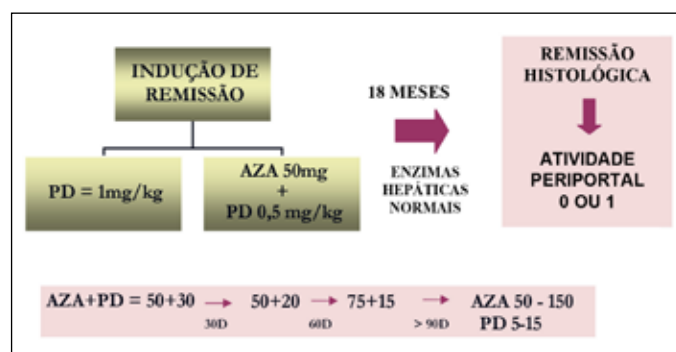


Figura 1. Protocolo de tratamento inicial da HAI no HCFM-USP.

Alguns estudos sugerem que a chance de remissão sustentada após suspensão do tratamento seja maior em pacientes que receberam imunossupressão por quatro anos quando comparados aos que receberam por dois anos ou menos (67% x 17% x 10%) e alguns autores recomendam tratamento por toda vida para os adultos e crianças com cirrose hepática ao diagnóstico, particularmente aquelas com HAI-2^{7,15,16}. No HC-FMUSP, o critério de remissão histológica é a presença de atividade periportal 0 ou 1 na biópsia hepática, de acordo com o Consenso Nacional Sobre a Classificação das Hepatites Crônicas da Sociedade Brasileira de Anatomia Patológica¹⁸. Há estudos mostrando que a normalização das enzimas hepáticas, gamaglobulinas e dos níveis de IgG resultam em menor taxa de recidiva que na ausência de normalização^{16,19-21}.

Em relação à recidiva, os critérios da AASLD consideram aumento de enzimas hepáticas acima de três vezes o valor superior da normalidade e os critérios do IGAIH aumento acima de duas vezes^{7,8}. Estudos mais recentes sugerem que o desfecho desejado no tratamento deva ser a normalização das enzimas hepáticas. Cinquenta a 60% dos pacientes com ALT maior do que duas vezes o limite superior da normalidade, ainda apresentam hepatite crônica ativa ao exame histológico contra 5-20% naqueles com aminotransferases normais²¹. Pacientes que mantiveram aminotransferases abaixo de duas vezes o limite normal em mais de 50% dos controles laboratoriais durante o tratamento apresentaram 90% de chance de desenvolverem cirrose hepática¹⁶; ao contrário, na persistência de enzimas normais, o

risco de cirrose/recidiva foi de 40%¹⁷. Logo, o critério de remissão adotado em nosso serviço é a normalização das aminotransferases e o de recidiva, aumentos de enzimas hepáticas acima de duas vezes o valor normal.

No HC-FMUSP, a taxa de remissão histológica foi de 36,2% em tempo médio de cinco anos. A recidiva após a suspensão do tratamento ocorreu em 58,7%, 75% dos casos nos seis primeiros meses². A resposta completa ao tratamento foi menor que a descrita em literatura, apesar do tratamento por maior tempo e com doses mais altas de imunossupressão. Essa menor taxa de resposta pode ser atribuída a diferenças regionais e raciais na resposta ao tratamento^{5,10,17} e por variações genéticas no metabolismo dos agentes imunossupressores utilizados (farmacocinética do corticoide e da azatioprina). Interagindo com esses fatores, existem particularidades socioeconômicas e culturais de cada região, que ainda devem ser investigadas. Estudo prévio comparando brasileiros e norte-americanos com HAI evidenciou que os níveis de AST pré-tratamento eram mais altos e os níveis de albumina mais baixos nos brasileiros⁵. Czaja *et al.*, em estudo com pacientes com HAI-1 sem HLA DR3 e DR4 (13% dos portadores de HAI-1 do serviço), observaram que a falha de tratamento ocorreu mais comumente e que as taxas de recidiva após suspensão do tratamento foram menores nesses indivíduos do que em pacientes com HLA DR3/DR4. No subgrupo HLA DR3/DR4 negativo, 54% dos pacientes eram portadores do HLA DR13, HLA semelhante ao da HAI-1 no Brasil¹¹.

