Daniela Donha Ouno

Hepatite autoimune tipo1 em crianças : fatores laboratoriais associados com a resposta histológica e evolução da doença

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Programa de: Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Gilda Porta

SÃO PAULO

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ouno, Daniela Donha
Hepatite autoimune tipo 1 em crianças : fatores laboratoriais associados com a resposta histológica e evolução da doença / Daniela Donha Ouno. -- São Paulo, 2012.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Pediatria.
Orientadora: Gilda Porta.

Descritores: 1.Hepatite auto-imune 2.Crianças 3.Histologia 4.Resultado de Tratamento

USP/FM/DBD-149/12

Dedico esta dissertação, em especial a minha orientadora, pela pessoa e profissional exemplar e dedicada que é, bem como por ter confiado em meu trabalho.

A minha família e noivo, por sua compreensão e pelo apoio em todos os momentos desta importante etapa em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr Evandro Sobroza de Mello, pela revisão cuidadosa do material histológica.

Ao Dr Alexandre Ferraro, pela execução da análise estatística.

À Dra Irene Kazue Miura, pela colaboração em etapas deste trabalho.

À secretária Adriana Bezerra, pela colaboração eficiente em etapas deste trabalho.

Aos que apoiaram e auxiliaram durante a realização desta dissertação:

Dra Renata Pereira Sustovich Pugliese

Dra Vera Lúcia Baggio Danesi

Ao corpo de funcionários do Instituto da Criança “Pedro Alcântara” do Hospital da Clínicas da FMUSP, pelo auxílio técnico durante a execução desta dissertação.

Às crianças que foram fonte desta dissertação.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Índice de Tabelas

Resumo

Sumário

1 INTRODUÇÃO 1

2 OBJETIVOS 19

3 CASUÍSTICA 21

4 METODOLOGIA 24

4.1 Estudo Clínico 25

4.2 Exames Laboratoriais 26

4.2 Estudo Anátomo-Patológico 28

4.3 Tratamento 30

4.4 Análise Estatística 32

5 RESULTADOS 33

6 DISCUSSÃO 44

7 CONCLUSÕES 56

8 REFERÊNCIAS 58

APÊNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS

HAI -	HEPATITE AUTOIMUNE
HLA -	ANTIGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO
ALT -	ALANINA AMINOTRANSFERASE
AST -	ASPARTATO AMINOTRANSFERASE
GGT -	GAMAGLUTAMILTRANSFERASE
FA -	FOSFATASE ALCALINA
TAP -	TEMPO DE PROTROMBINA
TTPA -	TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADO
AAML -	ANTICORPO ANTIMÚSCULO LISO
AAN -	ANTICORPO ANTINUCLEAR
AAMFR-1 -	ANTICORPO ANTIMICROSSOMAL FÍGADO RIM TIPO 1
AAM -	ANTICORPO ANTIMITOCONDRIA
AAA -	ANTICORPO ANTIACTINA
AASF -	ANTICORPO CONTRA ANTÍGENO SOLÚVEL DO FÍGADO
ANCA -	ANTICORPO CONTRA CONSTITUINTES CITOPLASMÁTICOS DE LEUCÓCITOS POLIMORFONUCLEARES E MONÓCITOS
IFI -	IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA
ELISA -	ENZIMA IMUNOENSAIO
IgG -	IMUNOGLOBULINA G
VHA -	VÍRUS DA HEPATITE A
VHB -	VÍRUS DA HEPATITE B
VHC -	VÍRUS DA HEPATITE C
CMV -	VÍRUS CITOMEGALOVÍRUS

EBV - VÍRUS EPSTEIN BARR

RNI - RAZÃO NORMAL INTERNACIONAL

PELD - PEDIATRIC END-STAGE LIVER DISEASE

MELD - MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Manifestações extra-hepáticas de autoimunidade 5
Tabela 2 - Sistema de escore para diagnóstico de HAI, revisado em 1999 11
Tabela 3 - Critérios diagnósticos simplificados para hepatite autoimune....12
Tabela 4 - Dados demográficos e autoanticorpos dos 40 pacientes estudados 23
Tabela 5 - Valores mínimo, máximo, mediana, média e desvio padrão dos exames laboratoriais ao diagnóstico no grupo sem remissão histológica 35
Tabela 6 - Valores mínimo, máximo, mediana, média e desvio padrão dos exames laboratoriais ao diagnóstico no grupo com remissão histológica 35
Tabela 7 - Valores mínimo, máximo, mediana, média e desvio padrão dos exames laboratoriais ao diagnóstico no grupo com melhora da arquitetura 36
Tabela 8 - Valores mínimo, máximo, mediana, média e desvio padrão dos exames laboratoriais ao diagnóstico no grupo sem melhora da arquitetura 36
Tabela 9 - Evolução histológica em relação à arquitetura e atividade inflamatória da primeira para segunda biópsia 37
Tabela 10 - Características Histológicas das 40 crianças estudadas 38
Tabela 11 - Resultado dos exames laboratoriais ao diagnóstico em relação à remissão histológica.....39
Tabela 12 - Resultado dos exames laboratoriais ao diagnóstico em relação à melhora do grau arquitetural 40
Tabela 13 - Associação dos exames laboratoriais categorizados por percentil com remissão histológica 41
Tabela 14 - Associação dos exames laboratoriais categorizados por percentil com melhora do grau arquitetural.....41
Tabela 15 - Tempo necessário para atingir remissão clínico-laboratorial em relação à remissão histológica.....42
Tabela 16 - Tempo necessário para atingir remissão clínico-laboratorial em relação à melhora do grau arquitetural 42
Tabela 17 - Características dos pacientes em que houve suspensão do tratamento.....43

RESUMO

Ouno DD. *Hepatite autoimune tipo1 em crianças : fatores laboratoriais associados com a resposta histológica e evolução da doença* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 68p.

INTRODUÇÃO: A pesquisa de fatores que possam reconhecer precocemente quais serão os pacientes portadores de HAI com boa evolução ou aqueles que serão resistentes ao tratamento, levaria a um melhor planejamento da terapia. *OBJETIVOS*: Determinar se fatores laboratoriais pré-tratamento, e o tempo necessário para atingir remissão clínico-laboratorial são preditivos de remissão histológica ou melhora do grau arquitetural na HAI tipo1 em crianças. *MÉTODOS*: Estudo retrospectivo com 50 crianças portadoras de hepatite autoimune tipo 1 acompanhadas na Unidade de Hepatologia Pediátrica do Instituto da Crianças HC- FMUSP, no período de 1992 a 2012. Realizado revisão de 93 biópsias hepáticas às cegas por um único patologista. *RESULTADOS*: Foram selecionadas 40 crianças segundo critérios de inclusão. Na biópsia inicial a atividade inflamatória grau 4 e cirrose eram predominantes (31 pacientes-77,5%), sendo que na biópsia de controle, 17 crianças atingiram remissão histológica e 11 melhora do grau arquitetural. Não encontramos valores estatísticos dos fatores laboratoriais ao diagnóstico em relação à remissão histológica. Já em relação à arquitetura, os exames bilirrubina total (p=0,02) e direta (p=0,04) e o tempo de Protrombina (p=0,07) foram relacionados à melhora do grau arquitetural quando apresentavam valores com menor alteração. O tempo necessário para atingir remissão clínico-laboratorial não apresentou correlação com a melhora do padrão inflamatório ou arquitetural. O tratamento foi suspenso em 14 crianças, com taxa de recaída de 50%, em que a maioria ainda apresentava atividade inflamatória na histologia. O tempo de tratamento foi maior nas crianças que evoluíram com remissão sustentada depois de retirada da medicação. *CONCLUSÕES*: Observou-se em nosso estudo que os fatores laboratoriais ao diagnóstico, independente de seu grau de alteração, não podem predizer quais as crianças que evoluirão para remissão histológica. As crianças com menor grau de alteração de bilirrubina total e direta e tempo de Protrombina, são as que evoluíram com reversão da fibrose hepática. O tempo necessário para atingir a remissão clínico-laboratorial não foi fator preditivo de melhora histológica. Recaída depois da suspensão do tratamento foi associada a presença de atividade inflamatória, e os pacientes em remissão sustentada são os com maior tempo de tratamento.

Descritores: 1.Hepatite auto-imune 2.Crianças 3.Histologia 4.Resultado de Tratamento

ABSTRACT

Ouno DD. *Autoimmune hepatitis type 1 in children : laboratorial features associated with histology and outcome* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2012. 68p.

INTRODUCTION: The study of factors that can recognize, earlier, which patients will be carrying autoimmune hepatitis presenting good outcome or those who will be resistant to treatment, would lead to a much better therapy planning. This study aims to: determine whether pretreatment laboratory factors and the time required for achieving clinical and laboratory remission are predictors of histological remission or improvement of the architectural degree in AIH type 1 in children. METHODS: A retrospective study of 50 children with autoimmune hepatitis type 1 accompanied by the Pediatric Hepatology Unit of the Institute of Children HC- FMUSP between 1992 and 2012. A review of 93 liver biopsies was randomly conducted by a single pathologist. RESULTS: Forty children were selected according to criteria of inclusion. In the initial biopsy the inflammatory activity level 4 and cirrhosis were predominant (31 patients-77, 5%), in the control biopsy 17 patients achieved histological remission and 11 presented improvement in the architectural degree. We found no statistical values of the diagnostic laboratory factors in relation to histological remission. Regarding the architecture, the exams total bilirubin ($p = 0.02$) and direct bilirubin ($p = 0.04$) and prothrombin time ($p = 0.07$) were related with the improvement of the architectural level when presented the values with lower changes. The time required for achieving clinical and laboratory remission presented no correlation with the improvement of the inflammatory or architectural pattern. The treatment was suspended in 14 children with relapse rate of 50%, in most of them the inflammatory activity still present on histology. The length of treatment was longer in children who developed sustained remission after the withdrawal of medication. CONCLUSIONS: We observed in our study that the laboratory factors for the diagnosis, regardless their degree of alteration, can not predict which children will progress to histological remission. The children who presented lower degrees of change in total and direct bilirubin and prothrombin time are those who have progressed to reversal of liver fibrosis. The time required for achieving clinical and laboratory remission was not a predictive factor for histological improvement. Relapse after discontinuation of treatment was associated to the presence of inflammatory activity, and patients with sustained remission are the ones who had longer period of treatment.

Descriptors: 1.Autoimmune hepatitis 2.Children 3. Histology 4.Treatment outcome

1 INTRODUÇÃO

A Hepatite autoimune (HAI) é uma doença inflamatória progressiva do fígado de causa desconhecida, caracterizada pelo aumento das enzimas hepáticas, hipergamaglobulinemia, autoanticorpos não órgão específicos circulantes e alterações histológicas com a presença de hepatite de interface.

A apresentação clínica é muito variável, desde assintomática até falência hepática fulminante. Há um predomínio no sexo feminino, com frequência entre mulheres e homens na proporção de 3:1.[1] Pode estar associado a outras doenças auto-imunes[2], como tireoidite, colite ulcerativa, diabetes tipo 1, artrite reumatóide e doença celíaca.

A HAI foi descrita primeiramente por Waldenstrom em 1950 quando este descreveu uma forma crônica de hepatite acometendo mulheres jovens com icterícia, elevação da gamaglobulina e amenorréia, e que eventualmente evoluía para cirrose. Em 1956, quando Mackay e colaboradores encontraram anticorpo antinuclear (anticorpo positivo em lúpus eritematoso) em hepatites crônicas, surgiu o conceito de autoimunidade como etiologia e foi proposto o termo “hepatite lupóide”. Waldenstrom também foi o primeiro a relatar o efeito benéfico do corticosteroide nestes pacientes e consequentemente o relato da primeira doença hepática crônica que poderia ser curada através de tratamento medicamentoso.[3]

A HAI acomete todas as raças e ocorre em todas as áreas geográficas.[1,4,5] Estudos epidemiológicos mostram prevalência de 1:10.000 em caucasianos e em japoneses.[1,6,7] Trata-se de uma doença rara na infância, correspondendo 5 a 10% do total das doenças hepáticas, entretanto em crianças acima de dois anos de idade, a HAI deve ser uma sempre considerada na presença de sinais e sintomas de doença hepática prolongada ou grave, sem etiologia determinada.[8]

Classicamente, são descritos dois tipos de HAI. O tipo 1 caracteriza-se pela positividade do anticorpo músculo liso e/ou fator antinúcleo, com picos de incidência entre 10 e 20 anos de idade e constitui 80% dos casos de HAI. Já o tipo 2 é caracterizado pela positividade do anticorpo antimicrossomal fígado-rim e/ou anti-citosol e, na sua maioria, o início ocorre na infância.[8] Em crianças, a idade média de apresentação no tipo 1 está entre 10 e 11 anos, e no tipo 2 está entre 6 e 7 anos.[1] Existem algumas diferenças clínicas entre os dois subtipos, particularmente em relação à resposta ao tratamento e à evolução.

