

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**A Hepatite Auto-imune e a imunossupressão: terapêutica,  
cenário atual e perspectivas**

**Rebecca de Amorim Alves**

São Paulo  
2018

Rebecca de Amorim Alves

**A Hepatite Auto-imune e a imunossupressão: terapêutica,  
cenário atual e perspectivas**

Trabalho de Conclusão do  
Curso de Farmácia-Bioquímica da  
Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de  
São Paulo.

Orientador(a): Prof. Dr. Marco  
Antonio Stephano

São Paulo

2018

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Rebecca de Amorim Alves

A hepatite auto-imune e a imunossupressão: terapêutica, cenário atual e perspectivas.

Trabalho de Conclusão do  
Curso de Farmácia-Bioquímica da  
Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de  
São Paulo.

Orientador(a): Prof. Dr. Marco  
Antonio Stephano

Aprovado em \_\_\_ de Novembro de 2018

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Marco Antonio Stephano  
Universidade de São Paulo

Prof<sup>a</sup> Dra Dominique Corinne Hermine Fischer  
Universidade de São Paulo

Prof<sup>a</sup> Dra Cristina Northfleet de Albuquerque  
Universidade de São Paulo

São Paulo  
2018

## SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Resumo

Summary

|   |    |
|---|----|
| 1. Introdução.....  | 1  |
| 2. Objetivos.....   | 2  |
| 3. Materiais e Métodos.....   | 2  |
| 4. Revisão da Literatura  |    |
| 4.1 Histórico da doença.....  | 4  |
| 4.2 Definição e epidemiologia.....                                  | 5  |
| 4.3 Progressão Fisiopatológica da Hepatite Autoimune.....           | 6  |
| 4.4 Diagnóstico e Achados Clínicos.....                             | 8  |
| 4.5 Fatores etiológicos e antígenos leucocitários humanos.....      | 15 |
| 4.5.1 MHC classe I e MHC classe II.....                             | 15 |
| 4.5.1.1 Processamento e apresentação do antígeno – MHC I..          | 16 |
| 4.5.1.2 Processamento e apresentação do antígeno – MHC II..         | 17 |
| 4.5.2 Células Efetoras e resposta imunológica.....                  | 18 |
| 4.6 Auto-anticorpos na HAI.....                                     | 19 |
| 4.6.1 Anticorpo antinuclear (ANA).....                              | 19 |
| 4.6.2 Anticorpo anti-músculo liso (SMA).....                        | 20 |
| 4.6.3 Anticorpo antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (ant-LKM1).... | 21 |
| 4.7 Tratamento na HAI   |    |
| 4.7.1 Tratamento padrão.....  | 22 |
| 4.7.2 Farmacoterapias alternativas.....                             | 25 |
| 4.7.3 Transplante hepático.....                                     | 27 |
| 4.7.4 Perspectivas futuras no tratamento.....                       | 27 |
| 5 Análise crítica e Conclusão.....                                  | 28 |
| 6 Aspectos éticos.....  | 29 |
| Bibliografia.....   | 30 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|        |  |
|--------|--|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária   |
| FDA    | Food and Drug Administration               |
| HAI    | Hepatite autoimune                         |
| ANA    | Anticorpo antinuclear                      |
| SMA    | Anticorpo anti-músculo liso                |
| LKM    | Anticorpo antimicrosoma de fígado e rim    |
| MEC    | Matriz Extracelular                        |
| ALT    | Alanina Aminotransferase                   |
| AST    | Aspartato aminotransferase                 |
| MHC    | Complexo Principal de Histocompatibilidade |
| APC    | Células Apresentadoras de Antígenos        |
| NFAT   | Fator Nuclear das Células T Ativadas       |
| IL-2   | Interleucina-2                             |
| FNT    | Fator de Necrose Tumoral                   |
| IFN    | Interferon                                 |
| EA     | Eventos Adversos                           |

## RESUMO

Alves, RA. **A hepatite auto-imune e a imunossupressão: terapêutica, cenário atual e perspectivas**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença crônica que se manifesta em decorrência da perda de tolerância imunológica do paciente à antígenos do próprio fígado. É uma doença necroinflamatória que atinge à todas as raças e, apesar de ser mais frequente no sexo feminino, tem também incidência no sexo masculino, podendo manifestar-se em qualquer faixa etária e podendo evoluir, na ausência de tratamento adequado, à um quadro de falência hepática e mesmo morte.

Bioquimicamente, tal enfermidade é caracterizada pela presença de auto-anticorpos, elevação das aminotransferases e hipergamaglobulinemia. Já histologicamente, têm-se a presença de necroses na região periportal ou perisseptal do fígado, infiltrado linfoplasmocitário com numerosos plasmócitos e também a formação de rosetas de hepatócitos.

A hepatite autoimune é uma alteração de incidência universal. Atualmente não se tem conhecimento preciso dos números de prevalência dessa doença. No entanto, de acordo com estimativas realizadas nos grandes centros de tratamento nacional, a prevalência da doença varia de 5 à 19% dentre as doenças hepáticas. A apresentação clínica típica dessa enfermidade é de paciente com início insidioso de letargia e astenia, quadros de icterícia (podendo estes serem ausentes), dores na região abdominal e quadros de hepatomegalia, dentre outros. Na ausência de tratamento adequado, a doença pode progredir para cirrose com suas complicações, como varizes de esôfago, ascite e encefalopatia hepática, bem como pode levar o paciente à falha hepática e, eventualmente, à morte.

**Palavras-chave: Hepatite; autoimunidade; anticorpos.**

## SUMMARY

Alves, RA. **Autoimmune hepatitis and the immunosuppression: therapeutics, current scenario and perspectives.** 2018. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic disease that manifests itself as a result of the patient's loss of immune tolerance to the liver's own antigens. It is a necroinflammatory disease that affects all races and, although it is more frequent in females, it also has an incidence in males, and may manifest itself in any age group and may evolve, in the absence of adequate treatment, to a liver failure and even death.

Biochemically, such disease is characterized by the presence of autoantibodies, elevation of aminotransferases and hypergammaglobulinemia. Histologically, there are the presence of necrosis in the periportal or perisseptal region of the liver, lymphoplasmacytic infiltrate with numerous plasma cells and also the formation of rosettes of hepatocytes.

Autoimmune hepatitis is a disease that has universal incidence. Currently there is no precise knowledge of the prevalence numbers of this pathology. However, according to estimates made in large national treatment centers, the prevalence of autoimmune hepatitis varies from 5 to 19% among liver diseases. The typical clinical presentation of this disease is a patient with insidious onset of lethargy and asthenia, pictures of jaundice (which may be absent), pain in the abdominal region and pictures of hepatomegaly, among others. In the absence of adequate treatment, the disease may progress to cirrhosis with its complications, such as esophageal varices, ascites and hepatic encephalopathy, as well as may lead to liver failure and, eventually, to death.

**Key-points: hepatitis; autoimmunity; autoantibodies.**

## 1. INTRODUÇÃO

---

A etiologia e os mecanismos fisiopatogênicos da hepatite auto-imune (HAI) são hoje poucos conhecidos. Atualmente, a hipótese mais aceita é de que a doença em questão ocorra devido à interação entre fatores genéticos e fatores externos (agentes infecciosos, drogas ou toxinas). Parte das dificuldades encontradas para se esclarecer a etiologia e fisiopatologia da doença é que, aparentemente, há uma lacuna de tempo grande entre o início da autoimunidade e o diagnóstico da doença sintomática, tornando impreciso a determinação dos fatores desencadeantes (MACKAY, 2008; MIELI-VERGANI; VERGANI, 2011; PORTA, 2000; “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas HEPATITE AUTOIMUNE 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA”, [s.d.]).

Quanto aos fatores externos, não estão todos bem definidos, mas incluem-se nesse grupo toxinas, agentes virais e drogas. E, assim como ocorre com a autoimunidade, a determinação desses agentes também é dificultada devido ao fato da indução por eles poder ocorrer muitos anos antes da manifestação da doença. De acordo com estudos, esses agentes ambientais que induzem a HAI desencadeariam a doença por possuírem epitopos com mimetismo molecular com certos auto-antígenos hepáticos, levando assim à quebra da tolerância imunológica pela superação da ignorância antigênica (NACIONAL; INQU, 2008). Os vírus mais apontados hoje são Epstein-Baar, citomegalovírus, os vírus das hepatites virais e o vírus do sarampo (gênero *Morbillivirus*, família *Paramyxoviridae*). Quanto às drogas, não se sabe se elas de fato induzem à HAI ou se apenas levam à uma hepatite medicamentosa com achados da hepatite autoimune e, nesse grupo de drogas, citam-se a nitrofurantoína, diclofenaco, interferon, alfametildopa, atorvastatina e algumas ervas medicamentosas.

No que diz respeito aos fatores genéticos, evidências sugerem que diferentes alelos de MHC classe II e polimorfismos específicos em pequenos nucleotídeos dentro de genes reguladores estão associados com o aumento no risco de se desenvolver a HAI. Ainda, indivíduos com haplótipos HAL A2, B8, C7, DR3, DR4 e DQ2 são geneticamente predispostos a desenvolver HAI (CARLA GOLDBERG; VICENTE RIZZO, 2015).



O diagnóstico da hepatite autoimune é feito levando-se em conta os achados clínicos, laboratoriais, histológicos e também genéticos e, além disso, a exclusão de outras doenças. Isso tudo porque a HAI não possui marcadores com sensibilidade e especificidade suficientes para definir seu diagnóstico isoladamente. É importante salientar que essa doença pode evoluir muito rapidamente de um quadro leve e assintomático para um quadro de cirrose hepática e mesmo óbito. Assim, é fundamental que para o êxito do tratamento e segurança da vida do paciente o diagnóstico seja feito já no início dos sintomas.