REFERÊNCIAS

1. Cancado ELR, Porta G. Autoimmune hepatitis in South America. In: Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U. Immunology and Liver. Falk Symposium 114. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, p. 82-92, 2000.
2. Terrabuio DRT. 20 anos de hepatite auto-imune no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Dissertação de Mestrado, Disciplina de Gastroenterologia Clínica da FMUSP 2008;196p.
3. Thiele DL. Autoimmune hepatitis. Clin Liv Dis. 2005;9:635-46.
4. McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. Sem Liv Dis. 2002;22:317-24.
5. Czaja AJ, Souto E, Bittencourt PL, Cancado ELR, Porta G, Goldberg AC, et al. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. J Hepatol. 2002;37:302-8.
6. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado ELR, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver auto-immune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol. 2004;41:677-83.
7. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010;51(6):2193-213.
8. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 1999;31:929-38.
9. Czaja AJ, Bianchi FB, Carpenter HA, Krawitt EL, Lohse AW, Manns MP, McFarlane IG, Mieli-Vergani G, Toda G, Vergani D, Vierling J, Zeniya M. Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. Hepatology. 2005;41:207-15.
10. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. Hepatology. 2006;43:3132-42.
11. Czaja AJ, Carpenter HA, Moore SB. Clinical and HLA phenotypes of type 1 autoimmune hepatitis in North American patients outside DR3 and DR4. Liver Int. 2006;26:552-8.
12. Bittencourt PL, Goldberg AC, Cancado ELR, Porta G, Carrilho FJ, Farias AQ, Palacios SA, Chiarella JM, Abrantes-Lemos CP, Baggio VL, Laudanna AA, Kalil J. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. Am J Gastroenterol. 1999;94:1906-13.
13. Pando M, Larriba J, Fernandez GC, Fainboim H, Ciocca M, Ramonet M, Badia I, Daruich J, Findor J, Tanno H, Cãnero-Velasco C, Fainboim L. Pediatric and adult forms of type 1 autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. Hepatology. 1999;30:1374-80.
14. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48:169-76.
15. Strassburg CP, Manns MP. Treatment of Autoimmune Hepatitis. Semin Liver Dis. 2009;29:273-85.
16. Yeoman AD, Longhi MS, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis: modern management. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(8):771-87.
17. Czaja AJ. Special Clinical Challenges in Autoimmune Hepatitis: The Elderly, Males, Pregnancy, Mild Disease, Fulminant Onset, and Nonwhite Patients. Semin Liver Dis. 2009;29:315-30.
18. Gayotto LCC & Comitê SBP/SBH. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. GED. 2000;19:137-40.
19. Al-Chalabi T, Heneghan MA. Remission in autoimmune hepatitis: what is it, and can it ever be achieved? Am J Gastroenterol. 2007;102:1013-5.
20. Verma S, Gunawan B, Mendler M, Govindarajan S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. Am J Gastroenterol. 2004;99:1510-6.
21. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2005;43:951-7.

Colestase por drogas



Themis Reverbel da Silveira

Doutorado em Genética; Mestrado em Gastroenterologia; Professora Doutora Faculdade de Medicina - Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do RGS; Professora Doutora Faculdade de Medicina - Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia da Universidade Federal do RGS; Professora Doutora da Faculdade de Medicina da Universidade Luterana do Brasil- ULBRA.

INTRODUÇÃO

As manifestações clínicas induzidas por drogas variam desde a ausência de sinais e sintomas até a insuficiência hepática aguda fulminante. Reações adversas a medicamentos são responsáveis por cerca de 3 a 8% das hospitalizações¹ e o fígado, como o principal órgão no metabolismo e na excreção das drogas, é atingido com grande frequência. Mas a real prevalência da hepatotoxicidade, porém, não é conhecida. Costuma-se classificar as alterações hepáticas em dois grandes grupos: causadas por hepatotoxicidade direta (ou previsível) – a lesão, nessa condição, é geralmente dose-dependente; e a determinada de forma indireta (ou idiossincrática) – quando os pacientes são suscetíveis devido à alteração própria, de hipersensibilidade, no processamento do fármaco. São reconhecidos como preditores de risco para hepatotoxicidade: idade avançada (mais de 60 anos), co-infecção HIV e HVC/HVB, fatores genéticos relacionados ao citocromo P-450 e ao sistema HLA. A influência de obesidade, sexo feminino, etilismo, cor negra e desnutrição, que já foram considerados importantes fatores de risco para hepatotoxicidade, estão sendo reavaliados.