Vários fatores desencadeantes foram propostos incluindo infecções virais, drogas e vacina[9], mas nenhum fator mostrou estar envolvido na patogênese da doença. O mecanismo que desencadeia a HAI ainda é desconhecido, mas alterações imunológicas parecem ser as responsáveis pelo dano hepático. A patogênese sugere que um fator desencadeante, uma falha no mecanismo da tolerância imunológica e uma predisposição genética corroboram para indução de células T contra antígenos do fígado, levando a processo necroinflamatório e consequentemente a fibrose do fígado.[10]

Assim, a citotoxicidade mediada por células anticorpo-dependente, bem como a infiltração portal e peri-portal de linfócitos e plasmócitos sugere fortemente mecanismo imunológico.[11]

Há predisposição genética e está associada ao complexo de histocompatibilidade (MHC) classe II, mais especificamente com o antígeno leucocitário humano (HLA)-DR. Na Europa e América do Norte, a susceptibilidade na HAI tipo I está associada ao HLA DR3 (DRB1*0301) e DR4 (DRB1*0401). Contudo, achados distintos foram encontrados em grupos étnicos de diferentes regiões. No Japão e em adultos na Argentina está associado a DRB1*0405, no México a DRB1*0404, e nas crianças na Argentina e no Brasil ao HLA-DRB1 * 1301. No Brasil foi observado uma associação secundária com HLA-DRB1*0301.[12,13] Na HAI tipo 2 foi conferido susceptibilidade ao HLA DR7 (DRB1*0701) e DR3 (DRB1*0301).[14,15]

O início dos sintomas pode ser inespecífico como fadiga, anorexia e perda de peso, ou até mesmo estar ausente, e o diagnóstico é suspeito apenas pelo achado de hepatomegalia ou aumento das aminotransferases. O início insidioso de icterícia flutuante, ou sintomas inespecíficos, que regridem espontaneamente, pode levar a erros diagnósticos e atraso no tratamento.[16]

A forma de apresentação mais comum em crianças é de uma hepatite aguda.[17] Geralmente, apresenta-se de forma mais agressiva que nos adultos.[8] A HAI na criança parece ter uma apresentação mais grave, por atraso no diagnóstico ou concomitância com outras doenças autoimunes como a colangite esclerosante. Pode ter ainda como apresentação inicial

um quadro de falência hepática fulminante, ou ainda, a doença crônica não diagnosticada que se exacerba espontaneamente e parece ser aguda. Para reconhecer esta forma, devem-se excluir outras causas como viral, medicamentosa ou metabólica.

Manifestações extra-hepáticas de autoimunidade também podem estar presentes desde o início do diagnóstico ou surgirem no decorrer do tratamento (Tabela 1). Na história do paciente é comum ocorrer doenças autoimunes em familiares de 1º e 2º grau, como doenças tireoidianas, diabetes mellitus tipo 1, artrite reumatoide, vitiligo, psoríase.

Tabela 1 - Manifestações extra-hepáticas de autoimunidade

Local	**Manifestações**
Pele	psoríase, rubor malar, acne, pápulas inflamatórias, estrias gravídicas, lupus , vitiligo, fenômeno de Raynaud
Sistema Locomotor	artralgia, artrite
Rins	albuminúria, hematúria, glomerulonefrite, acidose tubular renal
Gastrointestinal	doença inflamatória intestinal (retocolite ulceratica ou Chron), doença celíaca
Pulmões	efusões pleurais, alveolite fibrosante
Endócrino	Fácies cushingóide, ginecomastia em meninos, amenorréia, tireoidite, hipoparatireoidismo, diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2
Cardiovascular	Poliarterite nodosa
S. reticuloendotelial	anemia hemolítica autoimune, crioglobulinemia
Ocular	iridociclite

Do ponto de vista laboratorial os valores das aminotransferases (AST e ALT) podem variar durante a evolução da doença, com valores de duas até cinquenta vezes acima do valor da normalidade. Gamaglutamiltransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA) geralmente estão pouco aumentadas, entretanto, se estas estiverem muito elevadas, pode haver concomitância com lesões de ductos biliares, ou seja, achados clínicos e laboratoriais de hepatite autoimune e colangite esclerosante. A colangiografia definirá as alterações biliares. A dosagem das proteínas plasmáticas é útil para auxiliar no diagnóstico de HAI tanto para avaliar a função hepática, como também um marcador laboratorial. A hipergamaglobulinemia ocorre à custa de aumento da imunoglobulina G.

Os autoanticorpos são marcadores sorológicos da HAI, mas não são específicos. Anticorpos antinucleares, anticorpo antimúsculo e anticorpo antimicrossomal fígado-rim tipo 1 (AAMFR-1) constituem marcadores para o diagnóstico e classificação da HAI. Os títulos podem variar durante o curso da doença.[10] Os níveis séricos não estão correlacionados com a atividade e gravidade da doença, e nem predizem a evolução do tratamento.[19]

Mais recentemente foi descrito outro marcador, o anticorpo contra antígeno solúvel do fígado (AASF) com alta especificidade para HAI (99%), e foi proposto como autoanticorpo para o tipo 3 da hepatite autoimune. Entretanto este autoanticorpo pode aparecer em pacientes com HAI tipo 1 e 2.[1] Quando é marcador isolado poderá ser considerado como marcador de autoimunidade. Este anticorpo identifica indivíduos que possuem alterações histológicas mais graves, requerem mais tempo de tratamento, invariavelmente

recaem após a retirada da medicação, e evoluem com mais frequência para o transplante hepático.[19]

Os anticorpos antimúsculo liso (AAML) podem ser detectados através da técnica de imunofluorescência indireta (IFI) ou enzima imunoensaio (ELISA). Bottazzo et al[20] utilizando fígado e rim de roedores, observaram fluorescência em vasos, glomérulos e fibrilas de células tubulares e consideraram títulos positivos quando maior que 1/80. O grupo do King´s College em Londres considera títulos positivos, para crianças, quando for maior que 1/20. Sabe-se que os anticorpos antimúsculo liso podem estar presentes, geralmente em títulos baixos, em outras doenças, como na mononucleose infecciosa, colangiopatias obstrutivas, colangite esclerosante primária, hepatites agudas, tumores malignos e em indivíduos saudáveis (3 a 14%). A especificidade do AAML na HAI tipo 1 relaciona-se com a actina filamentosa, que é o principal componente dos microfilamentos do músculo liso e se denomina de anticorpo anti-actina (AAA). [19]

Os anticorpos antimicrossomais de fígado e rim tipo 1 (AAMFR1) podem ser detectados através da técnica de IFI, utilizando cortes de fígado e rim de rato onde há fluorescência nos túbulos renais proximais e no citoplasma de hepatócitos com padrão granular fino.[21] Pode-se também utilizar técnica de ELISA. Títulos > 1/20 são considerados positivos. Outras doenças podem ter a presença deste autoanticorpo, como hepatite C, hepatite delta e drogas.

Na HAI tipo 1 não há um autoantígeno específico, entretanto, estudos mostraram que anticorpos anti-actina podem ser específicos.[22,23] Maggiore

et al[24] mostraram que a presença de anticorpos anti-actina em crianças com HAI tipo 1 foi um marcador para o tratamento mais prolongado e progressão para falência hepática. Já em adultos, o início da doença parece ser em idade mais precoce e pouco responsiva ao corticoide comparado aos pacientes sem anti-actina.[19]

O anticorpo anti-citosol pode ocorrer em conjunto com AAMFR-1, e pode ser considerado como marcador para HAI tipo 2. Assim como AAMFR1, ocorre mais na infância e adultos jovens. Este anticorpo tem sido relacionado à presença de outras doenças autoimunes associadas, atividade inflamatória intensa e rápida progressão para cirrose hepática.[19]

O receptor de asialoglicoproteína é específico e está presente na membrana dos hepatócitos que captura, transporta e expõe antígenos próprios e externos. Pacientes com anticorpo contra este receptor são distintos dos outros por apresentarem altos níveis de imunoglobulina G no início da doença, e por terem alta frequência de recaída após a retirada da medicação. Também está associado à atividade histológica, e sua persistência ou ausência durante o tratamento reflete a resposta terapêutica.[19]

Dados à histopatologia são considerados relevantes para estabelecer o diagnóstico de HAI, bem como para monitoramento do tratamento:[25]

a) infiltrado inflamatório nos espaços portais, peri-portais e intra-lobulares, composto por linfócitos, plasmócitos e às vezes por polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos, caracterizando a hepatite por interface;

b) presença de necrose em saca-bocados;

c) alargamento dos espaços portais por fibrose;

d) desarranjo da arquitetura lobular, com lesões importantes dos hepatócitos, tais como: degeneração balonizante, retração, fragmentação, desintegração e necrose. Esta atividade lobular provavelmente leva à formação de necrose em saca-bocados. Com frequência observamos rosetas, que são agregados circulares de hepatócitos, geralmente imersos em bainhas de colágeno recém-formado.

Não há lesões floridas de ductos biliares. Dados mostram que cerca de um terço dos pacientes já apresentam cirrose, o que indica que a doença não é reconhecida por um tempo considerável antes do diagnóstico. Nas crianças esta proporção parece ser maior.[1,8,17] Muitos pacientes com apresentação aguda possuem características histológicas de hepatite crônica, com evidências de cirrose hepática.[26]

O diagnóstico da HAI pode ser um desafio devido à ausência de um marcador diagnóstico e diante das apresentações clínicas variáveis. Na tentativa de padronizar e auxiliar o diagnóstico, em 1993 o Grupo Internacional de HAI, encabeçado por Johnson, elaborou critérios para melhor sistematização e caracterização da doença.[27] Estes critérios diagnósticos foram propostos em um sistema de escore que classifica os pacientes com diagnóstico provável ou definitivo de HAI, antes e depois de iniciar o tratamento. De acordo com este escore, o diagnóstico se apoia na combinação de características da HAI e com a exclusão de outras causas de

doenças hepáticas crônicas. Czaja e Carpenter [28] validaram estes critérios em 119 pacientes adultos portadores de HAI. A sensibilidade do escore para diagnóstico definitivo antes do tratamento foi 82% e a especificidade 98%. Entretanto a especificidade para pacientes com diagnóstico provável antes do tratamento foi de 66%. Dos 119 pacientes, 33 portadores de diversas doenças hepáticas crônicas apresentaram escore que sugeriram provável diagnóstico de HAI. Estes achados demonstraram a alta frequência de características autoimunes em doenças hepáticas crônicas, e a dificuldade em excluir o diagnóstico de HAI.

Tais critérios foram revistos por este mesmo grupo em 1999 (Tabela 2)[29] com redução da probabilidade de diagnóstico provável de HAI, criando um sistema de escore ainda mais eficaz. O diagnóstico de HAI por escore foi idealizado para atender qualquer paciente com doença hepática aguda ou crônica. Nesta sistemática consideram-se sexo, bioquímica hepática (FA/AST ou ALT), níveis de globulina, gamaglobulina ou Imunoglobulina G, autoanticorpos (FAN, AAML, AAMFR-1), marcadores virais, história de uso de drogas e álcool, características da histologia, história de doença autoimune pessoal ou familiar, presença de outros anticorpos, marcadores genéticos e resposta terapêutica.