O tratamento de escolha atualmente é o uso de imunossupressores, sendo que o esquema terapêutico empregado logo de início é a associação Azatioprina + corticosteróide e a eficácia da terapêutica é avaliada pela capacidade de se induzir remissão completa e mantê-la após a suspensão da medicação, já que o objetivo é o controle definitivo da doença (PORTA, 2000).

## **2. OBJETIVOS**

---

O presente trabalho visa à elucidação e análise crítica da manifestação da hepatite autoimune em pacientes, tendo por objetivo revisar a etiologia da doença, as alterações bioquímicas e histológicas ocorrentes, o esquema terapêutico utilizado atualmente – com ênfase na utilização dos imunossupressores e no saldo dessa imunossupressão para o organismo – bem como os possíveis cenários futuros no manejo da doença.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

---

A metodologia consistiu no levantamento bibliográfico em bases de dados como PubMed, NCBI, Scielo e consulta aos Jornais de Hepatologia e Imunologia. Também foram empregadas consultas às revistas como NATURE e Revista FAPESP. Foi realizada a busca por artigos publicados nos últimos 20 anos, de modo a se obter informações mais atualizadas o possível. Foram empregadas as palavras-chaves “autoimmune hepatitis”, “immunossupression”,

“autoimmune disease”, “corticosteroids” e suas respectivas correlações em português. O critério de aceitação foi a publicação do artigo em período inferior aos 20 anos citados e cujo tema central era a hepatite auto-imune e/ou a imunossupressão. Ainda, foi utilizado também como critério de inclusão a publicação de artigos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Já para a exclusão, foram adotados os critérios de períodos de publicação do artigo superior a 20 anos – portanto só foram aceitos artigos que tenham sido publicados a partir de 1998. Também foram excluídos da busca artigos cujo idioma era diferentes dos citados acima e cujo foco central era em hepatites de etiologia viral, e não autoimune.

## 4. REVISÃO DA LITERATURA

---

### 4.1 Histórico da doença

A Hepatite autoimune foi descrita por Waldenström há mais de meio século atrás quando, em meados de 1940, começou-se a notar determinados quadros clínicos que hoje sabemos se tratar da Hepatite autoimune. Naquela época a doença era conhecida por “Hepatite Crônica Ativa” e por alguns outros nomes (MACKAY, 2008). Apesar das constatações sobre a doença terem sido feitas em 1940, estudos apontam que, muito provavelmente, a doença tenha se manifestado ainda antes de 1940, no entanto, as manifestações clínicas características da mesma eram atribuídas à uma infecção viral agressiva e persistente. Ainda, na época em questão os procedimentos laboratoriais necessários para o diagnóstico da doença, tais como biópsia do fígado, concentração de aminotransferases etc, não faziam parte da rotina diagnóstica e, alguns deles, nem mesmo haviam sido desenvolvidos. Assim, faltavam evidências que permitissem caracterizar a enfermidade como uma de origem autoimune (MACKAY, 2008; PORTA, 2000).

Waldenström primeiramente observou que a doença era de manifestação mais recorrente no sexo feminino do que no masculino. Ele descreveu a doença como sendo uma forma grave da hepatite já conhecida e na qual observava-se presente a rash acneiforme, a amnorreia (ausência da menstruação), concentração sérica elevada de gamaglobulina e aranhas vasculares (veias dilatadas que podem ser vistas com clareza sob a pele) (MACKAY, 2008; “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas HEPATITE AUTOIMUNE 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA”, [s.d.]

Mais tarde, em meados de 1960, foram descritos os auto-anticorpos característicos da doença – evidenciando-se aqui o anticorpo antinuclear (ANA), anticorpo antimúsculo liso (SMA) e o anticorpo antimicrosoma de fígado e rim (LKM) – e, assim, em 1965 adotou-se pela primeira vez o termo Hepatite Autoimune, tal qual o conhecemos hoje.

## 4.2 Definição e Epidemiologia

A hepatite autoimune (HAI) é descrita como uma doença de caráter necro-inflamatório que se manifesta no fígado e cuja ocorrência está associada à distúrbios que levam à perda de tolerância do sistema imunológico pelas células hepáticas, sendo os hepatócitos as principais células afetadas. A doença tem início e duração variável. As manifestações clínicas também são bastante variáveis, sendo que a doença pode ocorrer de forma aguda, crônica ou silenciosa, de acordo com (MIELI-VERGANI; VERGANI, 2011; PATHAK; KAMAT, 2018).

A HAI tem um perfil de continuidade (PORTA, 2000), sendo que os tratamentos existentes no mercado permitem o controle, mas não a completa erradicação da doença, uma vez que a mesma se sustenta por conta de um descontrole do sistema imunológico do próprio paciente. A enfermidade é caracterizada pela inflamação crônica das células hepáticas, o que leva, conseqüentemente, à destruição progressiva do fígado e à formação de cicatrizes (fibrose hepática). Não havendo o tratamento adequado, a doença progride para uma cirrose hepática que traz consigo uma série de complicações, como por exemplo as varizes de esôfago, a encefalopatia hepática e a ascite (IVONETE S. SOUSA E SILVA, [s.d.]; STÉFANO GONÇALVES JORGE, [s.d.]

A ocorrência da HAI é rara e universal e até hoje não foi possível determinar com clareza sua distribuição e predomínio mundial, uma vez que a quase totalidade dos estudos são performados em populações caucasianas e não incluem pacientes de origem asiática. Na América do Norte, de 11 à 23 % dos casos de doença hepática crônica devem-se à hepatite autoimune. Já nos Estados Unidos, estima-se que a haja de 100 a 200 mil habitantes com a doença (CZAJA, 2015; PATHAK; KAMAT, 2018). No Brasil, assim como mundialmente, a incidência da doença também não é plenamente conhecida. Entretanto, em um Inquérito Nacional sobre Hepatite Autoimune apresentado em 2001 no XVI Congresso Brasileiro de Hepatologia, apontou-se que a prevalência da HAI foi de 3,3% dentre as causas de hepatopatia crônica (“Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas HEPATITE AUTOIMUNE 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA”, [s.d.]

Ainda, apesar de apresentar-se também no sexo masculino, a manifestação da doença é mais comum no sexo feminino e tem, tipicamente, início insidioso de letargia e astenia. Estima-se que 30% dos portadores de HAI podem ter outras doenças autoimunes associadas e as manifestações clínicas, o comportamento da doença e a resposta ao tratamento variam de acordo com a predisposição genética, o grupo racial e a região geográfica de cada paciente (CZAJA, 2015, 2016; PORTA, 2000).

### **4.3 Progressão Fisiopatológica da HAI**

De início, após desencadeada a hepatite autoimune – por quaisquer um dos seus vários gatilhos ativadores – toma lugar no fígado um processo inflamatório de caráter crônico e persistente que acarreta na destruição progressiva das células hepáticas, principalmente dos hepatócitos. Esse processo inflamatório em curso leva, dentre tantas outras coisas, à proliferação exacerbada de linfócitos e monócitos que, por sua vez, sustentam a síntese e a secreção de fatores de crescimento, de citocinas fibrogênicas, de enzimas proteolíticas e de outras moléculas biologicamente ativas que compõem a Matriz Extracelular (MEC) (IVONETE S. SOUSA E SILVA, [s.d.]; LUÍS; MIRANDA, 2017; MORAES, 2005). Ou seja, com a progressão da doença ocorre um aumento cada vez maior na quantidade de MEC hepática. Em resposta à agressão e à perda das células hepáticas funcionais devido ao processo inflamatório, os reguladores de crescimento - citocinas, fator de crescimento epitelial, fator de crescimento hepatocitário, fator de crescimento transformador alfa e o fator de necrose tumoral - induzem uma hiperplasia hepatocitária, produzindo nódulos de regeneração (fibrose) e aumentando a vascularização arterial (angiogênese) da região.

Por definição, a fibrose é caracterizada pela deposição anormal de tecido conjuntivo em uma determinada região e, a grosso modo, o tecido conjuntivo nada mais é que a própria MEC e alguns tipos celulares cujas funções são de suporte estrutural, suporte célula-célula e célula-matriz, reserva energética, armazenamento de estruturas de defesa e proteção do organismo e

também meio de troca entre o sangue e as células. Logo, com o avanço da doença, instaura-se um quadro de MEC aumentada e portanto, fibrose aumentada.

Em condições normais e de homeostase do organismo, na presença de um estímulo agressor ao fígado ocorre um aumento nas forças que trabalham para aumentar a quantidade da matriz extracelular (processo de fibrogênese) e conseqüentemente instaurar um quadro de fibrose hepática. Entretanto, uma vez retirado esse estímulo agressor, iniciam-se os processos de reabsorção dessa MEC (processo de fibrólise) e o tecido é então restituído à sua estrutura normal. No entanto, uma vez que uma das características da hepatite autoimune é justamente seu perfil de continuidade, ou seja, não há retirada do estímulo agressor, a progressão da doença leva, em primeira instância, à um quadro disseminado de fibrose hepática, já discutida acima.

O processo evolutivo desse quadro de fibrose hepática culmina com a manifestação da cirrose, que é o estágio final da fibrose hepática avançada. Na situação de cirrose temos um quadro de transformação nodular - caracterizado pela presença de nódulos de regeneração cercados por tecido fibrótico denso - perda da arquitetura normal do órgão – uma vez que o tecido funcional é substituído por tecido fibroso – e, em última instância, temos também a falência hepática.