O diagnóstico não é fácil e por várias razões: não há teste diagnóstico comprobatório; é comum o uso de combinação de drogas; as lesões causadas pelos fármacos podem mimetizar praticamente todos os agravos do fígado; as próprias doenças para as quais os pacientes estão sendo medicados podem ser a causa das alterações hepáticas; e, finalmente, a informação dos pacientes, não raramente, é pouco precisa. Há escalas para avaliação das eventuais reações adversas dos medicamentos em relação ao fígado: os sistemas MV² e RUCAM³. Dependendo da droga, a apresentação clínica pode ser semelhante à hepatite viral aguda, lesão puramente colestatística ou mista. Na forma colestatística, geralmente há prurido e icterícia. Os testes de (dis)função hepatocelular são normais ou muito pouco alterados, há marca da elevação de gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina e, frequentemente, dos níveis séricos de bilirrubinas. Na prática, o padrão é definido pelo esquema a seguir:

Lesão	ALT	Fosfatase alcalina	ALT/fosfatase alcalina
Hepatocelular	> 2 x LSN	Normal	↑ (> 5)
Colestatística	Normal	> 2 x LSN	↓ (< 2)
Mista	> 2 x LSN	> 2 x LSN	2-5

ALT = alanina aminotransferase; LSN = limite superior da normalidade.

REFERÊNCIAS

1. Pirmohamed M, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. Br Med J. 2004;329:15-9.
2. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale

Na terapêutica, além da imediata suspensão das drogas causadoras de colestase, podem ser utilizados, dependendo das circunstâncias, antioxidantes, corticosteroides, N-acetilcisteína e ácido ursodesoxicólico. As drogas que mais frequentemente determinam colestase estão na tabela 1.

Tabela 1. Medicamentos que podem originar quadros clínico-laboratoriais de colestase.

Anabolizantes e contraceptivos
Analgésicos e antirreumáticos: alopurinol, colchicina, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, penicilamina, piroxicam, probenecida
Antineoplásicos e imunossupressores: azatioprina, clorambucil, cisplatina, mitomicina
Uso cardiovascular: amiodarona, captopril, espirolactona, metildopa, nifedipina, papaverina, procainamida, verapamil, varfarina
Uso gastroenterológico: cimetidina, cisaprida, ranitidina, mesalazina, sulfasalazina
Uso endocrinológico: clofibrato, clorpropamida, glibenclamida, lovatatina, metilmazol, propiltiuracil
Uso em infecção e parasitoses: ácido nalidíxico, amoxicilina-ácido clavulânico, cefalosporinas, cetoconazol, cloranfenicol, cotrimexazol, didanozina, eritromicina, etambutol, ganciclovir, metronidazol, nitrofurantoína, norfloxacin, oxacilina, penicilina, rifampicina, ritonavir, sulfamida, tetraciclina, tiabendazol, trioleandomicina, zidovudina, formol em cisto hidático
Uso em neurologia e psiquiatria: ácido valproico, amitriptilina, carbamazepina, clorpromazina, diazepam, fenobarbital, fenitoína, haloperidol, imipramida, meprobamato, triazolona

- for the diagnosis of drug-induced hepatitis. Hepatology. 1997;26:664-9.
3. Lucena MI, et al. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. Hepatology. 2001;33:123-30.