Tabela 2 - Sistema de escore para diagnóstico de HAI, revisado em 1999

Parâmetros	Escore
Sexo Feminino	+2
Bioquímica hepática	
Relação de elevação acima de valores normais de FA/AST ou ALT	
<1,5	+2
1,5 – 3,0	0
>3,0	-2
Níveis séricos de globulinas ou gamaglobulinas ou IgG (nº de vezes acima do limite normal)	
>2,0	+3
1,5 – 2,0	+2
1,0 – 1,5	+1
<1,0	0
Autoanticorpos (títulos por IFI em cortes de rato)	
AAN, AAML, AAMFR-1	+3
>1/80	+2
1/80	+1
1/40	0
<1/40	
AAM	
Positivo	-2
Crianças com títulos <1/80, principalmente AAFR-1	+1
Marcadores virais (VHA, VHB, VHC, CMV, EBV)	
Positivo	-3
Negativo	+3
História de drogas	
Positiva	-4
Negativa	+1
Consumo alcoólico	
< 25g/dia	+2
>60g/dia	-2
Histologia	
Hepatite por interface	+3
Roseta de hepatócitos	+1
Infiltrado inflamatório linfoplasmocitário acentuado	+1
Nenhum dos acima	-5
Alterações biliares	-3
Outras alterações: granulomas, siderose e depósitos de cobre sugestivo de diferente etiologia	-3
Outras doenças autoimunes (paciente ou familiares de primeiro grau)	+2
soropositividade para outro autoanticorpo definido	+2
pANCA, anti-citosol-1, anti-SLA, anti-ASGP-R, anti-antígeno de membrana plasmática de hepatócito humano ou glicoesfingolípide de membrana plasmática de hepatócitos, anti-sulfatide	
Marcados genéticos	
HLA DR3 ou DR4 (outros HLA em diferentes populações).	+1
Resposta terapêutica	
Completa	+2
Recaídas	+3

Interpretação do escore 1. Pré-tratamento: a. Definitivo >15 / b. Provável 10-15
2. Pós-tratamento: a. Definitivo >17 / b. Provável 12-17

Em 2008, um novo escore foi proposto mais simplificado (Tabela 3), para maior facilidade na aplicação da prática clínica.[30] Apenas quatro variáveis independentes diferenciaram os pacientes com e sem HAI: histologia hepática, títulos de autoanticorpos, níveis de imunoglobulina G e a exclusão de hepatites virais. Este escore foi avaliado para pacientes adultos.

Tabela 3 - Critérios diagnósticos simplificados para hepatite autoimune

Parâmetros	**Limite**	**escore**
AAN ou AML	≥1:40	1
AAN ou AAML	≥1:80	
ou AAMFR-1	≥ 1:40	2*
ou SLA	Positive	
IgG	>Acima limite normalidade	1
	>1.10vezes acima do limite da normalidade	2
Histologia hepática	compatível HAI	1
(evidência de hepatite é condição necessária)	típica HAI	2
Ausência de hepatite viral	Sim	2
	≥6: provável AIH	
	≥7: definitivo AIH	

* Máximo de 2 pontos atingido pelos autoanticorpos

Em estudo realizado por Nikolaos et al [31], com pacientes adultos com HAI a especificidade dos critérios simplificados foi semelhante ao escore revisado (97% versus 97,9%). A sensibilidade em diferenciar hepatite autoimune da síndrome de imbricamento (hepatite autoimune/ colangite esclerosante) também foi similar nos dois sistemas (53,8% e 61,5%). Entretanto, sensibilidade em diagnosticar HAI em pacientes portadores desta doença concomitante com outras doenças hepáticas foi menor pelo novo critério. Yeoman et al [32] ao comparar ambos os critérios, encontraram alta especificidade no critério simplificado, exibindo baixa sensibilidade para escore acima de 7 (diagnóstico definitivo). A explicação para este resultado não está clara, mas pode estar relacionada à ausência da resposta ao tratamento dentro dos critérios simplificados. Avaliações prospectivas são necessárias para melhor análise destes critérios.

Apesar de várias diferenças da HAI em adultos comparadas às crianças, não existem critérios diagnósticos de HAI para faixa etária pediátrica. Em contraste com adultos, a positividade para autoanticorpos é pouco frequente nas crianças saudáveis, portanto baixos títulos de FAN ou anticorpo antimúsculo liso são clinicamente significantes nesta faixa etária. Em consequência deste fato, Wiedgard et al [33] sugeriram o uso dos critérios simplificados em crianças da mesma maneira que nos adultos, exceto que o escore para títulos de anticorpos 1:10 seria de 1 ponto, e títulos de 1:20 seriam de 2 pontos, enquanto que para adultos é dado 1 ponto para títulos acima de 1:40. Mais estudos são necessários para validação. Em estudo comparativo entre o escore de 1999 e o simplificado na faixa etária

pediátrica, encontrou-se que o escore simplificado possui baixa sensibilidade (100% com critérios de 1999 e 55% no simplificado), e alta especificidade (81% com critérios de 1999, 86% no simplificado).[34]

O objetivo do tratamento da HAI é atingir remissão clínica, bioquímica e histológica, e, portanto prevenção da progressão para cirrose e suas complicações. A boa resposta ao tratamento imunossupressor é uma característica da HAI, e ausência de resposta sugere a possibilidade de síndrome de imbricamento ou falta de aderência ao tratamento. A evolução da HAI sem tratamento, apresenta um prognóstico ruim, com taxas de sobrevida de 5 e 10 anos em 50% e 10%, respectivamente.[3] O tratamento é baseado em duas fases: indução da remissão da doença e, a seguir, fase de manutenção.[35] As drogas utilizadas na maioria dos casos consistem na utilização de prednisona associado à azatioprina, com resposta satisfatória em torno de 80%.[36] Entretanto, em condições refratárias ou em situações intolerantes aos efeitos colaterais, outros imunossupressores podem ser utilizados como ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus.[36,37]

O transplante hepático está indicado nos casos sem resposta às drogas e com evolução para falência hepática ou nos pacientes com hepatite fulminante.

Os efeitos adversos ou intolerância a azatioprina devem sempre ser considerados. A azatioprina é uma mercaptopurina e sua metilação é catalisada pela tiopurina metiltransferase que é codificada por genes altamente polimórficos. Pacientes com homozigose para a mutação da tiopurina metiltransferase estão associados com baixos níveis de atividade

da enzima e, portanto apresentam altos riscos de graves complicações, incluindo morte. Pacientes heterozigóticos para a mutação da tiopurina metiltransferase tem risco intermediário. Alguns investigadores aconselham fazer a genotipagem da tiopurina metiltransferase antes de se introduzir azatioprina, porém a realização deste exame no manuseio clínico da HAI ainda não está bem estabelecida.[38] Os sintomas de intolerância podem ser leves como náuseas, rash cutâneo e desconforto abdominal, ou severos, como pancreatite, hepatotoxicidade colestática e supressão medular. O uso prolongado de corticoide traz risco de efeitos adversos, e para diminuir estes riscos, estudos com o uso de budesonida associada à azatioprina demonstraram sucesso em induzir e manter remissão da doença na HAI em pacientes não cirróticos. [39,40]

O tratamento imunossupressor em pacientes sem sintomas e com mínimas alterações laboratoriais e histológicas deve ser considerado, mas a decisão deve ser individualizada e ponderada pelos possíveis riscos do tratamento. Pacientes com cirrose inativa não se beneficiam com tratamento. [10] A falha do tratamento traduz-se através da piora clínica, laboratorial e histológica apesar da terapia convencional. A detecção precoce da falta de resposta ao corticoide pode mudar o prognóstico do paciente, pois haverá modificações na terapia, inclusive indicação para transplante hepático no melhor momento.

Com o tratamento imunossupressor a maioria das crianças evolui com boa resposta, com remissão da doença e diminuição do grau de fibrose hepática.[41,42]

De acordo com o critério internacional considera-se remissão quando há a normalização de todos os parâmetros bioquímicos incluindo ausência ou mínima atividade inflamatória.[29]

A suspensão do tratamento pode ser considerada nos pacientes que atingiram a remissão da doença clínica e histologicamente, pelo menos após dois anos de terapia com exames bioquímicos (AST, ALT) e IgG normais. [10,43] A suspensão da medicação após a remissão deve ser gradual e o paciente monitorado com frequência nos primeiros meses. A monitorização deverá ser clinica com a pesquisa de sintomas (fadiga, artralgia, e anorexia) e/ou por alterações dos valores de AST, ALT e gamaglobulina.

Considera-se recaída quando há aumento dos níveis das aminotransferases e/ou a recorrência dos sintomas clínicos durante o tratamento ou após a retirada da medicação. Recaídas em HAI são frequentes quando a imunossupressão é suspensa com a presença de atividade inflamatória residual. [44] Todavia, a resolução da atividade inflamatória não garante a manutenção da remissão. [45,46] As recaídas e "re-tratamentos" estão associados a um pior prognóstico da HAI-1, aumentando o risco de progressão para cirrose hepática. [47] Em crianças as recaídas são frequentes, quer seja pela doença ou falta de adesividade adequada ao tratamento.[44] Seguimento clínico prolongado mostra que apenas poucas crianças conseguem parar completamente com o tratamento, e 70% mantém por toda a vida.[3,8]

A evolução da HAI pode estar associada ao grau de atividade inflamatória hepática e progressão para cirrose hepática. Entretanto, mesmo

pacientes com cirrose estabelecida, com o tratamento apropriado podem evoluir com melhora do grau de fibrose. Por conseguinte, seria útil compreender quais fatores podem determinar progressão ou resolução da inflamação e/ou cirrose durante o curso da HAI.[48]

O prognóstico em longo prazo é favorável para a maioria dos pacientes em tratamento para HAI, mas alguns, apesar de terapia imunossupressora, mesmo com remissão clínica e laboratorial, desenvolvem cirrose. [2,8] Já estão estabelecidos na literatura que níveis séricos de AST e ALT não refletem necessariamente a atividade necro-inflamatória na HAI.[49] Apesar disso, o seguimento clínico é baseado em níveis de AST, além da resposta ao tratamento, recaídas e definição de remissão.[27,29]

Existe uma dissociação entre laboratório e clínica em respeito à atividade histológica. A remissão histológica pode não ocorrer no mesmo momento, tendo sua resolução mais tardiamente ou até mesmo não ser possível.[44] Para atingir este objetivo, podem-se aumentar as doses dos imunossupressores ou a duração, mas consequentemente aumentaríamos os efeitos deletérios, levando na infância a prejuízos no crescimento linear, desenvolvimento ósseo e aparência física.

Durante o seguimento da doença, a biópsia de controle deve ser considerada para avaliar a atividade inflamatória, pois 25% dos pacientes com transaminases normais possuem alterações secundárias a inflamação, e esta eleva o risco para cirrose (5% dos casos por ano). Todavia, os níveis de imunoglobulina G e transaminases normais estão associados à mínima alteração histológica inflamatória em 90% dos pacientes.[35]

Com a dissociação entre os exames bioquímicos e a histologia na HAI, permanece o desafio de classificar os pacientes em grupos em relação a sua gravidade e provável evolução, para certificar o melhor tratamento, doses e tempo de tratamentos mais individualizados.

A pesquisa de fatores que possam reconhecer precocemente quais serão os pacientes portadores de HAI com boa evolução ou aqueles que serão resistentes ao tratamento, levaria a um melhor planejamento da terapia. A identificação precoce dos não respondedores ao tratamento permite a alteração do imunossupressor a tempo de não haver deteriorização clínica.

Na população pediátrica, os estudos são escassos para avaliar fatores preditivos que possam avaliar a evolução da HAI. Gregorio et al (1997),[8] consideraram fatores preditivos de óbito e/ou transplante hepático, níveis altos de bilirrubina total e tempo de Protrombina prolongado. Radhakrishnan et al (2010) [50] mostraram que a presença de cirrose à histologia não teve impacto na sobrevida das crianças. Resultado semelhante foi descrito por outros autores, demonstrando boa sobrevida das crianças portadoras de HAI. [51,52]

No Brasil os estudos são escassos de HAI na infância, particularmente quanto a fatores preditivos na avaliação do tratamento. Ferreira et al [44] em estudo com 21 crianças não encontrou valores significativos na pesquisa de variáveis (sexo, clínica, idade, tempo de remissão e exames laboratoriais - AST, ALT, gamaglobulina, albumina e características histológicas) que diferenciassem os pacientes que evoluiriam para remissão histológica, nos quais foi retirado o tratamento, dos que ainda mantinham atividade inflamatória.