A cirrose hepática traz consigo uma série de complicações graves que podem levar à morte do paciente, dentre elas certas cardiomiopatias, ascite, esplenomegalia, encefalopatia hepática etc. Grande parte dessas complicações são oriundas da Hipertensão Portal criada no fígado. Como citado previamente, mediante estímulos agressores os fatores de crescimento levam ao aumento da vascularização arterial, produzindo novos vasos entre as lâminas de fibrose que cercam os nódulos de regeneração. Esses novos vasos conectam a artéria hepática e a veia portal às vênulas hepáticas, remodelando a circulação dentro do fígado. No entanto, a drenagem criada por esses vasos é de baixo volume e alta pressão para as vênulas hepáticas que não comportam todo o volume sanguíneo normal do fígado. Como consequência, têm-se um aumento de pressão na veia porta. Tanto as alterações no fluxo sanguíneo quanto à compressão das vênulas hepáticas pelos nódulos de regeneração contribuem

para a hipertensão portal, que leva à episódios de sangramento gastrointestinal, varizes gástricas, varizes no esôfago etc.

A perda da arquitetura hepática na cirrose leva à insuficiência hepática que, por sua vez, conduz à encefalopatia hepática - as substâncias e toxinas que não foram eliminadas pelo fígado circulam livre pela corrente sanguínea, migram até o cérebro e lá interferem na função cerebral, deteriorando a mesma. Ainda, essa insuficiência também causa coagulopatias e falência renal. Como os hepatócitos estão danificados e trabalhando aquém de sua capacidade, eles secretam menos bile, o que contribui para o desenvolvimento de colestase e icterícia. Ainda, a menor concentração de bile no intestino leva à problemas na digestão de dietas ricas em gorduras (triglicerídeos) e deficiência na absorção de vitaminas solúveis em gorduras, como a vitamina B, por exemplo (o que pode contribuir para a osteoporose). É também comum a ocorrência de desnutrição e alterações sanguíneas diversas. É importante destacar que a cirrose é irreversível, sendo que os tratamentos existentes são apenas de suporte. Quando da instauração da hepatite autoimune e na ausência de tratamento, cada uma das situações acima citadas são possíveis de acontecer, uma vez que fazem parte da progressão natural da doença, culminando, por fim, com a morte do paciente.

#### **4.4 Diagnóstico e Achados Clínicos**

Apesar do fato dos anticorpos próprios (auto-anticorpos) serem cruciais na determinação da doença, eles não são marcadores exclusivos e específicos da HAI, sendo que esses marcadores vistos na hepatite autoimune podem ser encontrados em diversas outras alterações autoimunes e, em alguns casos, tais anticorpos podem nem mesmo estarem presentes na própria HAI. Por conta disso, a análise isolada de anticorpos não basta, por si só, como método diagnóstico da doença e, desta forma, o diagnóstico é baseado na associação entre achados clínicos, imunológicos, bioquímicos e histológicos. Uma vez chegado a uma conclusão sobre o diagnóstico, é feita uma biópsia do fígado para se confirmar definitivamente o quadro de HAI e para determinar a

extensão do dano hepático (MIELI-VERGANI; VERGANI, 2011; NACIONAL; INQU, 2008).

Em 1987 foi proposta a classificação da HAI em dois subtipos: tipo 1 e tipo 2 (HAI-1) e (HAI-2). Essa subclassificação proposta teve como base o perfil de positividade para os auto-anticorpos, uma vez que esse perfil permitia agrupar a doença em grupos cujas características clínicas, sorológicas, bioquímicas e imunogenéticas eram mais similares entre si.

A hepatite autoimune tipo 1 tem como auto-anticorpos característicos o anticorpo antimúsculo liso (SMA) e/ou o anticorpo antinuclear (ANA) e é responsável por 75% dos casos de HAI, atingindo principalmente crianças, adolescentes e adultos na faixa etária dos 40 anos. Já a HAI tipo 2 tem como auto-anticorpo característico o antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (anti-LKM1) que pode ou não estar associado ao anticitosol hepático tipo 1 (anti-LC1) e está associada mais a manifestações agudas em crianças (CZAJA, 2016; MACKAY, 2008; MIELI-VERGANI; VERGANI, 2011; NACIONAL; INQU, 2008).

Apesar desse agrupamento em dois subtipos, os mecanismos diagnósticos e também o tratamento da doença é único para ambas as classificações.

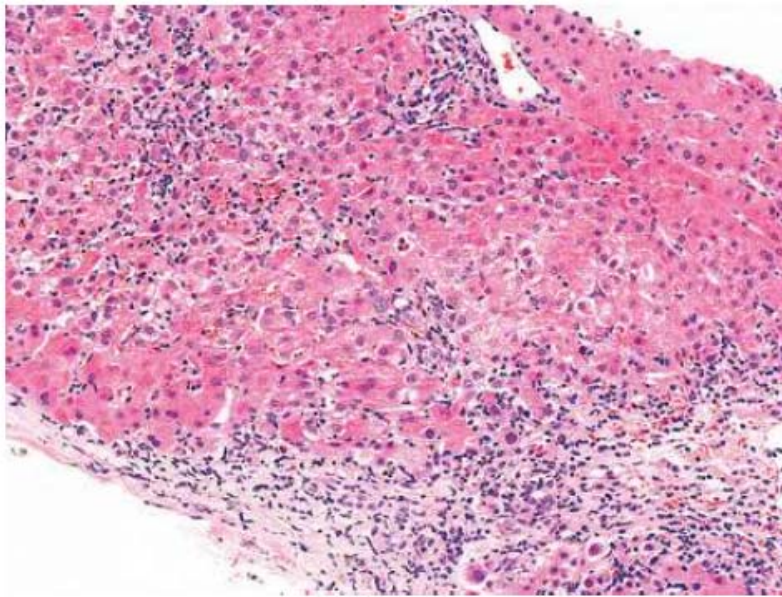
No que tange aos aspectos clínicos da doença e considerando-se um perfil crônico de manifestação – em detrimento ao perfil agudo e fulminante que pode existir em alguns casos – observa-se que a HAI se manifesta com sintomas não específicos, como fadiga, náuseas, dores abdominais e artralgia (dor na articulação). Tanto que, por conta dessa falta de especificidade, têm-se observado cada vez mais que os diagnósticos vem acontecendo devido à achados acidentais de função hepática anormal em exames de rotina. Ou seja, grande parte das vezes o paciente procura o médico alegando sintomas não relacionados à função hepática e então, após os exames, descobre-se a enfermidade. Ainda nos sintomas clínicos, ocasionalmente ocorre de os primeiros sintomas clínicos da HAI serem justamente complicações da hipertensão portal, como sangramentos gastrointestinais e aumento do volume do baço, sem que se tenha conhecimento do comprometimento hepático.

Independentemente de quais sejam os sintomas, ao menos um terço dos pacientes apresentam, no momento do diagnóstico, um quadro de cirrose,



indicando que a doença já havia se estabelecido muito antes, situação que pode ser observada também para paciente com HAI aguda (MIELI-VERGANI; VERGANI, 2011).

Dentre os achados histológicos da HAI temos a “Hepatite de Interface”, que é uma característica típica mas não exclusiva da doença. Essa hepatite de interface é um achado caracterizado pela infiltração de células linfoplasmocitárias no parênquima hepático (Figura 1).



**Figure 1** | Interface hepatitis. Interface hepatitis is a typical finding of AIH; it is characterized by a dense portal and periportal lymphocyte and plasma cell infiltrate that disrupts the parenchymal limiting plate. Hematoxylin & eosin staining. Magnification x40. Courtesy of Dr Alberto Quaglia.

Além disso, ainda no quesito histologia, é muito comum que se observe hepatócitos inchados e com núcleo picnótico (núcleo altamente condensado) e, em casos em que a doença toma um curso fulminante, observa-se necrose massiva e colapso multilobular (CZAJA, 2016; MIELI-VERGANI; VERGANI, 2011; “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas HEPATITE AUTOIMUNE 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA”, [s.d.]).

Quanto aos aspectos sorológicos, são característicos da doença concentrações elevadas de imunoglobulinas (hiperglobulinemia) e concentrações elevadas de aminotransferases.

Dado a quantidade de fatores à serem levados em conta no momento do diagnóstico, o Grupo Internacional da Hepatite Autoimune (GIHAI) propôs, em 1993, um sistema que permitiu a caracterização da hepatite autoimune como provável ou definitiva (tabela 1).