URSACOL

ácido ursodesoxicólico

Reduz a colestase¹⁻⁶

Apresentações: caixas contendo 20 comprimidos de 50, 150 e 300 mg de ácido ursodesoxicólico



203097 PECSBH/JULHO/2012

Referências Bibliográficas: 1. Hirschfield GM *et al.* Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology*. 2010; 139:1481-1496. 2. Trauner M & Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13(8):979-96. 3. Van Erpecum KJ *et al.* Rationale for therapy with ursodeoxycholic acid in patients with cholestatic liver disease. *Neth J Med*. 1993;43(5-6):233-8. 4. Palma J *et al.* Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double blind study controlled with placebo. *J. Hepatology*. 1997; 27: 1022-1028. 5. Podda M *et al.* Effects of ursodeoxycholic acid and taurine on serum liver enzymes and bile acids in chronic hepatitis. *Gastroenterology*. 1990; 98(4): 1044-1050. 6. Attili AF *et al.* The effect of ursodeoxycholic acid on serum enzymes and liver histology in patients with chronic active hepatitis. A 12-month double-blind, placebo-controlled trial. *J Hepatology*. 1994;20:315-320.

Ursacol[®], ácido ursodesoxicólico. Comprimido simples 50, 150 e 300 mg, embalagens com 20 comprimidos. **Uso oral - Uso adulto. Indicações:** dissolução dos cálculos biliares, formados por colesterol que apresentam litíase por cálculos não radiopacos, com diâmetro inferior a 1 cm, em vesícula funcionante ou no canal colédoco; para pacientes que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contraindicações para a mesma; em casos de supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal. Cirrose biliar: tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária; alterações qualitativas e quantitativas da bile; colecistopatia calcúlosa em vesícula biliar funcionante; litíase residual do colédoco ou recidivas após intervenção sobre as vias biliares; síndrome dispéptico-dolorosa das colecistopatias com ou sem cálculos e pós-colecistectomia; discinesias das vias biliares e síndrome associada; alterações lipêmicas por aumento do colesterol e/ou triglicérides; terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea.

Contraindicações: *icterícia obstrutiva e hepatites agudas graves; colecistite, cólicas biliares frequentes, úlcera gastroduodenal em fase ativa; alterações hepáticas e intestinais que interferem com a circulação entero-hepática dos ácidos biliares; insuficiência renal grave; pacientes em estado terminal de cirrose biliar primária. É contraindicado em processos inflamatórios do intestino delgado ou do intestino grosso e em caso de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.*

Precauções e advertências: - *Gerais: os cálculos radiotransparentes, que melhor respondem ao tratamento litolítico, são aqueles pequenos e múltiplos em vesícula biliar funcionante; um eventual controle da composição biliar, para verificar a saturação em colesterol, representa importante elemento de previsão para um êxito favorável do tratamento.* - *Gravidez e/ou lactação: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Não há estudos que confirmem ou não a eliminação através do leite materno e, portanto, não é recomendado a mulheres que estejam amamentando.*

Interações medicamentosas: com antiácidos à base de alumínio, colestiramina, clofibrato e neomicina.

Reações adversas: diarreia, dores estomacais, náusea a vômito, constipação intestinal, dor de cabeça, indigestão ou gosto metálico na boca. **Posologia e administração:** a dose diária deve ser administrada em 2 ou 3 vezes ao dia, após as refeições. Metade da dose diária poderá ser administrada após o jantar. A ingestão antes de deitar aumenta a eficácia do medicamento. - *Dissolução de cálculos biliares: 5 a 10 mg/kg de peso corporal, dividida em duas ou três tomadas, por períodos de 4 a 6 meses, pelo menos, podendo chegar a 12 meses.* - *Sintomas dispépticos: geralmente são suficientes doses de 50 mg três vezes ao dia, ou 150 mg duas vezes ao dia.* - *Cirrose biliar primária estágio I a III: 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento.* - *Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia normal: 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento, devendo ser realizado controle periódico da função hepática.* - *Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia elevada: 6 a 8 mg/kg/dia (metade da normal), dividida em duas a quatro doses.* - *Terapia coadjuvante de litotripsia extracorpórea: 8 mg/kg/dia, associada a 7 mg/kg/dia de ácido ursodesoxicólico, por um período de tratamento que se inicia 2 a 3 semanas antes da intervenção até 1 mês após o procedimento. Não é necessária a redução posológica na insuficiência renal, uma vez que o ácido ursodesoxicólico é excretado predominantemente pela bile e somente uma quantidade muito pequena pela urina.* **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS.: 1.0084.0067. **A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

0800-0177011

Atendimento ao Consumidor

Zambon