2 OBJETIVOS

1. Verificar quais fatores laboratoriais pré- tratamento em crianças com HAI tipo 1 predizem remissão histológica e melhora do grau arquitetural durante tratamento imunossupressor.
2. Verificar se o tempo para atingir remissão clínico-laboratorial prediz remissão histológica e melhora do grau arquitetural durante tratamento imunossupressor.
3. Avaliação clínico-laboratorial após suspensão do tratamento em crianças com HAI

3 CASUÍSTICA

Estudo retrospectivo através da análise de 50 prontuários de pacientes até 18 anos, portadores de HAI tipo 1 de acordo com critérios do Grupo Internacional de HAI, em acompanhamento na Unidade de Hepatologia Pediátrica no Instituto da Criança HC-FMUSP, no período de janeiro de 1992 a janeiro de 2012. Quarenta pacientes preencheram os critérios de inclusão para este estudo:

1. Escore pré-tratamento >15 pontos (escore diagnóstico do Grupo Internacional de HAI- 1999);
2. Prontuários completos com história clínica, exames laboratoriais e histologia;
3. Ausência de outras doenças hepáticas crônicas ou agudas (hepatites virais, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina e outras doenças metabólicas);
4. Mínimos dois anos de acompanhamento clínico;
5. Ausência de tratamento prévio com corticosteroides e/ou imunossupressores;
6. Biópsia inicial, antes ou até seis meses após inicio do tratamento;
7. Biópsia de controle até 48 meses após a primeira biópsia.

Vinte e nove pacientes eram do sexo feminino (80%) e a idade média ao diagnóstico foi de 8 anos e 9 meses (4 anos a 13 anos e 06 meses).

A positividade do anticorpo antimúsculo liso associado ao anticorpo antinúcleo ocorreu em 21 casos (52,5%), enquanto no restante o anticorpo antimúsculo era isolado.

A tabela 4 mostra características demográficas e autoanticorpos das crianças estudadas

Tabela 4 - Dados demográficos e autoanticorpos dos 40 pacientes estudados

NOME	SEXO	IDADE DO DIAGNÓSTICO	AUTOANTICORPOS
AMN	F	8A	AAML/AAN
ALO	F	4A	AAML/AAN
APS	F	4A	AAML
BSR	F	10A	AAML
BPO	M	9A 6M	AAML
CSF	F	7A	AAML/AAN
COM	F	5A 11M	AAML
DAB	F	9A 11M	AAML/AAN
DFS	M	13A 4M	AAML/AAN
DSF	M	11A	AAML/AAN
ERS	F	12A 7M	AAML
ECC	F	12A 11M	AAML
SEM	F	8A 5M	AAML
FAA	F	12A 4M	AAML/AAN
FVB	M	7A	AAML
HIA	F	9A	AAML/AAN
IAA	F	10A	AAML/AAN
JSA	F	6A	AAML
JDS	F	11A 8M	AAA/AAN
KCP	F	10A 3M	AAML
LPG	F	8A 8M	AAML/AAN
LBD	F	4A 3M	AAML
LCO	F	4A 6M	AAML
LVS	M	5A	AAML
LGG	M	7A	AAML
MIS	M	8A 9 M	AAML/AAN
MDA	F	13A 6M	AAML/AAN
MCD	F	12A	AAA/AAN
MCC	F	11A	AAML/AAN
MFS	F	10A 6M	AAML/AAN
MS	F	12A 7M	AAML
PSL	F	6A	AAML
PP	M	8A 5M	AAA
RAA	F	10A 10M	AAML/AAN
SCN	F	12A 2M	AAML/AAN
SMO	F	10A 10M	AAML
SRG	M	12A	AAML
SSB	F	6A 10M	AAML/AAN
TOD	M	8A 7M	AAML/AAN
VML	M	6A	AAML/AAN

4 METODOLOGIA

4.1 Estudo Clínico

O estudo clínico constou das seguintes informações:

1. Anamnese completa: sintomas clínicos como icterícia, fadiga, anorexia, emagrecimento, febre, edema, aumento do volume abdominal (ascite), náuseas, vômitos, sangramento, hemorragia digestiva; início e duração dos sintomas; antecedentes familiares de hepatopatias; doenças autoimunes (diabetes mellitus, tireoidite, vitiligo e retocolite ulcerativa);
2. Exame Físico: medidas antropométricas, presença de icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, edema de membros inferiores, ascite, circulação colateral e sinais de encefalopatia.

Foram consideradas as datas ao diagnóstico dos pacientes na Unidade de Hepatologia Pediátrica do Instituto da Criança, a data do início do tratamento e das biópsias hepáticas. Calculou-se o escore do Grupo Internacional de HAI (em 1999), pré-tratamento de todos os pacientes.

4.2 Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais iniciais e durante o tratamento foram realizados nos laboratórios no Hospital das Clínicas da FMUSP:

- Hemograma completo;
- Alanina aminotransferase (ALT) e Aspartato aminotransferase (AST)
- Gamaglutamiltransferase (GGT)
- Fosfatase alcalina (FA)
- Bilirrubinas totais e frações
- Eletroforese de Proteínas
- Tempo de Protrombina (TAP)
- Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA)

Para descartar outras prováveis etiologias de doenças hepáticas crônicas ou agudas, foram pesquisados os seguintes exames e marcadores sorológicos:

- Dosagem sérica de alfa-1-antitripsina;
- Ceruplasmina;
- Marcadores virais:
  - Hepatite A;
  - Hepatite B (HbsAg, anti-Hbs, anti-Hbc IgM e total, antiHbe, HbeAg);
  - Hepatite C;
  - HIV I e II;
  - Citomegalovírus;
  - Epstein Barr.

Os valores limites da normalidade para os exames citados acima foram:

- AST e ALT: 20 a 44 UI/L;
- GGT: até valores que variou de 28 a 32UI/L;
- FA: até valores que variou de 190 a 400 UI/L;
- Bilirrubina total (BT): até 1,1mg/dl;
- Bilirrubina direta: até 1,0 mg/dl;
- Albumina: ≥ 3 g/dl;
- Gamaglobulina: ≤ 1,6mg/dl;
- TAP: ≤ 15 segundos, ou relação TAP paciente/TAP controle< 1,2;
- TTPA: relação TTPA paciente/ TTPA controle < 1,4;
- Alfa-1-antitripsina: 200-400mg/dl;
- Ceruloplasmina: > 20mg/dl.

Autoanticorpos

Os anticorpos antimúsculo liso (AAML), antinuclear (AAN), e antimicrossomal fígado e rim (AAMFR-1) foram pesquisados pela técnica de imunofluorescência indireta (CANÇADO, 1989). Os títulos iguais ou superiores a 1/40 para AAML, AAN, AAMFR-1 foram considerados significativos.

Na identificação dos AAML utilizaram-se cortes de rim de rato, sendo que as reações levaram a seguinte classificação: AAML-G (glomerular), AAML-V (vascular) e AAML-T (tubular), segundo BOTTAZZO et al (1976).

A reação para pesquisa de AAMFR-1 utilizou de cortes de fígado e rim de rato. Era considerada positiva quando se observava fluorescência de

padrão difuso no citoplasma dos hepatócitos, e nas células dos túbulos renais proximais, localizados na cortical de rim de rato.

Para os AAN a reação foi considerada positiva em células Hep 2 com títulos maiores de 1/40.

4.2 Estudo Anátomo-Patológico

O estudo anátomo-patológico foi realizado através da revisão das lâminas das biópsias hepáticas, por um único patologista do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da FMUSP. O estudo foi cego, e o patologista não tinha conhecimento de dados clínicos e laboratoriais.

As biópsias foram realizadas por punção percutânea com agulha Tru-Cut número 16 ou 18, guiados por ultrassonografia, sob sedação. Os fragmentos hepáticos apresentavam tamanho maior de 1 cm e foram conservados em formaldeído. As técnicas de coloração utilizadas foram: hematoxilina-eosina, tricrômico de Masson, impregnação de fibras reticulínicas por sais de prata (segundo a técnica de GOMORI) e método de azul da Prússia (para identificação de ferro)

Foram revisadas 93 biópsias hepáticas. Um total de 40 biópsias foi realizado no início do tratamento, sendo que 24 (60%) antes de iniciar a medicação, e 16 (40%) até seis meses após o início do tratamento por apresentarem distúrbios de coagulação. Nestes casos, em 13 crianças foi possível realizar biópsia depois de três meses de tratamento e em três até

seis meses. Uma segunda biópsia foi realizada em todos os casos após no mínimo dois anos de remissão clínico–laboratorial cujo intervalo entre a primeira e a segunda foi em média 25 meses (24 - 48 meses). Treze casos realizaram uma terceira biópsia por não terem não atingido remissão histológica no primeiro controle, sendo em média de 37,2 meses (24 a 82 meses) após a segunda biópsia.

Na análise histológica utilizou-se a classificação Histopatológica e Estadiamento das Hepatites Crônicas do Consenso Nacional (1999) da Sociedade Brasileira de Patologia.[53] Foram analisados os seguintes parâmetros: arquitetura hepática e atividade periportal/periseptal. Estas variáveis foram submetidas à análise semi-quantitativa, usando-se uma escala de zero a 4, sendo na atividade necroinflamatória: 0 para ausência de atividade, 1 mínima, 2 leve, 3 moderada e 4 grave, e na arquitetural: 0 sem fibrose, 1 alargamento portal, 2 prolongamento da fibrose periportal, 3 fibrose porto-portal sem delimitar nódulos e 4 cirrose.

A remissão histológica na biópsia de controle foi considerada quando havia ausência ou mínima da atividade periportal (1) na região de interface, e melhora do grau de fibrose quando havia diminuição do grau da arquitetura para 2.

Consideramos quatro grupos: dois quanto à resposta inflamatória (A) e dois quanto à resposta da alteração arquitetural (B):

- Grupo 1A: Pacientes que evoluíram com diminuição da atividade histológica (atividade periportal 0 ou 1);
- Grupo 2A: Pacientes sem diminuição da atividade histológica;

- Grupo 1B: Pacientes com diminuição do grau arquitetural;
- Grupo 1B: Pacientes sem melhora do grau arquitetural.

4.3 Tratamento

Esquema terapêutico

Em todos os pacientes foi instituído o esquema terapêutico com prednisona associado à azatioprina (1 a 1,5 mg/kg/dia). A dose de prednisona inicial foi 1,5mg/kg/dia, e a redução do corticosteroide foi realizada a cada consulta médica até atingir a dose de manutenção .

Nas ocorrências de recaídas, independente da dose utilizada, a prednisona era aumentada para 1mg/kg/dia até que se alcançasse novamente sucesso terapêutico. Uma das crianças após uma recaída, não evoluiu satisfatoriamente com o esquema citado, e, foi associada a ciclosporina na dose de 5mg/kg/dia.

Monitorização do tratamento

A monitorização era feita a cada 6-8 semanas nos primeiros seis meses do tratamento e posteriormente a cada 3-6 meses até completar dois anos de tratamento. O tempo de seguimento dos pacientes foi em média de 7 anos e 4 meses (3 a 13 anos).

A avaliação laboratorial nos retornos era através dos seguintes exames: hemograma completo, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubinas totais e frações, eletroforese de proteínas, TAP e TTPA.

Considerou-se remissão clínico-laboratorial quando os valores de AST e ALT eram normais e assintomáticos, com ou sem normalização de gamaglobulina. Todos os pacientes evoluíram com remissão bioquímica no período de 2 a 24 meses após início do tratamento. Avaliamos se o período para normalização tanto de AST quanto de ALT eram fatores preditivos de remissão histológica ou melhora arquitetural, considerando resposta precoce quando normalizavam até seis meses e tardio após seis meses.

Quanto aos critérios de suspensão do tratamento, considerou-se: remissão bioquímica por pelo menos dois anos durante o tratamento e atividade inflamatória ausente ou mínima na biópsia analisada pelo Departamento de Anatomia Patológica do HCFMUSP. Reavaliamos às cegas todas as biópsias por ocasião deste estudo com um único patologista.