Tabela 1. (STÉFANO GONÇALVES JORGE, [s.d.])

|                            | <b>Definitivo</b>   | <b>Provável</b>  |
|----------------------------|---|--|
| Histologia hepática        | Hepatite de interface de atividade moderada ou severa com ou sem hepatite lobular ou necrose centro portal em ponte, mas <i>sem</i> lesões biliares ou granulomas bem definidos ou outras alterações importantes sugestivas de outra etiologia.                                   | Mesmo que para "definitivo".   |
| Exames bioquímicos         | Qualquer anormalidade nas <a href="#">transaminases</a> séricas, especialmente se a <a href="#">fosfatase alcalina</a> não estiver muito elevada. Concentrações séricas normais de <a href="#">alfa-1-antitripsina</a> , <a href="#">cobre</a> e <a href="#">ceruloplasmina</a> . | Mesmo que para "definitivo", mas pacientes com concentrações anormais de cobre ou ceruloplasmina podem ser incluídos, desde que a <a href="#">doença de Wilson</a> tenha sido excluída após investigação adequada.   |
| Imunoglobulinas            | Concentrações de imunoglobulinas totais, gamaglobulina ou IgG no soro acima de 1,5 vezes o limite superior da normalidade.  | Qualquer elevação de imunoglobulinas totais, gamaglobulina ou IgG no soro acima do limite superior da normalidade.   |
| Anticorpos                 | Soropositividade para os anticorpos ANA, AML ou anti LKM1 em títulos acima de 1:80. Títulos menores (especialmente para o LKM1) podem ser significativos em crianças. Sorologia para <a href="#">antimitocôndria</a> negativa.  | Mesmo que para "definitivo", mas com títulos de 1:40 ou maiores. Pacientes soronegativos para esses anticorpos mas soropositivos para outros (relacionados à HAI) podem ser incluídos.   |
| Marcadores virais          | Soronegatividade para marcadores de infecção ativa para os vírus das hepatites <a href="#">A</a> , <a href="#">B</a> e <a href="#">C</a> .  | Mesmo que para "definitivo".   |
| Outros fatores etiológicos | Consumo médio de álcool inferior a 25 g/dia. Ausência de uso recente de drogas sabidamente <a href="#">hepatotóxicas</a> .  | Consumo de álcool inferior a 50 g/dia e ausência de história de uso de drogas hepatotóxicas. Pacientes que consumiram quantidades maiores de álcool e drogas sabidamente hepatotóxicas podem ser incluídos, se houver evidências claras de manutenção do dano ao fígado mesmo após abstinência alcoólica e suspensão da medicação. |

Esse sistema proposto pela GIHAI passou por diversas validações e provou ter uma sensibilidade de 97% a 100%. Ainda, por não haver exames específicos para a HAI, foi desenvolvido, também pela GIHAI, um sistema de score (Tabela 2) que permite pontuar positivamente as características que indiquem a presença da HAI e atribuir pontos negativos às características que são contraditórias ou indicativas de outras doenças.

De acordo com essa sistematização, antes do início do tratamento uma pontuação maior de 15 classificaria o diagnóstico como "certeza" e uma pontuação de 10-15 classificaria o diagnóstico como "provável". Uma vez iniciado o tratamento com corticoterapia, seria feita nova avaliação e uma pontuação acima de 17 daria certeza de HAI e entre 12-17 daria como provável

HAI” (“FEdEração brasileira de gastroEntErologia Programa de Educação Médica Continuada”, [s.d.]; NACIONAL; INQU, 2008).

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

| <b>Parâmetros</b>  | <b>Escore</b> |
|--|---------------|
| Sexo feminino  | +2            |
| <b>Fosfatase alcalina: AST/ALT (número de x acima do normal)</b>       |               |
| < 1,5  | +2            |
| 1,5 – 3,0  | 0             |
| > 3,0  | -2            |
| <b>Globulinas, gamaglobulinas ou IgG (número de x acima do normal)</b> |               |
| > 2,0  | +3            |
| 1,5 – 2,0  | +2            |
| 1,0 – 1,5  | +1            |
| < 1,0  | 0             |
| <b>Autoanticorpos (títulos pela IFI, em cortes de ratos)</b>           |               |
| <b>Adultos: AAN, AAML, AAMFR-1</b>                                     |               |
| > 1/80   | +3            |
| 1/80   | +2            |
| 1/40   | +1            |
| <1/40  | 0             |
| Antimitocôndria  | -4            |
| <b>Marcadores Virais</b>   |               |
| 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/<br>negativa  | -4/ +1        |
| Consumo alcoólico: < 25g/dia >   | +2/ -2        |

|   |       |
|---|-------|
| 60g/dia   |       |
| 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    |
| <b>Autoanticorpos auxiliares em pacientes com AAN, AAML ou AAMFR-1 negativos</b>  |       |
| Antiantígeno hepático solúvel, anticitosol hepático tipo 1, antifígado e pâncreas, antiproteína específica hepática, antirreceptor de asialoglicoproteína, antiantígeno de membrana plasmática de hepatócito humano ou antifração glicoesfingolípídea 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    |
| <b>Resposta terapêutica</b>   |       |
| Completa/recidiva durante ou depois da retirada do tratamento após resposta completa inicial  | +2/+3 |
| <b>Diagnóstico definitivo</b>   |       |

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| Antes do tratamento         | > 15  |
| Após o tratamento           | > 17  |
| <b>Diagnóstico provável</b> |       |
| Antes do tratamento         | 10-15 |
| Após o tratamento           | 12-17 |

Em 2008 propôs-se uma atualização desse sistema de score e uma nova sistematização – mais simplificada e considerando apenas 4 variáveis – histologia, níveis de IgG, anticorpos e ausência de hepatite viral (tabela 3). Com esse novo sistema, sendo a soma dos pontos igual a 6, o diagnóstico é provável. Sendo a soma dos pontos igual ou maior a 7, o diagnóstico é definitivo (“Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas HEPATITE AUTOIMUNE 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA”, [s.d.]; STÉFANO GONÇALVES JORGE, [s.d.]).

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

| Variável  | Resultado                             | Pontuação |
|---|---------------------------------------|-----------|
| ANA ou SMA  | ≥ 1/40                                | 1         |
| ANA ou SMA  | ≥ 1/80                                | 2         |
| LKM   | ≥ 1/40                                |           |
| SLA   | 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, emperipolese e rosetas

## **4.5 Fatores etiológicos e antígenos leucocitários humanos**

Até hoje a etiologia da hepatite autoimune permanece pouco elucidada. No entanto, uma hipótese muito bem aceita é de que a mesma origina-se através da integração de múltiplos fatores, incluindo-se nessa hipótese fatores genéticos – com genes que trabalham sozinhos ou em concerto – e fatores externos diversos. Além disso, tem sido também discutido a participação de auto-antígenos, ativação imunogênica alterada e expansão de células efectoras (MIELI-VERGANI; VERGANI, 2011; NACIONAL; INQU, 2008).

Dentre os fatores externos é notável a participação de drogas – medicamentosas e/ ou de abuso – toxinas diversas e agentes virais, sendo que os vírus mais frequentemente envolvidos são citomegalovírus (pertencente à família dos herpesvírus), Epstein-Baar, vírus do sarampo e os vírus responsáveis pelas hepatites virais. Já quanto às drogas mais comumente associadas, destacam-se o interferon, atorvastatina, diclofenaco e nitrofurantoina. Não se sabe ao certo se essas drogas levam, de fato, à HAI ou se as mesmas causam uma hepatite medicamentosa com achados da doença em questão (NACIONAL; INQU, 2008).

Devido ao caráter crônico da enfermidade, não é possível determinar com precisão quais desses agentes externos tiveram envolvimento no desenvolvimento da doença, uma vez que o paciente pode ter entrado em contato com o agente muitos anos antes dos primeiros sintomas virem a aparecer e o diagnóstico ser estabelecido. Esses agentes desencadeantes possuiriam em sua estrutura moléculas que mimetizariam auto-antígenos do fígado. Essas moléculas, ao entrar em contato o sistema imunológico do indivíduo, seriam reconhecidas pelas células de defesa e levariam à quebra da tolerância imunológica pela superação da “ignorância antigênica”. Esses processos poderão ser melhores entendidos conhecendo-se os conceitos de Complexo Principal de Histocompatibilidade.

### **4.5.1 MHC classe I e MHC classe II**

O MHC – Complexo Principal de Histocompatibilidade – consiste em um Locus do genoma onde estão contidos vários genes essenciais para o sistema

imunológico. Os genes contidos nesse loci codificam proteínas receptoras que ficam alocadas na superfície das células e que reconhecem e apresentam antígenos próprios e externos para o sistema imune adaptativo. Esse é um processo fundamental no organismo pois permite o desenvolvimento da tolerância imunológica à auto-anticorpos. Existem dois tipos de MHC, o MHC classe I e o classe II e eles divergem entre si na forma em que apresentam o antígeno para a célula T, responsável pelo reconhecimento do antígeno e pela resposta efetora. O MHC classe II apresenta antígenos às células T auxiliares, enquanto o MHC classe I apresenta às células T citotóxicas (CARLA GOLDBERG; VICENTE RIZZO, 2015; MESQUITA JÚNIOR et al., 2010).

Para que o antígeno seja apresentado, o mesmo deve, primeiramente, ser processado no interior da células e originar fragmentos que então se associam às moléculas de MHC e são conduzidos até os receptores nas células T. O MHC classe I associa-se à fragmentos originados pela degradação de proteínas endógenas (intracelulares) e o MHC classe II associa-se à fragmentos gerados pela proteólise de proteínas exógenas (extracelulares).

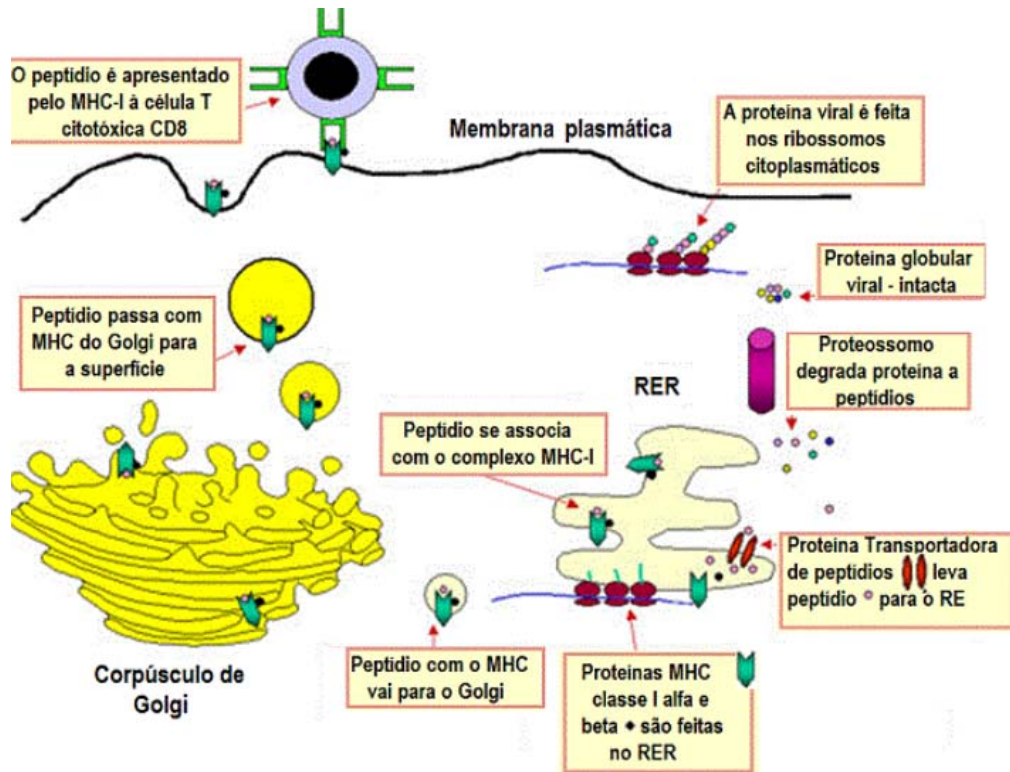
#### **4.5.1.1 Processamento e apresentação de antígenos – MHC I**

O MHC classe I é expresso em todas as células nucleadas. A grosso modo, inicialmente um conjunto complexo de múltiplas proteínas com atividades proteolíticas (conhecido por proteossomos) presentes no citosol das células fragmentam a proteína antigênica à ser processada. Esses fragmentos gerados acoplam-se as proteínas transportadoras e atravessam a membrana do retículo endoplasmático, em cujo interior tem início a formação e organização do complexo formado por MHC I, cadeia de beta2microglobulina e peptídeo, que é então transportado à superfície da célula para ser apresentado (figura 2) (CARLA GOLDBERG; VICENTE RIZZO, 2015).

Essa via de processamento é também conhecida por via citosólica ou endógena e está envolvida na apresentação de peptídeos virais, uma vez que o processo de proliferação viral é endógeno e utiliza todo o aparato maquinário da célula infectada. No interior da célula, as partículas virais produzidas pelos vírus podem se associar ao MHC I e

sinalizar para a célula T a infecção que está em andamento. (CARLA GOLDBERG; VICENTE RIZZO, 2015; MESQUITA JÚNIOR et al., 2010).

**Figura 2.** Via da apresentação de um antígeno sintetizado endogenamente.



#### 4.5.1.2 Processamento e apresentação de antígenos – MHC II

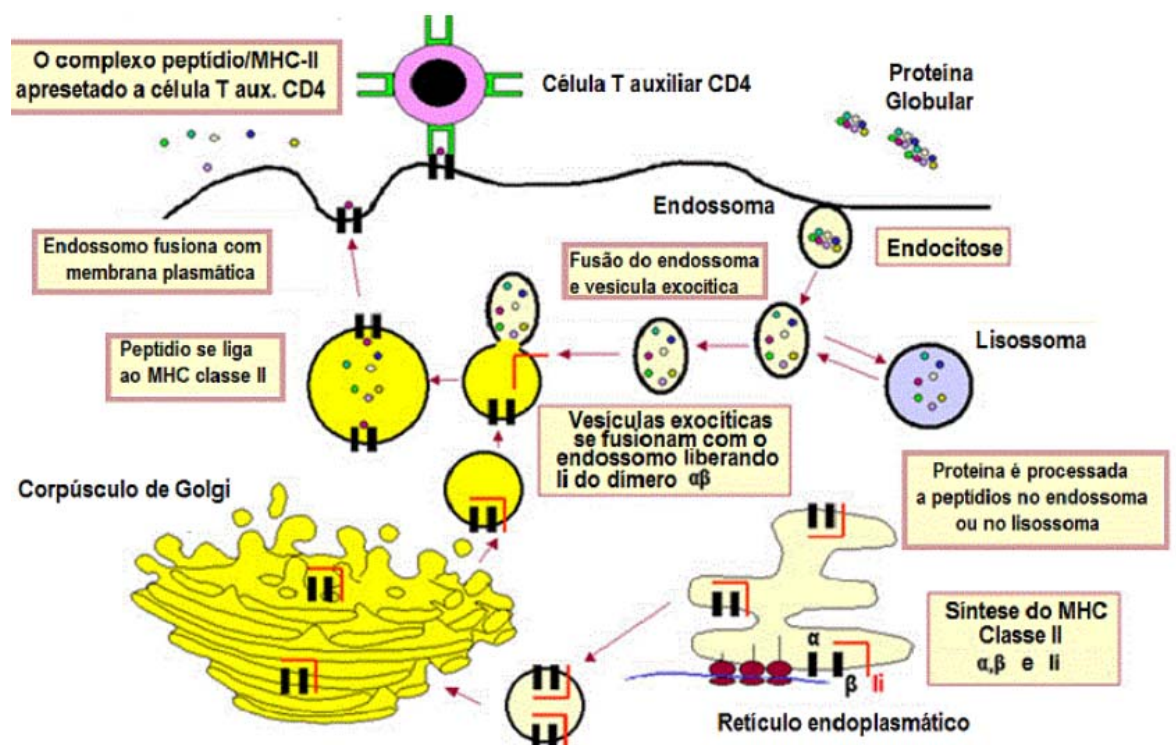
Ao passo que todas as células nucleadas apresentam MCH I, apenas uma determinada população específica – chamadas de células apresentadoras de antígenos – expressam o MHC II. Dentre essas células apresentadoras de antígenos, os macrófagos, as células dendríticas (células de Langerhan) e as células B são as principais. A expressão de MHC II se dá de forma constitutiva mas também pode ser induzida, quando em vista de uma infecção.

Como destacado na figura 3, os antígenos sofrem endocitose e, no interior do endossomo, são fragmentados por proteínas que possuem atividade proteolítica enzimática. No retículo endoplasmático ocorre a síntese e montagem das cadeias alfa e beta do MHC II e também de uma cadeia invariante. Esse MCH II recém sintetizado é transportado ao



endossomo via aparelho de Golgi e, no endossomo, ocorre a degradação da cadeia invariante do MCH II e associação do mesmo ao fragmento peptídico do antígeno internalizado. Uma vez associados, MCH II e peptídeos migram à superfície da célula, onde são apresentados à célula efetora (CARLA GOLDBERG; VICENTE RIZZO, 2015).

**Figura 3.** Via de apresentação de um antígeno exógeno.



#### 4.5.2 Células Efetoras e resposta imunológica

Sabe-se hoje que a predisposição genética à hepatite autoimune está relacionada aos genes do MHC classe II.

Uma vez estabelecida a ligação MHC II – auto-antígeno, esse complexo migra à superfície da célula apresentadora e lá sinaliza para o linfócito T auxiliar, que então liga-se ao complexo e torna-se ativo (primeiro sinal). O segundo sinal para a ativação do linfócito T auxiliar é a ligação da molécula CD28 de sua superfície à molécula B7 da APC. O perfil de resposta TH1 é composto pelas citocinas, interferon-γ, fator de necrose tumoral-α interleucina-2. Já o perfil de resposta TH2 é constituído pelas interleucinas 4, 5, 6, 8, 10 e

13. As citocinas do tipo 1 facilitam o processos de expansão clonal dos linfócitos T citotóxicos por regularem a imunidade celular. Quanto as citocinas do tipo 2, atuam ativando as células B e estimulando a produção de auto-anticorpos, influenciando a imunidade humoral. Durante a fase ativa da HAI observa-se predomínio das citocinas do tipo 1 no fígado do paciente. Após tratamento e mediante remissão da doença, o predomínio fica com as citocinas tipo 2.