Recaída considerou-se quando depois de retirada a medicação, ALT e/ou AST aumentaram para valor igual ou maior de duas vezes o valor da normalidade. A recaída ocorreu em média de 8,4 meses (1 a 12meses) após a retirada do tratamento. O período de seguimento nos pacientes que mantiveram remissão sustentada foi em média de 44,5 meses (24 a 96 meses).

4.4 Análise Estatística

O presente estudo foi baseado na análise dos exames laboratoriais ao diagnóstico (AST, ALT, GGT, FA, gamaglobulina, albumina, bilirrubina total, bilirrubina direta e TAP- sem a utilização de vitamina K), relacionando-se com a diminuição da atividade inflamatória (grupos 1A e 2A) e melhora do grau arquitetural (grupos 1B e 2B). Para as variáveis laboratoriais analisadas usamos teste não paramétrico.

Usamos o teste de Mann-Whitney para compararmos as medianas das variáveis laboratoriais com os grupos de acordo com atividade inflamatória (1A e 2A) e melhora do grau arquitetural (1B e 2B). Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

Além disso, categorizamos os pacientes em outros dois grupos conforme a mediana das variáveis laboratoriais, um com valores inferiores (percentil 25) e outro com valores superiores (percentil 50 e percentil 75). Testamos a frequência de cada grupo em relação à remissão histológica e melhora do grau arquitetural, utilizando o teste do Qui-quadrado de Pearson. Este teste também foi utilizado na relação do tempo necessário para atingir remissão clínico-laboratorial com remissão histológica e melhora arquitetural.

5 RESULTADOS

A apresentação clínica inicial com sinais e sintomas de hepatite aguda foi predominante em 27 pacientes (67,5%), a presença de icterícia ocorreu em 36 (90%) e hepatomegalia em 19 (47,5%). Sintomas inespecíficos como astenia, anorexia, emagrecimento e febre estiveram presentes em 11 casos (27,5%). Treze pacientes (32,5%) apresentavam hepatoesplenomegalia, quatro (10%) varizes esofágicas, sendo um com história prévia de hemorragia digestiva alta, dois (5%) com edema membros inferiores e um (2,5%) com presença de ascite. Nenhum paciente era assintomático.

Nas tabelas 5, 6, 7 e 8 estão relacionados os valores mínimo, máximo, mediana, média e desvio-padrão dos exames laboratoriais estudados nos grupos da atividade inflamatória (grupo 1A e grupo 2A) e nos grupos da avaliação da arquitetura (grupo 1B e grupo 2B), respectivamente.

Tabela 5 - Valores mínimo, máximo, mediana, média e desvio padrão dos exames laboratoriais ao diagnóstico no grupo sem remissão histológica

Exames◊	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão
AST (UI/l)	33	2315	455	604	542
ALT (UI/l)	60	1985	362	509	447
GGT (UI/l)	31	225	89	108	54
FA (UI/l)	178	1185	424	518	280
Gama * (mg/dl)	1	5,7	3,5	3,51	1,05
BT (mg/dl)	0,3	15,8	2,3	2,87	3,1
BD(mg/dl)	0,07	12,7	1,4	2,0	2,67
Albumina (g/dl)	2,67	4,4	3,4	3,52	0,51
TAP(seg)	10,5	22	17	17,14	2,85

*Gamaglobulina

◊ Exames laboratoriais ao diagnóstico no grupo sem remissão histológica- 23 pacientes

Tabela 6 - Valores mínimo, máximo, mediana, média e desvio padrão dos exames laboratoriais ao diagnóstico no grupo com remissão histológica

Exames◊	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão
AST (UI/l)	166	1400	492	576	386,44
ALT (UI/l)	174	1102	426	498	254,72
GGT (UI/l)	23	170	74	82	41,73
FA (UI/l)	231	1326	540	580	249,83
Gama *(mg/dl)	2	5,3	3	3,28	0,97
BT (mg/dl)	0,3	19,1	3	4,87	5,23
BD(mg/dl)	0,1	16,2	1,6	3,70	4,66
Albumina(g/dl)	2,5	4,52	3,9	3,53	0,92
TAP(seg)	12,5	80	15,6	19,9	15,80

*Gamaglobulina

◊ Exames laboratoriais ao diagnóstico no grupo com remissão histológica- 17 pacientes

Tabela 7 - Valores mínimo, máximo, mediana, média e desvio padrão dos exames laboratoriais ao diagnóstico no grupo com melhora da arquitetura

Exames◊	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão
AST (UI/l)	121	1076	373	450	335,57
ALT (UI/l)	137	1404	451	538	396,27
GGT (UI/l)	23	225	100	104	62,01
FA (UI/l)	178	743	498	434	185,83
Gama *(mg/dl)	2	4	3	3,11	0,67
BT (mg/dl)	0,3	3,2	1,7	1,67	1,07
BD(mg/dl)	0,1	2,2	1,1	1,01	0,73
Albumina(g/dl)	2,5	4,52	3,9	3,46	1,07
TAP(seg)	10,5	19,3	14,8	15,32	2,81

*Gamaglobulina
◊ Exames laboratoriais ao diagnóstico no grupo com melhora da arquitetura hepática - 11 pacientes

Tabela 8 - Valores mínimo, máximo, mediana, média e desvio padrão dos exames laboratoriais ao diagnóstico no grupo sem melhora da arquitetura

Exames◊	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão
AST (UI/l)	33	2315	460	646	515,79
ALT (UI/l)	60	1985	403	491	371,35
GGT (UI/l)	31	195	79,5	94	46,82
FA (UI/l)	209	1326	507	587	282,66
Gama *(mg/dl)	1	5,7	3,4	3,53	1,10
BT (mg/dl)	0,4	19,1	2,8	4,5	4,72
BD(mg/dl)	0,07	16,2	1,6	3,37	4,16
Albumina(g/dl)	2,67	4,4	3,6	3,55	0,53
TAP(seg)	12	80	17	19,45	12

*Gamaglobulina
◊ Exames laboratoriais ao diagnóstico no grupo sem melhora da arquitetura hepática - 29 pacientes

Na avaliação histológica inicial a alteração grau 4 estava presente em 31 pacientes (77,5 %) em relação a arquitetura, e em 26 (65%) quanto a atividade inflamatória. Na segunda biópsia houve melhora do padrão arquitetural em 11 casos (27,5%) e da atividade inflamatória em 17 (42,5%) (Tabela 9). Quatro pacientes atingiram remissão histológica na terceira biópsia. Na tabela 10 estão relacionados os dados histológicos dos 40 pacientes.

Tabela 9 - Evolução histológica em relação à arquitetura e atividade inflamatória da primeira para segunda biópsia

	GRAU DE ALTERAÇÃO			
BIÓPSIA	**4**	**3**	**2**	**1**
ARQUITETURA (1)	31	8	1	0
ARQUITETURA (2)	14	15	*10*	*1*
ATIVIDADE INFLAMATÓRIA (1)	26	10	4	0
ATIVIDADE INFLAMATÓRIA (2)	1	3	19	*17**

1-Biópsia inicial

2-Biópsia de controle

*Grau de atividade inflamatória 1 ou 0

Tabela 10 – Características Histológicas das 40 crianças estudadas

PACIENTE	Arquitetura 1	Arquitetura 2	Arquitetura 3	Inflamatória 1	Inflamatória 2	Inflamatória 3
AMN	4	2		3	2	
ALO	3	3	3	3	1	2
APS	4	4	4	4	2	1
BSR	4	3		4	2	
BPO	4	4	3	4	3	2
CSF	4	3	3	4	2	0
COM	4	2	2	4	2	0
DAB	4	4	2	4	1	0
DFS	3	2		3	2	
DSF	4	2		4	2	
ERS	4	2		3	1	
ECC	4	3		4	4	
EMS	4	3	4	4	2	2
FAA	4	4		4	0	
FVB	3	3	2	4	0	2
HIA	4	4		2	0	
IAA	2	1		4	2	
JSA	4	3	3	4	0	2
JDS	4	4		4	1	
KCP	4	4		3	2	
LPG	4	4		3	2	
LBD	3	2	2	4	0	2
LCO	4	3	4	2	2	2
LVS	3	2		4	2	
LGG	4	2	2	4	0	0
MIS	3	3		2	2	
MDA	3	3		4	2	
MCD	4	3		4	1	
MCC	3	2		4	1	
MFS	4	3		4	0	
MS	4	3		4	2	
PSL	4	4		3	0	
PP	4	2		4	1	
RAA	4	4		4	3	
SCN	4	4		4	3	
SMO	4	4		2	2	
SRG	4	4		3	2	
SSB	4	3		3	0	
TOD	4	4		3	1	
VML	4	3	2	4	2	0

Arquitetura 1: Classificação da arquitetura na primeira biópsia
Arquitetura 2: Classificação da arquitetura na segunda biópsia
Arquitetura 3: Classificação da arquitetura na terceira biópsia
Inflamatória 1: Classificação da atividade inflamatória na primeira biópsia
Inflamatória 2: Classificação da atividade inflamatória na segunda biópsia
Inflamatória 3: Classificação da atividade inflamatória na terceira biópsia

Os valores dos exames AST, ALT, GGT, FA, gamaglobulina, albumina, bilirrubina total e direta e TAP ao diagnóstico não mostraram significância com a evolução para remissão histológica (Tabela 11).

Tabela 11 - Resultado dos exames laboratoriais ao diagnóstico em relação à remissão histológica

EXAMES	MEDIANA **GRUPO 1A n=17**	INTERVALO * **GRUPO 1A n=17**	MEDIANA **GRUPO 2A n=23**	INTERVALO * **GRUPO 2A n=23**	Valor de ***p***
AST (UI/L)	492	235 - 936	455	229 - 899	***0,69***
ALT (UI/L)	426	277,5 - 631	362	247 - 674	***0,45***
GGT (UI/L)	74	54,5 - 100	89	67 - 165	***0,11***
FA (UI/L)	540	423,5 - 711,5	424	330 - 670	***0,22***
Gama (mg/dl)	3	2,64 - 3,95	3,5	2,8 - 4,1	***0,32***
BT (mg/dl)	3	1,55 - 7,35	2,3	1,3 - 3,1	***0,21***
BD (mg/dl)	1,6	0,75 - 6	1,4	0,7 - 1,9	***0,35***
Albumina (g/dl)	3,9	3,15 - 4,05	3,4	3,1 - 4	***0,44***
TAP (seg)	15,6	13,7 - 18,3	17	15,5 - 19,1	***0,22***

Grupo 1 A: evoluíram com remissão histológica- 17 pacientes

Grupo 2 A: não evoluíram com remissão histológica- 23 pacientes

*Intervalo Interquartil 25 - 75

Não houve diferença estatística dos valores iniciais de AST, ALT, GGT, FA, albumina e gamaglobulina com a melhora da arquitetura hepática. Entretanto observamos diferença estatística com os valores iniciais de bilirrubina direta e bilirrubina total em relação à melhora do grau arquitetural (p=0,04 e p=0,02, respectivamente). Em relação ao TAP, houve uma

tendência à melhora da fibrose nos pacientes com valores menores (grupo 2A 14,8 segundos vs 17 segundos grupo 2B, p= 0,07. Os resultados estão relacionados na tabela 12.

Tabela 12 - Resultado dos exames laboratoriais ao diagnóstico em relação à melhora do grau arquitetural

EXAMES	MEDIANA **GRUPO 1B n=11**	INTERVALO * **GRUPO 1B n=11**	MEDIANA **GRUPO 2B n=29**	INTERVALO * **GRUPO 2 n=29**	Valor de ***p***
AST (UI/L)	373	155 - 680	460	175,5 - 926	***0,25***
ALT (UI/L)	451	182 - 627	403	269,5 - 654,5	***0,79***
GGT (UI/L)	100	49 - 152	79,5	64 - 116	***0,83***
FA (UI/L)	498	255 - 587	507	384,5 -714,5	***0,15***
Gama (mg/dl)	3	2,7 - 3,7	3,4	2,8 - 4,3	***0,24***
BT (mg/dl)	1,7	0,4-2,6	2,8	1,55 - 4,6	***0,02***
BD (mg/dl)	1,1	0,3 -1,6	1,6	1 - 3,25	***0,04***
Albumina (g/dl)	3,9	3,2 - 4	3,6	3,1 - 4	***0,76***
TAP (seg)	14,8	13,6 - 17,7	17	15,25 - 19,3	***0,07***

Grupo 1 B: evoluíram com melhora da fibrose hepática - 11 pacientes

Grupo 2 B: não evoluíram com melhora do grau arquitetural - 29 pacientes

*Intervalo Interquartil 25 - 75

Calculamos a frequência de remissão histológica e melhora da arquitetura nos exames laboratoriais categorizados pela mediana (grupo percentil inferior vs percentil médio e superior), e comparamos os dois grupos. Não encontramos associação dos exames testados em nenhum dos dois grupos em relação à remissão histológica e a melhora da arquitetura. A tabela 13 apresenta os resultados da frequência da resposta para remissão histológica em cada grupo, e a tabela 14 da melhora do grau arquitetural.

Tabela 13 - Associação dos exames laboratoriais categorizados por percentil com remissão histológica

EXAMES	GRUPO 1		GRUPO 2		*p*
	Nº PACIENTES	%	Nº PACIENTES	%	
AST	8	40	9	45	0,74
ALT	7	30	10	50	0,33
GGT	11	55	6	30	0,11
FA	6	30	11	55	0,11
Gama globulina	11	55	6	30	0,11
Bilirrubina total	11	55	6	30	0,11
Bilirrubina direta	8	40	9	45	0,74
Albumina	7	35	10	50	0,33
TAP	11	55	6	30	0,11

Grupo1: percentil inferior (25)

Grupo 2: percentil superior (mediana e 75)

Tabela 14 - Associação dos exames laboratoriais categorizados por percentil com melhora do grau arquitetural

EXAMES	GRUPO 1		GRUPO 2		*p*
	Nº PACIENTES	%	Nº PACIENTES	%	
AST	6	30	5	25	0,72
ALT	5	25	6	30	0,72
GGT	4	20	7	35	0,28
FA	6	30	5	25	0,72
Gamaglobulina	6	30	5	25	0,72
Bilirrubina total	7	35	4	20	0,28
Bilirrubina direta	7	35	4	20	0,28
Albumina	5	25	6	30	0,72
TAP	7	35	4	20	0,28

Grupo1: percentil inferior (25)

Grupo 2: percentil superior (mediana e 75)

Com o tratamento, a ALT e AST normalizaram precocemente em 21(52,5%) e 24 (60%) pacientes, e mais tardiamente em 19 (47,5%) e 16 (40%) respectivamente. Não houve diferença significativa entre a remissão bioquímica precoce ou tardia, dos valores de AST e ALT, quanto à remissão histológica e melhora arquitetural. (Tabelas 15 e 16)

Tabela 15 - Tempo necessário para atingir remissão clínico-laboratorial em relação à remissão histológica

REMISSÃO CLÍNICO-LABORATORIAL	GRUPO 1		GRUPO 2		*p*
	Nº PACIENTES	%	Nº PACIENTES	%	
AST - precoce *	10	41,67	14	58,33	0,89
AST - tardia *	7	43,75	9	56,25	
ALT - precoce *	10	47,62	11	52,38	0,49
AST - tardia *	7	36,84	12	63,16	

*Remissão clínico-laboratorial de AST e ALT
Grupo 1: atingiram remissão histológica
Grupo 2: não atingiram remissão histológica

Tabela 16 - Tempo necessário para atingir remissão clínico-laboratorial em relação à melhora do grau arquitetural

REMISSÃO CLÍNICO-LABORATORIAL	GRUPO 1		GRUPO 2		*p*
	Nº PACIENTES	%	Nº PACIENTES	%	
AST - precoce *	8	33,33	16	66,67	0,31
AST - tardia *	3	18,75	13	81,25	
ALT - precoce *	7	33,33	14	66,67	0,38
AST - tardia *	4	21,05	15	78,95	

*Remissão clínico-laboratorial de AST e ALT
Grupo 1: melhora do grau arquitetural
Grupo 2: sem melhora do grau arquitetural

O tratamento foi suspenso em 14 pacientes (35%), sendo 12 após a segunda biópsia, e dois após a terceira. Houve recaída laboratorial em sete (50%); dentre estes, na reavaliação realizada das biópsias, encontrou-se que cinco ainda apresentavam atividade inflamatória (grau 2). Em apenas dois destes pacientes que recaíram com atividade inflamatória foi realizada a terceira biópsia, após uma média de cinco anos, em nova tentativa de suspensão do tratamento e ambos evoluíram com remissão sustentada.

Todos os pacientes que evoluíram com remissão sustentada após suspensão do tratamento (cinco após a segunda biópsia e quatro após a terceira) apresentavam mínima ou ausência da atividade inflamatória na biópsia de controle. O tempo de tratamento nos pacientes que recaíram foi em média de 34 meses, enquanto que a média dos que evoluíram com remissão sustentada foi de 59 meses.

Tabela 17 - Características dos pacientes em que houve suspensão do tratamento

Pacientes	Atividade Inflamatória Biópsia 2	Tempo Biópsia 2 (meses) *	Atividade Inflamatória Biópsia 3	Tempo Biópsia 3 (meses) *	Resultado após Suspensão Tratamento
CFS	2	40			Recaída
COM◊	2	40	0	92	Rec/ Sus◊
DAB			0	96	*Sustentada*
ERS	1	24			*Sustentada*
FAA	0	27			*Sustentada*
HIA	0	42			*Sustentada*
JDS	0	30			*Sustentada*
KCP	2	27			Recaída
LGG◊	0	26	0	93	Rec/ Sust◊
MDA	2	32			Recaída
MCC	1	37			Recaída
SMO	2	27			Recaída
SSB	0	36			*Sustentada*
VML			0	89	*Sustentada*

*Tempo em meses do início do tratamento até 2º biópsia

*Tempo em meses do início do tratamento até 3º biópsia

◊Recaída na segunda biópsia e resposta sustentada na terceira

6 DISCUSSÃO

O tratamento imunossupressor na HAI tipo 1 induz remissão clínica, laboratorial e histológica em 65% dos pacientes adultos nos primeiros 18 meses, e 80% em três anos.[54] Na infância o tratamento na HAI também apresenta bons resultados, com a normalização dos exames em 75 a 90% dos casos entre seis e nove meses.[10] Entretanto, o tratamento pode falhar em induzir esta remissão, e ainda há poucos relatos de quais parâmetros clínicos ou laboratoriais podem predizer esta resposta. A maioria das publicações sobre HAI é baseada em estudos com adultos, portanto torna-se relevante o resultado da experiência com crianças. Poucos estudos até o momento têm demonstrado fatores preditivos da evolução e prognóstico da HAI na infância. [8,44,51]

Neste estudo com 40 crianças pesquisamos fatores preditivos para evolução histológica ao tratamento imunossupressor. A remissão histológica foi alcançada em 17 pacientes, e não houve diferenças significativas entre os exames laboratoriais ao diagnóstico destes pacientes com os que não alcançaram este objetivo.

Quanto à arquitetura hepática, houve melhora em 11 pacientes, sendo que a bilirrubina total e direta e o TAP ao diagnóstico foram fatores preditivos desta evolução. Os pacientes que se apresentaram no início da HAI com níveis inferiores de bilirrubina total (p=0,02) e direta (p= 0,04) foram os que apresentaram diminuição da fibrose hepática. O TAP com valores inferiores

(p= 0,07) mostrou uma tendência de melhora da fibrose nos pacientes, sugerindo que quanto menor o prejuízo da função hepática maior probabilidade de regressão da fibrose.

Na faixa etária pediátrica há poucos estudos na pesquisa de fatores preditivos da evolução da HAI. Gregorio et al [8] (1997) avaliando 52 crianças com HAI (tipo 1 e 2), determinaram os seguintes fatores como prognósticos de morte ou transplante: idade jovem, anticorpo AAMFR-1 positivo, razão normalizada internacional (RNI) prolongada, altos níveis de bilirrubina total e do escore do índex de atividade histológica na apresentação da HAI. Em análise multivariada apenas o RNI e a bilirrubina no diagnóstico foram considerados fatores prognósticos independentes. Cuarterolo et al [51] em um estudo com 71 crianças com HAI tratadas inicialmente com ciclosporina, verificaram que o níveis de bilirrubina total superiores a 1,2 mg/dL e presença de hipertensão portal foram fatores preditivos de atraso na remissão da doença. Este mesmo grupo, ao verificar fatores preditivos da evolução da apresentação fulminante da HAI em crianças, concluíram que escores desenvolvidos para estabelecer prioridade para transplante hepático- PELD (Pediatric End-stage Liver Disease)/ MELD (Model for End-stage Liver Disease) não apresentavam diferenças nas que evoluíram para transplante daquelas que não necessitaram .[16]

Estudo realizado com pacientes adultos pelo grupo do King's College[6] associou o insucesso do tratamento a altos níveis de bilirrubina e RNI alterado no início da terapia. Os pacientes portadores de HAI que na apresentação da doença possuíam icterícia constituíam um subgrupo com

probabilidade maior de não responder ao tratamento. Neste estudo, a falha ao tratamento convencional nos pacientes com icterícia estava associada a um aumento de 25% de risco para mortalidade e transplante hepático, sugerindo que tais pacientes requeriam maior atenção. Além destes fatores, a mesma evolução teve associação com níveis mais elevados do MELD (Model for end-stage liver disease, escore utilizado), MELD-Na e UKELD (United Kingdom end-stage liver disease score). Montano et al [55] também correlacionaram o insucesso do tratamento a níveis mais altos de bilirrubina, além dos fatores: início da doença em idade mais jovem, apresentação de forma aguda, HLA DRB1* 03 e MELD de no mínimo 12 pontos. Na apresentação fulminante da HAI, Potts et al [56] verificaram que os fatores: MELD (na admissão) inferior a 28, fibrose hepática grave, ausência de necrose maciça ou submaciça e estabilização ou melhora precoce (4 dias) da bilirrubina e RNI, identificavam os que responderiam ao tratamento com corticosteroides e, portanto sobreviveriam sem transplante hepático.

Miyake et al [57] analisando fatores que contribuíssem com a evolução da HAI, não encontraram fatores antes do tratamento que afetassem o curso da doença, e concluíram que um bom prognóstico está relacionado a presença de níveis de ALT persistentemente normais durante o tratamento. Seon et al[58] também não encontraram associação das características clínico-laboratoriais na apresentação da doença e sua evolução, a não ser a idade inferior a 40 anos que foi preditiva de falha ao tratamento.

Apesar de a cirrose evoluir em poucos casos na HAI, estudos em adultos encontraram fatores relacionados a esta evolução. Czaja et al [2]

relacionaram esta piora com a presença de HLA DR3 /DR4, e não encontraram relação com idade, sexo, duração da doença antes do tratamento e índices laboratoriais de inflamação hepática. Migita et al[48] encontraram evolução para cirrose em 14 de 153 pacientes com HAI, e os fatores de risco para esta evolução foi idade avançada , níveis baixos das aminotransferases e doses mais baixas de corticoide no início do tratamento.

Ao compararmos os exames laboratoriais ao diagnóstico dos pacientes com valores inferiores (percentil 25) e valores superiores (percentil 50 e 75) não encontramos diferenças significativas, tanto em relação à evolução para remissão histológica quanto para melhora do grau arquitetural. Apesar das aminotransferases serem importantes marcadores de inflamação hepática, em nossos pacientes o nível de alteração não influenciou na evolução histológica, o mesmo ocorreu para os outros exames laboratoriais pesquisados.