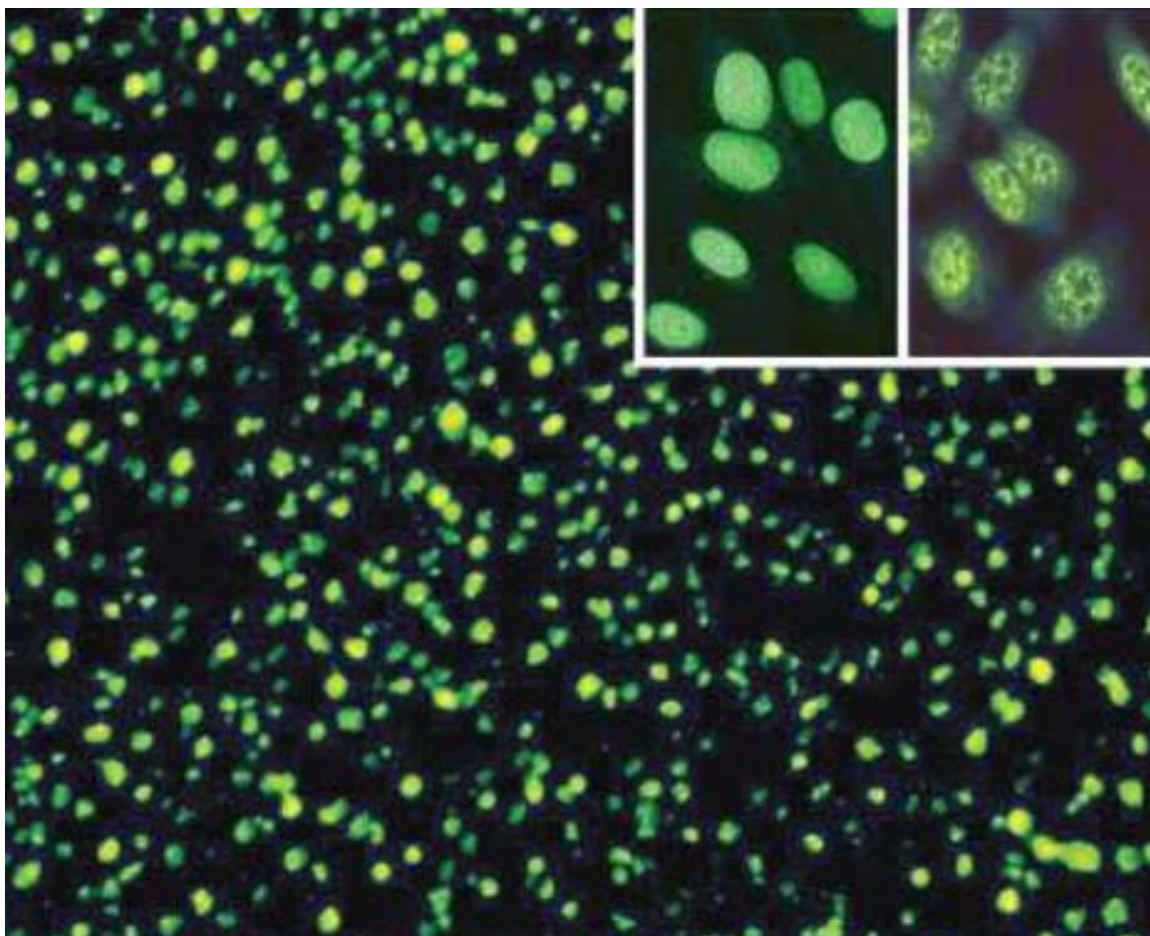
## **4.6 Auto-anticorpos na HAI**

Como dito anteriormente, a presença de auto-anticorpos é característica fundamental na HAI e, apesar do fato da concentração desses auto-anticorpos estarem acima do normal na doença, tal concentração não trabalha como indicativo da gravidade da doença bem como também não serve como indicativo da extensão da resposta imunológica à doença (NACIONAL; INQU, 2008). Os anticorpos de maior importância são o ANA e o SMA, uma vez que os mesmos estão presentes em 70-80% dos pacientes portadores da doença. Além deles, são também importantes o anticorpo anti-LKM1, anti-LC1 e o AMA. Nos ateremos aqui ao ANA, SMA e anti-LKM1

### **4.6.1 Anticorpo antinúcleo (ANA)**

No início de 1960 foi introduzido na prática clínica a detecção do ANA por meio de imunofluorescência indireta e permanece até hoje como um dos pilares no diagnóstico da doença. O ANA é o anticorpo menos específico da doença, já que é encontrado em diversas outras alterações hepáticas, tais como cirrose e hepatite de origem alcoólica, dentre outras. Reage contra inúmeros antígenos nucleares – proteínas nucleares e histonas incluídas – e é encontrado em 50-70% dos portadores, estando como marcador isolado em apenas 15-20% dos casos. Tem se observado que, em até 50% das manifestações, ANA aparece associado com SMA (MACKAY, 2008) (MIELI-VERGANI; VERGANI, 2011).

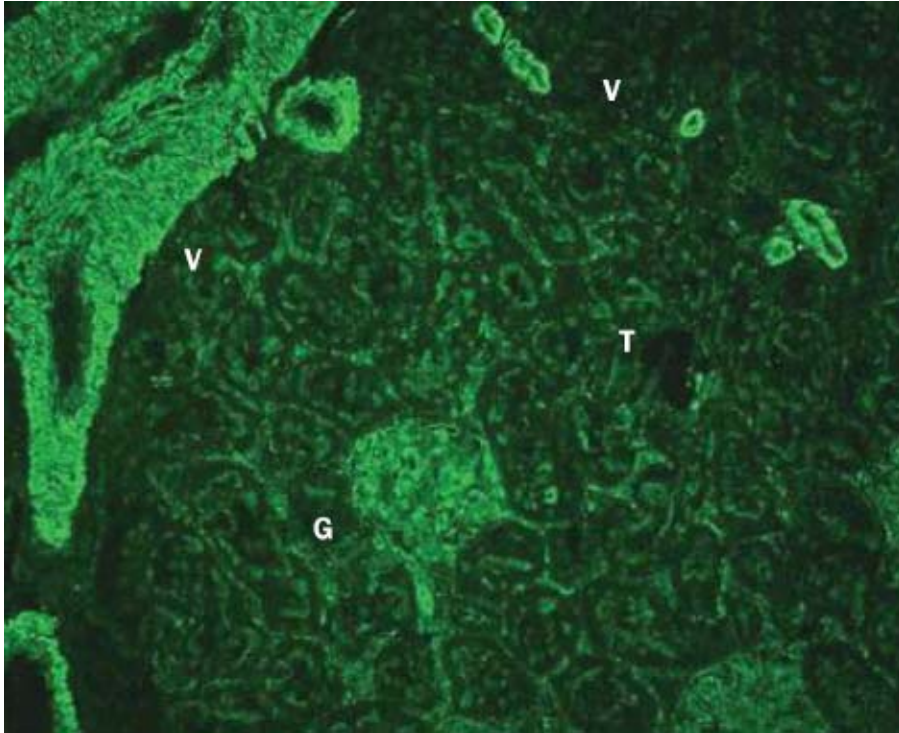
**Figura 4.** Anticorpo antinuclear na hepatite autoimune. Padrão de imunofluorescência de ANA no fígado de roedores (imagem principal)



#### **4.6.2 Anticorpo antimúsculo liso (SMA)**

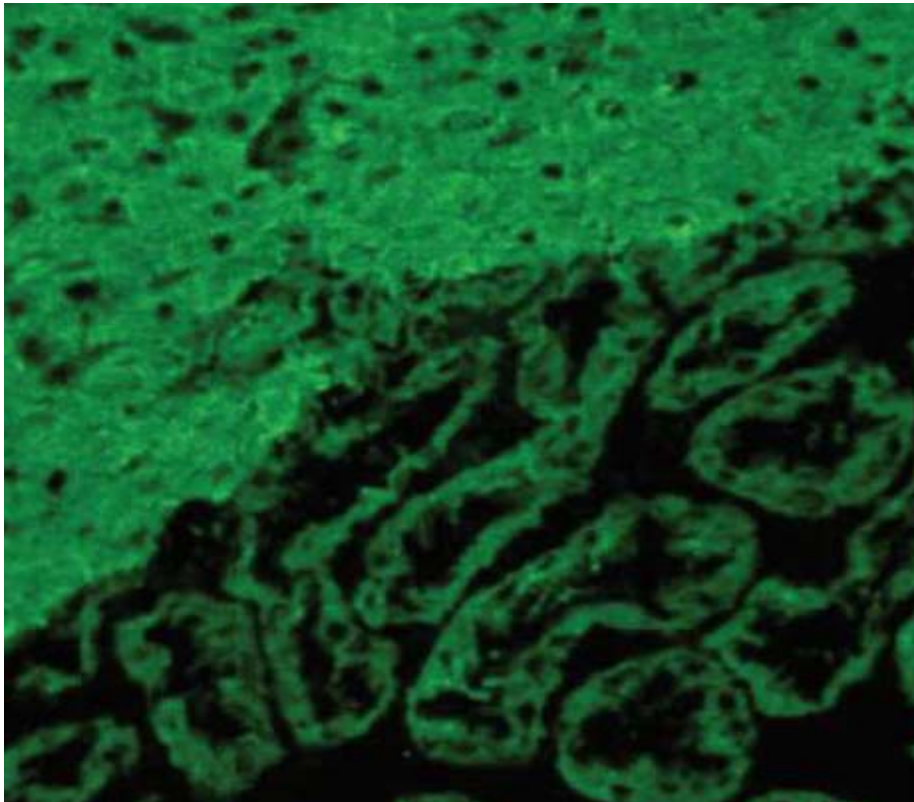
Observou-se pela primeira vez, em 1963, que o soro de portadores da hepatite autoimune reagia contra um determinado componente presente na musculatura lisa do estômago de roedores. Mais tarde, demonstrou-se que esse reagente presente no soro era o SMA e que o mesmo reagia à actina; atualmente, SMA é descrito como o principal marcador da HAI. Para a classificação do SMA adota-se o seguinte comportamento: quando da fluorescência em vasos sanguíneos, denomina-se vascular (SMA-V); quando da fluorescência em vasos e glomérulos, diz glomerular (SMA-G) e, havendo fluorescência em vasos/glomérulos/tubular, é chamado tubular (SMA-T). Quando em títulos altos ( $>1/80$ ), os padrões SMA-T e SMA-G são associados à HAI. Estão presente em 70% dos pacientes portadores e atuam como marcador único em pelo menos 30% dos casos (NACIONAL; INQU, 2008).

**Figura 5.** Anticorpo anti-músculo liso na hepatite autoimune. Padrão de imunofluorescência do SMA no rim de roedor.



#### 4.6.3 Anticorpo antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (anti-LKM1)

**Figura 6.** Anticorpo antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 na hepatite autoimune. Padrão de imunofluorescência do anti-LKM1 em seção de rim e fígado de roedor.



É considerado um anticorpo mais raro que os dois anteriores, ocorrendo geralmente quando ANA e SMA estão ausentes. Não tem significância na HAI-1 e está presente em 90% dos casos de HAI-2, sendo o mais importante marcador desse tipo de hepatite. Foi descoberto pela primeira vez em cortes de rim e fígado de roedor e tem como alvo o antígeno citocromo CYP2D6, alocado no retículo endoplasmático.