Diferente do nosso estudo, relatos com adultos relacionaram níveis de alteração dos exames com prognóstico da doença. Al-Chalabi et al[59] relacionaram os níveis das aminotransferases com a evolução dos pacientes. Detectaram que pacientes com níveis de AST menor do que 10 vezes o valor da normalidade ao diagnóstico apresentavam: poucos sintomas o que levava a um diagnóstico mais tardio, maior frequência de sinais clínicos e histológicos de cirrose e menor sobrevida. Enquanto que pacientes com níveis de AST acima de 10 vezes o valor da normalidade demonstravam mais atividade inflamatória histológica (moderada ou grave), eram mais sintomáticos, e, portanto diagnosticados mais precocemente e

com melhor sobrevida. O estudo de Werner et al [60] encontrou resultado semelhante, em que altos níveis de ALT, com função hepática preservada (albumina e RNI normais) indicavam um melhor prognóstico, provavelmente pelo diagnóstico ser precoce. Entretanto, Feld et al [61] encontraram resultados semelhantes ao nosso, sem haver correlação entre grau de alteração das enzimas hepáticas e elevação da imunoglobulina G com o prognóstico da doença.

A cirrose até recentemente era considerada uma lesão irreversível, mas nas últimas décadas, vários estudos têm demonstrado o oposto. Reversão da cirrose tem sido descrita em algumas doenças hepáticas.[62] No caso da HAI há relatos de reversão de cirrose ou diminuição da fibrose em pacientes em tratamento com corticosteroides.[63,64,65] A regressão da fibrose com o tratamento da HAI ocorre paralelamente a diminuição da atividade inflamatória.[63] Isto sugere que a inflamação hepática precipita a fibrose na HAI, e ao retirar este estímulo com o tratamento imunossupressor, pode levar a regressão da mesma. [66]

No nosso estudo a diminuição da fibrose ocorreu em 11 pacientes (27,5%), juntamente com a diminuição da atividade inflamatória. Entretanto, a melhora da atividade inflamatória das nossas crianças foi, em sua maioria, sem melhora do grau da arquitetura hepática, pois dos 17 pacientes que evoluíram com regressão da atividade inflamatória, apenas cinco apresentaram diminuição da fibrose hepática. Este resultado seria mais bem avaliado com a realização de morfometria (avaliação quantitativa) na análise histológica, pois apesar de manterem os septos fibrosos com padrão

cirrótico (septo delimitando nódulos), estes septos apresentavam-se menos espessos na biópsia de controle, o que indica melhora, porém ainda permanece a cirrose.

A análise da diminuição da fibrose hepática em HAI em crianças ainda é pouco relatada. Ferreira et al [42] avaliando 20 crianças com HAI encontraram diminuição da fibrose com a regressão da atividade necroinflamatória, impedindo evolução para cirrose. Naquelas com cirrose estabelecida, não houve regressão da mesma. Cerqueira Maia et al [67] (2010) avaliando oito crianças brasileiras encontraram uma redução na fibrose na biópsia de controle após 24,14 meses de tratamento, mas esta não era tão significativa quanto a diminuição da atividade inflamatória, o que levou a concluírem a necessidade de um controle mais tardio da histologia. Abdalla et al [41] realizaram estudo da reversão da cirrose em 13 crianças através da análise das biópsias hepáticas com o método semi-quantitativo graduado pelo escore de Ishak e pela avaliação quantitativa por morfometria. Em ambos os métodos encontraram redução da fibrose em todos os casos, entretanto pela morfometria a redução foi mais significativa, levando a conclusão de que este método seja mais sensível. A redução da fibrose também ocorreu com a diminuição da atividade inflamatória.

Czaja et al [63] encontraram resultados semelhantes em adultos, em que pacientes em tratamento com corticosteroides evoluíram com melhora da fibrose em conjunto com a redução da atividade inflamatória. Mohamadnejad et al [68] apresentaram a melhora da fibrose em seus pacientes, acompanhada com diminuição da atividade inflamatória de pelo

menos dois graus. Os pacientes neste estudo que evoluíram com regressão total da fibrose após o tratamento foram os que utilizaram ciclosporina no início da terapia (por 6 meses), e possuíam maior tempo de tratamento antes da biópsia de controle (4,67 anos vs 2,63 anos, respectivamente, p=0,06). Este mesmo grupo relatou um estudo confirmando que o tempo mais prolongado para biópsia de controle seria mais apropriado para avaliar a reversão da cirrose.

A presença de cirrose na apresentação da HAI em crianças é muito frequente, com relatos de incidência de 50%.[8,50] Os efeitos da cirrose no curso da doença em adultos sugere um pior prognóstico, com sobrevida de 10 anos em 60%, comparado a 80% naqueles sem cirrose à apresentação clínica inicial da doença.[61] Radhakrishnan et al [50] verificaram em crianças que a presença da cirrose não alterou a sobrevida em longo prazo.

Do mesmo modo dos dados da literatura, a cirrose foi predominante na apresentação da HAI na nossa casuística, com incidência de 77,5% (31pacientes). Esta alteração não impediu que evoluíssem com remissão da atividade inflamatória, pois das 17 crianças que atingiram este objetivo, 13 (76,4%) apresentavam cirrose na apresentação da doença, e as que mantiveram remissão da doença depois da suspensão da medicação também eram cirróticas.

Para pesquisar fatores prognósticos na HAI, realizamos a relação entre o tempo para atingir a remissão clínico-laboratorial e a evolução para remissão histológica e melhora do grau arquitetural. Os pacientes que

normalizaram tanto AST quanto ALT em até seis meses (precoce), não apresentaram diferenças significativas em relação aqueles com resposta mais tardia. Em crianças este fator preditivo foi pouco estudado. Dumortier et al [69] avaliando 45 crianças com HAI relacionaram o tempo necessário para atingir remissão clínico-laboratorial com a probabilidade de sucesso na retirada do corticoide do tratamento, mas não encontraram valores estatísticos.

Czaja [70] analisou se o tempo de resposta ao tratamento convencional apresentava valores prognósticos. Verificou que uma rápida resposta ao tratamento melhorava o prognóstico em pacientes com HAI-1. Aqueles que atingiram melhora clínico- laboratorial dentro de 24 meses após o início do corticoide progrediram com menor incidência para cirrose e transplante hepático, do que aqueles que apresentaram resposta mais tardia. Além destes achados, pacientes com idade igual ou acima de 60 anos melhoravam mais precocemente do que aqueles com idade inferior a 40 anos, e possuíam maior frequência de HLA DRB1*04. O tempo de resposta ao tratamento não influenciou no tempo de remissão sustentada ou recaída após suspensão da medicação. Tan et al [71] encontraram que a ausência da resposta ao tratamento com corticosteroides, esta considerada como melhora de 50% nos valores das aminotransferases nos primeiros seis meses de tratamento, era um fator preditivo de evolução para de transplante hepático.

Um estudo recente realizado por Hoeroldt et al [5] (2011) avaliando a evolução de 10 anos em 245 pacientes adultos, demonstrou que um dos

fatores associados à morte e a necessidade de transplante hepático eram: não atingir níveis normais de ALT após 12 meses de tratamento, presença de sinais de hepatopatia descompensada no momento do diagnóstico, presença de cirrose em qualquer estágio da doença, e números de recaídas acima de quatro por década. Neste estudo, apesar de uma boa resposta inicial ao tratamento, concluíram que a sobrevida em 10 anos em portadores de HAI foi menor do que a população em geral, divergindo de outros estudos em que não houve esta diferença.[72]

Verma et al[11] concluíram que os pacientes que levaram mais tempo para atingir remissão clínico-laboratorial da doença (acima de 5 meses), a presença de 25 a 50% de plasmócitos (dentre as células inflamatórias à histologia hepática) e aminotransferases anormais após suspensão da medicação, apresentaram recaídas mais frequentes.

Um dos objetivos do tratamento da HAI é depois de alcançada a remissão da doença, haver a tentativa de suspensão dos medicamentos. Principalmente em crianças, com a preocupação dos efeitos colaterais da corticoterapia e da azatioprina, a redução para doses mínimas ou a descontinuação dos medicamentos é sempre uma das metas a serem perseguidas. Para atingir esta meta, deve-se buscar a remissão histológica, pois está bem estabelecido que a recaída após suspensão da medicação ocorra quando a remissão histológica está ausente.[44] Apesar da presença da remissão histológica ser um importante fator para suspensão do tratamento, esta não impede que haja recaída. Das 40 crianças em nosso estudo, o tratamento foi suspenso em 14. Ocorreu recaída em sete casos (50%),

sendo que em cinco ainda havia atividade inflamatória grau 2. Este resultado corrobora com a literatura, em que a presença de atividade inflamatória aumenta o risco de recaída. Todos os pacientes que evoluíram com remissão sustentada apresentavam remissão histológica na biópsia de controle. O tempo de tratamento nos que mantiveram remissão sustentada foi maior, o que leva crer que tempo mais prolongado de tratamento pode ser um fator para remissão sustentada. A suspensão do tratamento neste estudo foi baseada no resultado histológico por ocasião da avaliação, o que divergiu da nova análise realizada por um único patologista e às cegas. Por conseguinte os pacientes em que foi suspenso o tratamento, não foram necessariamente os que apresentavam remissão histológica, e assim não foi possível avaliar quais fatores poderiam predizer o risco de recaída. Este fato é relevante, pois podemos concluir que no momento da avaliação histológica para retirada da medicação deve haver muita atenção, pois o risco de recaída é muito alto.

Ferreira et al [44] em estudo com 21 crianças que atingiram remissão clínico-laboratorial após 24 meses, a incidência de recaída após suspensão do tratamento foi de 54,5% mesmo com remissão histológica. Não encontraram fatores preditivos para recaída.

Vários estudos em adultos relatam fatores que possam predizer o risco de recaída após a suspensão do tratamento. Czaja et al [73] pesquisaram se haviam características à histologia antes de suspender o tratamento que estivessem associados à recaída. As características em ambos os grupos foram semelhantes em relação a índex da atividade histológica, escore de

fibrose, frequência de hepatite de interface e cirrose. Somente a presença de infiltrado de plasmócitos no espaço porta foi relacionada ao risco aumentado de recaída (p=0,01). Além da histologia, os exames laboratoriais podem predizer as recaídas. Montano-Loza et al [45] encontraram nos pacientes que recaíram níveis mais elevados de AST (p=0,04), gamaglobulina (p=0,03) e imunoglobulina G (p=0,001) no final do tratamento.

Yokokawa et al [74] revelaram em seu estudo que 29,9% dos pacientes de sua pesquisa evoluíam com recaídas quando havia a tentativa de redução da dose do corticoide, apesar de apresentarem ALT dentro dos valores de normalidade. Associaram estas recaídas aos seguintes fatores: idade acima de 50 anos, bilirrubina total igual ou maior a 1,5 mg/dL, AST igual ou acima de 250 UI/L, ALT igual ou acima de 250 UI/L, TAP acima de 80%, gamaglobulina igual ou acima de 3,4 g/dL e escore do Grupo Internacional de HAI antes do tratamento igual ou acima de 17. Este último fator foi predominante sob os outros, sendo que os autores recomendaram que nestes pacientes a diminuição de corticoide devesse ser com muita atenção, independente dos exames bioquímicos estarem normais.

7 CONCLUSÕES

1. Nenhum fator laboratorial foi preditivo de remissão histológica, levando a crer que as crianças independentes dos seus exames laboratoriais na apresentação possuem a mesma probabilidade de evolução para remissão histológica.
2. Na pesquisa de fatores laboratoriais preditivos da resposta histológica da HAI encontramos que crianças com níveis inferiores de bilirrubina total e direta na apresentação inicial da doença são as que evoluíram com melhora do grau arquitetural. O exame TAP em menor grau de alteração demonstrou também uma tendência a esta melhora. Concluímos que a reversão da cirrose não é possível nas crianças com níveis mais altos de bilirrubina total e direta e TAP.
3. O tempo para atingir remissão clínico-laboratorial não influenciou na resposta histológica tanto para remissão histológica quanto para melhora da arquitetura.
4. A recaída depois de suspensão do tratamento foi relacionada à presença de atividade inflamatória na histologia no momento da suspensão.

8 REFERÊNCIAS

1. Lohse AG, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55: 171–82.

2. Czaja AJ, Carpenter HA. Progressive fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 1631-8.

3. Strassburg CP e Manns MP. Treatment of autoimmune hepatitis. S*emin Liver Dis* 2009; 29 (3): 273-85.

4. Fujiwara K, Nakano M, Yasui S, Okitsu K, Yonemitsu Y, Yokosuka O. Advanced histology and impaired liver regeneration are associated with disease severity in acute-onset autoimmune hepatitis. *Histopathology* 2011; 58: 693–704.