## **4.7 Tratamento na HAI**

O objetivo do tratamento na HAI é o mesmo que para a grande maioria das doenças, ou seja, induzir a remissão da patologia no paciente e impedir a progressão da doença à quadros clínicos mais críticos, que neste caso são representados pela cirrose hepática, falência do fígado e, em última instância, a morte. Para manifestações grave da doença e na ausência de tratamento adequado, a sobrevida observada tem sido de apenas 60%. (NACIONAL; INQU, 2008). Tem sido observado ao longo dos anos que, independentemente do grau de comprometimento do fígado, não havendo um quadro de encefalopatia hepática instaurado, o tratamento com imunossupressores tem sido responsável pela remissão da doença em 80% dos casos (MIELI-VERGANI; VERGANI, 2011). A duração do tratamento é indeterminada, variando de acordo com a resposta de cada paciente à terapia. No entanto, recomenda-se que seja adotado ao menos 3 anos de tratamento ininterruptos.

Uma vez suspenso o tratamento – após remissão da doença – observa-se a ocorrência de recidiva da HAI em 60-90% dos casos, levando à necessidade de um tratamento de manutenção para esses pacientes.

### **4.7.1 Tratamento padrão**

Já no início de 1970 descobriu-se que a farmacoterapia à base de prednisona levava à uma melhora nas funções hepáticas (reduzia ou normalizava os níveis de aminotransferases, gamaglobulinas e bilirrubinas, aumentava os níveis de albumina circulante e levava à redução nos fatores de inflamação no fígado). Também observou-se

melhoras nas apresentações sintomáticas e na sobrevida do portador de HAI. Ainda nos anos 70, foi também descoberto que a associação de prednisona com Azatioprina permitia manter a remissão da doença com doses mais baixas de esteroide e com menor ocorrência de eventos adversos (MIELI-VERGANI; VERGANI, 2011). Essa farmacoterapêutica proposta em 1970 é a que permanece em vigor até hoje. De acordo com instruções da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), é instruído que se inicie o tratamento com os imunossuppressores imediatamente após confirmado o diagnóstico de HAI e a posologia indicada reside em doses iniciais de 30 mg de prednisona associada à 1-2 mg de Azatioprina por dia. Dados estatísticos atuais tem mostrado que no tratamento onde há associação entre os fármacos a ocorrência de eventos adversos se dá em apenas 10% dos pacientes, ao contrário da monoterapia com prednisona, onde a ocorrência de eventos adversos gira em torno de 44%. Ainda de acordo com as diretrizes da AASLD, pacientes em monoterapia de prednisona deverão iniciar o tratamento com doses de 40-60 mg/dia (MIELI-VERGANI; VERGANI, 2011). Devido ao fato da azatioprina ser hepatotóxica, em alguns determinados casos, principalmente naqueles onde há presença de icterícia, é recomendado que se inicie o tratamento com altas doses de esteróides e, somente após observado melhora no quadro da HAI se introduza a azatioprina. O tratamento imunossupressivo traz resultados excelentes na remissão da doença, tanto que, nos casos em que não se observa melhora no quadro, deve-se desconfiar do diagnóstico de HAI.

O sucesso no tratamento da doença é marcado pela diminuição e/ou erradicação dos sintomas clínicos, pela normalização nos níveis de AST, ALT e imunoglobulina G e também pela diminuição nos níveis de auto-anticorpo. Em aproximadamente 40-80% dos pacientes observa-se reicidência da doença e esta deve-se, principalmente, a tentativa de suspensão ou a falta de aderência ao tratamento (mais comum em adolescentes).

A prednisona é um corticosteroide sintético cujas propriedades são predominantemente de glicocorticoides. Sua atuação dá-se principalmente pela transcrição gênica; devido à sua estrutura lipofílica, a prednisona atravessa a membrana celular e, no citoplasma da célula liga-se à sua proteína receptora. Uma vez ligadas, ocorre uma alteração estrutural que permite a passagem de ambas ao núcleo, onde se ligam à regiões promotoras de certos genes – os chamados elementos responsivos aos glicocorticoides – e induzem a síntese de proteínas anti-inflamatórias. Ainda, mais importante é o processo de transrepressão, onde monômeros da molécula de glicocorticoide/receptor de CG interagem com fatores de transcrição - proteína ativadora 1 (AP-1) e fator nuclear kB (NF-kB) – e promovem a inibição desses fatores, impedindo assim que os mesmos desempenhem as funções pró-inflamatórias que lhe são devidas. É por essa via que é reduzida a produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucina 6 (IL-6), interleucina 2 (IL-2), prostaglandinas e fator de necrose tumoral (MARIA ALVARENGA ANTI; DALVA NEUBARTH GIORGI; HABIB CHAHADE, 2008).

A azatioprina, por sua vez, é um derivado imidazólico da mercaptopurina e sua ação dá-se através de seu metabólito ativo, o nucleotídeo de tioguanina (6-TGN). Esses 6-TGN atuam antagonizando as purinas, pois são incorporados ao DNA como falsos metabólitos e interferem na síntese de DNA e RNA e também na síntese protéica, inibindo assim o crescimento e proliferação dos linfócitos T e B e gerando a imunossupressão (PACHECO NETO et al., 2008).

Dentre os efeitos adversos observados pelo uso dos corticosteroides estão inclusos indução de diabetes e redução da densidade dos ossos. Já quanto aos EA da Azatioprina, estão inclusos náuseas, vômitos, pancreatite, erupções cutâneas, supressão da medula etc. Esses EA notados desaparecem progressivamente quando da retirada do medicamento, ao contrário dos EA gerados pelos corticosteroides, que permanecem por mais tempo no organismo.

Um tratamento de longo prazo com imunossupressores está frequentemente associado ao surgimento de alguns cânceres extra-hepáticos, como por exemplo câncer de pele e linfomas Não-Hodgkin, dados estes observados comparando-se a incidência destes cânceres em pacientes em tratamento de HAI e no restante da população. Ainda, observou-se que em pacientes em estado cirrótico, há um risco aumentado de carcinoma hepatocelular (MIELI-VERGANI; VERGANI, 2011).

#### **4.7.2 Farmacoterapias alternativas**

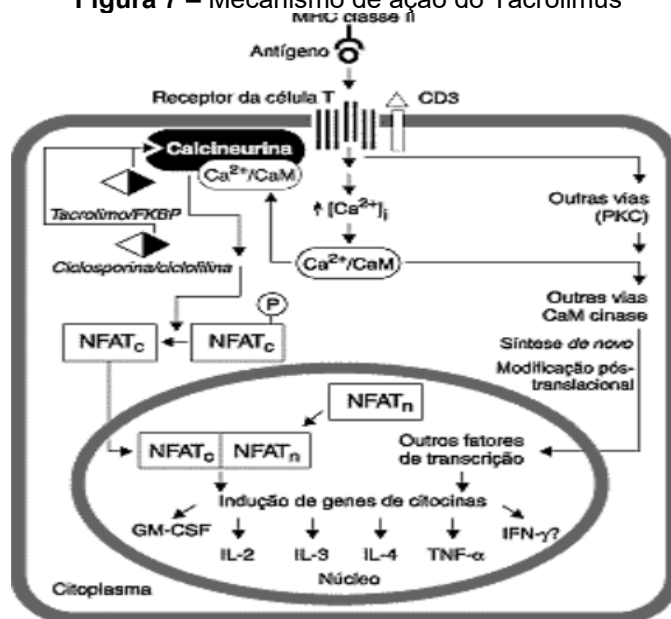
Devido ao fato do uso de altas doses de esteroides estarem frequentemente associadas à uma série de eventos adversos, têm-se buscado fármacos alternativos que levassem à remissão da doença sem causar os mesmos EA que os esteroides. Um exemplo é o uso da Ciclosporina e do Tacrolimus. O Tacrolimus é um antibiótico macrolídico com potente ação imunossupressora e pertencente à classe dos inibidores da calcineurina. Ele inibe a resposta de base celular e humoral e inibe a secreção de várias citocinas - [interleucina 2 IL-2, IL-3, IL-4 e interferon- $\alpha$ . Quando o receptor da célula T se liga ao antígeno, ocorre ativação da transdução de sinal e essa ativação leva à um aumento no cálcio intracelular. Esse alto gradiente de  $Ca^{2+}$  ativa a enzima serina-treonina fosfatase  $Ca^{2+}$  dependente, também conhecido como calcineurina. Uma vez ativa, essa enzima age sobre um componente citoplasmático do NFAT (NFATc - fator nuclear das células T ativadas), estimulando à passagem deste do citoplasma para o núcleo, onde então esse componente se liga à outros fatores nucleares da NFAT regula a transcrição de vários genes, entre eles os que levam à produção de interleucina-2 (IL-2), fator estimulador de colônias e granulócitos, fator de necrose tumoral (FNT), interferon (IFN) etc. A calcineurina também atua desfosforilando outra proteína reguladora no citoplasma – a proteína ativadora de um octâmero (OAP) – que, uma vez desfosforilada, migra até o núcleo e atua como fator de transcrição. O tacrolimus, ligado à sua proteína de ligação,



atua ligando-se de forma estável à calcineurina e impedindo a atividade catalítica da mesma, inibindo, conseqüentemente, a migração do NFAT e da OAP ao núcleo e impedindo portanto a transcrição de genes pró-inflamatórios (ARDENGI; CERESÉ, [s.d.]).

A ciclosporina, por sua vez, possui grande similaridade com o tacrolimus, sendo também um fármaco imunossupressor da classe dos inibidores da calcineurina e atuando pelo mesmo mecanismo de ação do tacrolimus. A diferença entre ambos os fármacos está no momento da ligação com a proteína para haja inibição da atividade catalítica da calcineurina. Vale ressaltar que a proteína de ligação do tacrolimus é a FKBP e da ciclosporina é a ciclofilina.

**Figura 7 – Mecanismo de ação do Tacrolimus**



Apesar da associação ciclosporina/tacrolimus ser uma proposta interessante, são necessário mais estudo que permitam investigar a vantagem desse tratamento sobre o padrão, levando-se em contas os custos mais altos e a possível toxicidade do mesmo.