5. Hoerodolt B, Mcfarlane E, Dube A, Basumani P, Karajeh M, Campbell MJ, Gleeson D. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140:1980-9.

6. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Maninchedda P, Portmann BC, Devlin J, O'Grady JG, Harrison PM, Heneghan MA. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2011; 53: 925-34.

7. Czaja AJ. Comparability of probable and definite autoimmune hepatitis by international diagnostic scoring criteria. *Gastroenterology* 2011; 140:1472-80.

8. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, Mowat AP, Vergani D, Vergani GM. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20 year experience. *Hepatology* 1997; 25: 541-7.

9. Perumalswami P, Peng L, Odin JA. Vaccination as a triggering event for autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009; 29 (3): 331-4.

10. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51 (6): 2193-213.

11. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajan 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: 1510-16.

12. Goldberg AC, Bittencourt PL, Oliveira LC, Ramasawmy R, Marins MLC, Palacios SA, Kali J e Porta G. Autoimmune hepatitis in brazil: an overview. *Scand J Immunol* 2007; 66: 208-16.

13. Djilali-Saiah I, Renous R, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. Linkage disequilibrium between HLA class II region and autoimmune hepatitis in pediatric patients. *J Hepatology* 2004; 40:904-9.

14. Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(21): 3306-12.

15. Lea Campos Oliveira, Gilda Porta , Maria Lucia C. Marin , Paulo Lisboa Bittencourt ,Jorge Kalil , Anna Carla Goldberg. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. *Autoimmun Rev* 2011;10: 189-93.

16. Cuarterolo ML, Ciocca ME, Lopez SI, Dávila MTG, Álvarez F. Immunosuppressive therapy allows recovery from liver failure in children with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 145-9.

17. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. World *J Gastroenterol* 2008; 14:3360-7.

18. Mowat AP. Autoimmune chronic active hepatitis. In: Mowat AP. *Liver disorders in childhood.* 3 ed. Butterworth Heinemann, 1993: 187-96.

19. Albert J. Czaja. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55:2144–61.

20. Dean BA, Pujol-Borell R, Botazzo GF. Determination of islet cell antibodies by imunofluorescence. *Lancet*. 1982: 11;2(8311):1343-4.

21. Vergani GM, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T, González-Peralta RP, Kelly D, Mohan N, Shah U e Murray KF. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49:158-64.

22. Lidman K, Biberfeld G, Fagraeua A, Norberg R, Torstensson R, Carlssom I, Luca J. Anti-actin specificity of human smooth muscle antibodies in chronic active hepatites. *Clin Exp Immunol* 1976; 24: 266-72.

23. Granito A, Muratori l, Muratori P,Pappas G, Guidi M, Cassani F, Volta U, Ferri A, Lenzi M, Bianchi FB. Antibodies to filamentous actin (F-actin) in type 1 autoimmune hepatites. *J Clin Pathol* 2006; 59:280-4.

24. Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, Hadchouel P, Alagille D. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescentes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(4):376-81.

25. Carpenter HA, Czaja AJ. The role of histologic evaluation in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver Dis* 2002; 6:397-417.

26. Burgart LJ, Batts KP, Ludwig J, Nikias GA, Czaja AJ. Recent onset autoimmune hepatitis. Biopsy findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 1995;19(6):699–708.

27. Johnson PJ, McFarlane IG, Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.

28. Czaja A, Carpenter HA. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41(2):305-14.

29. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cançado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Zeniya M, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.

30. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalenkos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, de Torres BE, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW, and IAHG. Simplified Criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.

31. Gatselisa NK, Zachoua,K, Papamichalisa P, Koukoulisc GK, Gabetaa S, Dalekosa GN, Rigopoulou EI. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: A new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis* 2010; 42: 807-12.

32. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, Heneghan MA. Diagnostic value and utility of the simplified international autoimmune hepatitis group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009; 50 (2): 538-45.

33. Wiegard C, Schramm C, Lohse AW. Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: past, present, and future. *Semin Liver Dis* 2009; 29 (30): 254-61.

34. Hiejima E, Komatsu H, Sogo T, Inui A, Fujisawa T. Utility of simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(4):470-73.

35. Oo YH, Hubscher SG, Adams DH. Autoimmune hepatitis: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Hepatol Int* 2010; 4: 475-93.

36. Jothimani D, Cramp ME, Mitchell JD, Cross TJ. Treatment of autoimmune hepatitis: A review of current and evolving therapies. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 619-27.

37. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:193-299.

38. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T,ecols. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for Azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997; 126: 608-14.

39. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Gunther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Farkkila M, Prols M, Strassburg CP. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139:1198-206.

40. Csepregi A, Rocken C, Treiber G, Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12:1362–6.

41. Abdalla AF, Zalata KR, Isamil AF, Shiha G, Attiya M e Abo-Alyazeed A. Regression of fibrosis in paediatric autoimmune hepatitis: morphometric assessment of fibrosis versus semiquantitative methods. *Fibrogenesis & Tissue Repair* 2009; 2: 1-6.

42. Ferreira AR, Roquete MLV, Toppa NV, Castro LPF, Fagundes EDT e Penna FJ. Effect of treatment of hepatic histopathology in children and adolescents with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 65-70.

43. Czaja AJ. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatites. *World J Gastroenterol* 2010; 16(8): 934-47.

44. Ferreira AR, Roquete MLV, Penna FJ, Toppa NH, de Castro LPF. Hepatite auto-imune tipo 1 em crianças e adolescentes: avaliação da suspensão do tratamento imunossupressor. *J Pediat* 2005; 81(4): 343-48.

45. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1005-12.

46. Al-Chalabi T, Heneghan MA. Remission in autoimmune hepatitis: what is it, and can it ever be achieved? *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1013-15.

47. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007; 507-15.

48. Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A , Yagura M, Morimoto H, Shimada M, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E, Muro T, Sakai H, Nakamuta M, Abiru S, Yano K, Komori A, Yatsuhashi H, Nakamura M, Ishibashi H. Evaluation of risk factors for the development of cirrhosis in autoimmune hepatitis: Japanese NHO-AIH prospective study. *J Gastroenterol* 2011; 46 (1):56–62.

49. McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clin Liver Dis* 2002; 6:317-33.

50. Radhakrishnan KR, Alkhouri N, Worley S, Arrigain S, Hupertz V, Kay M, Yerian L, Wyllie R e Feldstein AE. Autoimmune hepatitis in children – Impact of cirrhosis at presentation on natural history and long-term outcome. *Dig Liver Dis* 2010; 42:724-28.

51. Cuarterolo ML, Ciocca ME, Velasco CC, Ramonet M, Gonzalez T, Lopez S, Garsd A e Álvarez F. Follow-up of children with autoimmune hepatites treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 635-39.

52. Saadah OI, Smith AL e Hardikar W. Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 16: 1297-1302.

53. Gayotto LCC, Comitê SBP/SBH. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. GED 2000; 19: 137-40.

54. Kanzler S, Lohr H, Gerken G, Galle PR, Lohse AW. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis: a single center experience. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 339-48.

55. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatites and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007; 46: 1138-45.

56. Potts JR, Verma S. Optimizing management in autoimmune hepatitis with liver failure at initial presentation. *World J Gastroenterol* 2011;17(16): 2070-75.

57. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Takagi S, Okamaoto R, Ikeda H, Sakai N, Makino Y, Kobashi H, Takaguchi K, Sakaguchi K, Shiratori Y. Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2005; 43(6):951-7.

58. Seo S, Toutounjian R, Conrad A, Blatt L,Tong MJ. Favorable outcomes of autoimmune hepatitis in a community clinic setting. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1410-4.

59. Al- Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, Mcfarlane IG e Heneghan MA. Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patient with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2008; 6:1389-95.

60. Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, Prytz H, Sandberg-gertzén H, Hultcrantz R, Sangfelt P, Weiland O, Ohlsson B, Danielsson A. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 457-67.

61. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: Effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005; 42(1): 53-62.

62. Bortolotti F, Guido M. Reversal of liver cirrhosis: a desirable clinical outcome and its pathogenic background. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44 (4): 401-6.

63. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2004; 40: 646-52.

64. Cotler SJ, Jakate S, e Jensen DM. Resolution of cirrhosis in autoimmune hepatitis with corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32 (5): 428-30.

65. Valera JM, Smokb G, Marquez S, Poniachikd J, Brahmd J. Regresión histológica de la fibrosis hepática con tratamento inmunosupresor en hepatitis autoinmune. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (1):10-5.

66. Mohamadnejad M, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Hagh-Azali S, Rakhshani N, Tavangar MS, Sedaghat M e Alimohamadi SM. Impact of imunossuppressive treatment on liver in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 547-51.

67. Cerqueira Maia JM, Maranhão HS, Sena LV, Rocha LR, Medeiros IA, Ramosa AM. Hepatic stellate cell activation and hepatic fibrosis in children with type 1 autoimmune hepatitis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies before treatment and after clinical remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22 (3):264-9.

68. Malekzadeh R, Mohamadnejah M, Nasseri- Moghaddam S, Rakhshani N, Tavangar SM, Sohrabpour AA, Tahaghogli S. Reversibility of cirrhosis in autoimmune hepatitis. *Am J Med* 2005; 117:125-9.

69. Dumortier J, Torres CA, Rivet C, LeGall C, Bouvier R, Fabien N, Guillaud O, Collardeau-Frachon S, Scoazek JY e Lachaux A. Long-term treatment reduction and steroids withdrawal in children with autoimmune hepatitis: a single centre experience on 55 children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21 (12): 1413-8.

70. Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatology* 2009; 51: 161–67.

71. Tan PM, Ghent C, Adams P. Early treatment response predicts the need for liver transplantation in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005; 25:728-33.

72. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 AIH. *Gastroenterology* 1996; 110: 848–57.

73. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2003; 23:116-23.

74. Yokokawa J, Kanno Y, Saito H, Abe K, Takahashi A, Yokokawa H, Ohira H. Risk factors associated with relapse of type 1 autoimmune hepatitis in Japan. *Hepatology Research* 2011; 41: 641–6.

APÊNDICE

PROTOCOLO DE PESQUISA- HEPATITE AUTOIMUNE TIPO 1 EM CRIANÇAS

Nome: Registro:

Data de nascimento: Idade ao diagnóstico:

Data da 1^0 consulta:

Data do início do tratamento:

Data da primeira biópsia:

Data da segunda biópsia:

Data da terceira biópsia:

SINAIS E SINTOMAS:

1. Icterícia: ( ) SIM ( ) NÃO
2. Hepatomegalia: ( ) SIM ( ) NÃO
3. Esplenomegalia: ( ) SIM ( ) NÃO
4. Ascite: ( ) SIM ( ) NÃO
5. Edema MMII ( ) SIM ( ) NÃO
6. Encefalopatia: ( ) SIM ( ) NÃO
7. HDA: ( ) SIM ( ) NÃO
8. Prurido: ( ) SIM ( )NÃO
9. Outros sintomas:.....

AUTOANTICORPOS:

FAN ( )NÃO ( )SIM.....

AAML ( )NÃO ( )SIM.....

AAMFR-1 ( )NÃO ( )SIM.....

TRATAMENTO:

Azatioprina: ( ) NÃO ( )SIM dose.....

Prednisona: ( )NÃO ( )SIM dose.....

Ciclosporina: ( )NÃO ( )SIM dose.....

Micofenolato: ( )NÃO ( )SIM dose.....

Ursacol: ( )NÃO ( )SIM dose.....

Suspensão tratamento: ( )NÃO

( )SIM tempo.....

Recaída após suspensão: ( )NÃO tempo.....

( )SIM tempo.....

BIÓPSIA HEPÁTICA

Núm	Data	ARQ	PORT	PERI	LOB	ROS	PLASM	outros

EXAMES LABORATORIAIS

	INICIAL	2M	6M	1ANO	2ANO	3ANO	4ANO	5ANO
HB/ VG								
LEUC								
PLAQ								
AST								
ALT								
GGT								
FA								
GAMA								
Albumina								
TAP								
KPTT								
VHA								
VHB								
VHC								
CMV								
EBV								
Cerulopl.								
α -1 AT								