Em estudos realizados na Europa, tem-se demonstrado que a budosenida é uma alternativa válida e eficaz à pacientes que apresentam riscos de EA aos esteroides. Foi utilizado uma combinação de budosenida (glicocorticoide com propriedades anti-inflamatórias e

endócrino-metabólicas) com Azatioprina tem levado à remissão da HAI de forma mais eficiente que a combinação dose-média de Prednisona + Azatioprina. Neste estudo em questão, à um dos grupos foram ministradas 3mg de budosenida 3 vezes ao dia e ao outro 40mg de prednisona diariamente. Ao final de 6 meses o índice de remissão da HAI no grupo da budosenida foi de 60%, enquanto que no grupo da prednisona (tratamento padrão) foi de 39%. No entanto, salienta-se que a budosenida não pode ser utilizada em pacientes cirróticos, que correspondem à 1/3 dos pacientes de HAI.

Para casos de difícil tratamento, onde não há resposta terapêutica adequada, é utilizado prednisona em associação com Micofenolato de Mofetila, um medicamento utilizado para evitar rejeições de órgãos após transplante (“micofenolato de mofetila”, [s.d.]).

#### **4.7.3 Transplante Hepático**

Nos casos em que ocorre a hepatite fulminante ou que o paciente progride para falência hepática – mesmo sob tratamento com imunossupressores – o tratamento recomendado é o transplante hepático. Cerca de 20% dos paciente transplantados apresentam os sinais clássicos da HAI – altos níveis de AST e ALT, presença de autoanticorpos, hepatite de interface etc. – pós transplante. Assim, recomenda-se o tratamento de longo prazo com esteroides com doses mais altas do que as normalmente utilizadas após um transplante.

#### **4.7.4 Perspectivas para tratamentos futuros**

Como discorrido anteriormente, a causa central da patogênese na HAI é a perda da imunorregulação do organismo que acarreta nos quadros característicos da doença. Partindo-se disso, as perspectivas é que os tratamentos futuros possam alvejar especificamente os agentes imunológicos responsáveis pelo desenvolvimento e sustento da progressão da doença e curar a doença completamente, sem a necessidade do uso de medicamentos que inibam todo o sistema

imunológico. As abordagens terapêuticas mais promissoras nessa linha consiste na manipulação de citocinas, na supressão de genes, no uso de imunossuppressores recombinantes, esquemas de vacinação de células T, dentre outras. No entanto, todas essas propostas são ainda especulações e não há nenhum estudo clínico em andamento a esse respeito.

## **5. ANÁLISE CRÍTICA E CONCLUSÃO**

---

Conforme explanado no decorrer do texto, até o momento não há clareza suficiente sobre os mecanismos que levam ao desenvolvimento da HAI. Sabe-se que é uma doença de esfera multifatorial e especulam-se os vários agentes que atuam como gatilho; entretanto, nada disso é conclusivo. Devido ao fato de não ser preciso o mecanismo que desencadeia e sustenta a doença, não há hoje no mercado uma terapia específica para o tratamento da HAI, uma vez que não são conhecidos os gatilhos específicos da doença. Devido à essa falta de especificidade, todas as terapias utilizadas até hoje são embasadas na imunossupressão não específica do organismo, o que gera uma série de complicações à longo prazo não somente devido aos EA que cada um dos medicamentos podem causar, mas também devido à susceptibilidade à qual o organismo é exposto devido à imunossupressão prolongada – por exemplo, a grande incidência de outras doenças autoimunes em pacientes de HAI em tratamento imunossupressivo e, também, a recorrente manifestação de uma série de infecções oportunas.

Devido ao fato da hepatite autoimune ser uma doença relativamente rara e cuja remissão é facilmente alcançada com tratamento imunossupressivo não específico, as indústrias farmacêuticas e também a comunidade científica como um todo não tem investido na busca e desenvolvimento de outras alternativas terapêuticas, mais focadas e mais específicas para a HAI em questão. Esse é um panorama que deve mudar, para o bem de todos os portadores da doença e para o próprio avanço no entendimento dos mecanismos da doença. Além

disso, ao destrinchar alguns aspectos hoje desconhecidos da doença, poderão se abrir portas para diagnósticos mais precisos e imunoterapias mais eficazes e menos tóxicas ao organismo, representando tanto um ganho na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes quanto um ganho em termos financeiros, uma vez que os tratamentos específicos poderão levar aos desfechos finais em menor tempo do que a terapia comum e com menores custos ao sistema de saúde.

## **6. ASPECTOS ÉTICOS ENVOLVIDOS**

---

Uma vez que para a realização deste trabalho não foram utilizadas cobaias – animais ou humanas – e não foram também manipulados organismos geneticamente modificados ou infringido qualquer aspecto que tange à ética, o mesmo não foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa. Entretanto, o presente material de revisão foi elaborado em conformidade à Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), respeitando-se às diretrizes éticas que dizem respeito ao zelo pela legitimidade das informações.

## BIBLIOGRAFIA

1. ARDENGHI, J.; CERESÉR, K. M. M. Tacrolimus na imunossupressão em transplantes hepáticos. [s.d.].
2. CARLA GOLDBERG, A.; VICENTE RIZZO, L. Estrutura do MHC e função – apresentação de antígenos. Parte 2 MHC structure and function – antigen presentation. Part 2. v. 13, n. 1, p. 157–62, 2015.
3. CZAJA, A. J. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. **Clinics in Liver Disease**, v. 19, n. 1, p. 57–79, 2015.
4. CZAJA, A. J. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. **Gut and Liver**, v. 10, n. 2, p. 177–203, 2016.
5. **FEderação brasileira de gastroEnterologia Programa de Educação Médica Continuada**. . [s.l: s.n.]. Disponível em: <[http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC\\_HEPATO\\_33\\_FINAL.pdf](http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC_HEPATO_33_FINAL.pdf)>. Acesso em: 02 set. 2018.
6. IVONETE S. SOUSA E SILVA. Cirrose Hepática. **Cadernos de Gastroenterologia**, v. 67, p. 111–120, [s.d.].
7. LUÍS, P.; MIRANDA, S. Doença Hepática Alcoólica. 2017.
8. MACKAY, I.-R. Historical reflections on autoimmune hepatitis. **World journal of gastroenterology**, v. 14, n. 21, p. 3292–300, 7 jun. 2008.
9. MARIA ALVARENGA ANTI, S.; DALVA NEUBARTH GIORGI, R.; HABIB CHAHADE, W. Antiinflamatórios hormonais: Glicocorticóides einstein. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/923-Einstein\\_Suplemento\\_v6n1\\_pS159-165.pdf](http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/923-Einstein_Suplemento_v6n1_pS159-165.pdf)>. Acesso em: 20 Ago. 2018.
10. MESQUITA JÚNIOR, D. et al. **ARTIGO DE REVISÃO Sistema Imunitário- Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B** **Rev Bras Reumatol**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n5/v50n5a08.pdf>>. Acesso em: 1 set. 2018.
11. **micofenolato de mofetila**. . [s.l: s.n.]. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11666392016&pldAnexo=3045803](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11666392016&pldAnexo=3045803)>. Acesso em: 04 set. 2018.
12. MIELI-VERGANI, G.; VERGANI, D. Autoimmune hepatitis. **Nature Reviews Gastroenterology Hepatology**, p. 10, 2011.
13. MORAES, H. Cirrose hepática. n. 1, p. 1–8, 2005.

14. NACIONAL, P.; INQU, I. I. Grupo de Trabalho para Controle de Tuberculose no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. p. 1–4, 2008.
15. PACHECO NETO, M. et al. **Monitoração terapêutica da azatioprina: uma revisão Therapeutic drug monitoring of azathioprine: a review.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v44n3/02.pdf>>. Acesso em: 06 set. 2018.
16. PATHAK, S.; KAMAT, D. Autoimmune Hepatitis in Children. **Pediatric Annals**, v. 47, n. 2, p. e81–e86, 1 fev. 2018.
17. PORTA, G. **ARTIGO DE REVISÃO Jornal de Pediatria Hepatite auto-imune Autoimmune hepatitisJ. pediatr. (Rio J.)**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.jped.com.br/conteudo/00-76-S181/port.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.
18. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas HEPATITE AUTOIMUNE 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA.** . [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-hepatite-autoimune-livro-2012.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.
19. STÉFANO GONÇALVES JORGE. **Hepatite Autoimune.** Disponível em: <[http://www.hepcentro.com.br/hepatite\\_autoimune.htm](http://www.hepcentro.com.br/hepatite_autoimune.htm)>. Acesso em: 08 ago. 2018.
20. ALBERTO, Sara F. **Critérios diagnósticos na hepatite auto-imune.** *Jornal Português de Gastreenterologia*, Lisboa, vol. 20, no. 4, jul. 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0872-81782013000400002](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-81782013000400002)>. Acesso em: 27-fev-2018.
21. FERREIRA, Alexandre R. et al. **Hepatite auto-imune em crianças e adolescents: estudo clínico, diagnóstico e resposta terapêutica.** *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v78n4/v78n4a10.pdf>> Acesso em 26-Fev-2018.
22. DYWICKI, Janine et. Al. **The influence of genetic predisposition and autoimmune hepatitis inducing antigens in disease development.** *Jornal of Autoimmunity*, Vol. 78, Mar. 2017, Pag. 39-45. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089684111630364X>>. Acesso em: 27-Fev-2018.

Data: São Paulo, 28 de Novembro 2018

Data: São Paulo, 28 de Novembro 2018

Rebecca de Amorim Alves

Rebecca de Amorim Alves

Marco Antonio Stephano

Marco Antonio Stephano