

ANDRÉIA SILVA EVANGELISTA

**Hidroxiclороquina na indução de remissão da hepatite autoimune em pacientes
que persistem com atividade histológica leve após tratamento
imunossupressor**

São Paulo
2023

ANDRÉIA SILVA EVANGELISTA

**Hidroxiclороquina na indução de remissão da hepatite autoimune em pacientes
que persistem com atividade histológica leve após tratamento
imunossupressor**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa: Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Luiz Rachid
Cançado

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Evangelista, Andréia Silva

Hidroxicloroquina na indução de remissão da
hepatite autoimune em pacientes que persistem com
atividade histológica leve após tratamento
imunossupressor / Andréia Silva Evangelista. -- São
Paulo, 2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Eduardo Luiz Rachid Cançado.

Descritores: 1.Hepatite autoimune
2.Hidroxicloroquina 3.Antimaláricos
4.Imunossupressão 5.Indução de remissão 6.Estudos de
não-inferioridade 7.Efeitos adversos

USP/FM/DBD-111/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico a meu filho, **Luís Felipe**, que possa servir de exemplo por toda a sua vida, de como a educação nos edifica e nos alicerça. Dedico à minha família, minha base de tudo e a meus pacientes, por quem procuro aprender e aplicar os princípios da ciência, para fazer o meu melhor.

AGRADECIMENTOS

Ao fim deste trabalho, mais uma vez, tenho a sensação de dever cumprido e maturidade acadêmica. Ainda me lembro de tudo o que aprendi com o mestrado e pude aplicar agora. Estou feliz em perceber que a vida acadêmica é construída por etapas e que, ao final de cada uma delas, a sensação de aprendizado e amadurecimento cresce exponencialmente. Percebo também que a busca por conhecimento é constante e, apesar de muito ter aprendido, pouco ainda sei e muito ainda tenho a aprender e a construir. Como escrevi no mestrado, esta é, sem dúvida, a melhor experiência acadêmica que um aluno pode experimentar. E que maravilha poder trabalhar com aquilo que amo, e ainda mais com aqueles que tanto admiro! E que sorte poder contar com todos os que aqui abaixo estão descritos, porque, de maneira significativa, contribuem para o que sou hoje, como pessoa, mãe, companheira, médica, estudante e amiga.

Ao **Prof. Dr. Eduardo Cançado e Dra. Débora Terrabuio**. Vocês dois eu carregarei por toda a vida, em meu coração. **Dr Eduardo**, meu grande professor e grande médico, tenho orgulho de ser sua aluna. Estudar hepatite autoimune, doenças colestáticas e metabólicas é como ouvir você falar. Eu sempre disse que não precisava sair do Brasil para estudar essas doenças, porque a maior experiência é sua. O hepatologista que se interessar por hepatite autoimune deve buscar na literatura e ver o quão significativa foi a sua contribuição para o entendimento dessa doença. Tudo o que sei sobre esse assunto devo a você. Vejo, com muito orgulho, como a Sociedade Brasileira de Hepatologia o respeita e o admira e me sinto ainda mais lisonjeada de ter aprendido tanto e tão perto de você. **Débora**, você também é uma grande inspiração. Que dupla de ouro! Minha eterna professora, que sabe tudo de tudo e, ao mesmo tempo, é tão humilde em estudar, perguntar... você escrutiniza um assunto como ninguém. Além disso, ainda é tão próxima dos pacientes, alunos, residentes, pós-graduandos e documenta tão bem nos prontuários... muito do que sou hoje como médica, aprendi com você desde 2006, quando te conheci. Você foi fundamental para o desenvolvimento desta tese. Não terei como agradecer tanto empenho e dedicação. Aquele sábado que você passou o dia inteiro comigo olhando prontuários, todas as correções que fez, as

reuniões que participou, todas as ideias que ajudaram na execução deste trabalho ficaram na minha memória. Cada ponto desse trabalho tem um pouco de você.

À **Luís Felipe**, meu filho, meu maior presente, meu tudo. Minha maior realização da vida. Você me ensinou e me ensina todos os dias e me faz querer ser melhor hoje do que fui ontem. Obrigada por me escolher e realizar meu sonho. Que eu possa te inspirar e servir de exemplo para que seus olhinhos brilhantes e curiosos e o seu sorriso inocente e cheio de alegria te acompanhem sempre pelos caminhos da busca pelo aprendizado e pelo conhecimento. Te amo mais do que todo o infinito.

À **Bruno Paolino**, meu companheiro de vida. Quis a vida que eu mudasse de rota para te acompanhar e aqui estamos nós! Obrigada pelo suporte em tudo, pelo amor, pelo cuidado, por me compreender, pela admiração mútua, pela parceria na vida e por entender a importância da vida acadêmica em nossa profissão (especialmente para nós!) e me ajudar tão de perto a realizar essa conquista. As idas para São Paulo, o ir e buscar nos aeroportos e na rodoviária, o suporte com o nosso tesouro, a ajuda na interpretação dos estudos de não-inferioridade, o amparo nos momentos de dificuldade, tudo isso foi como você participou e tornou mais fácil o meu caminho até aqui. Essa tese tem muito de você.

À **minha família**. Minha mãe, **Dalva** e meu pai **Wilson** (*in memoriam*), tudo o que sou hoje devo graças a vocês. A vocês devo tudo. Obrigada por tanto amor que me dedicaram. Esse é meu alicerce. É de onde sempre tirei forças para vencer os obstáculos e também para construir a minha vida e buscar os meus sonhos. Obrigada por me proporcionarem a educação. Obrigada por cada conquista que tive, devo a vocês. Pai, não imaginava escrever isso sem você aqui hoje, a sua ida foi inesperada e não sei se vou me acostumar um dia. Mas já sei como está o seu sorriso e o brilho dos seus olhos cheios de orgulho por me ver conquistar essa etapa. Posso ver e sentir. Minhas irmãs tão amadas, **Nana** e **Suzi**, que sorte tenho de ter vindo depois de vocês. Ganhei duas mães que me ajudaram e me inspiraram tanto. Tenho muito orgulho de vocês duas. A **Sinho**, meu irmão, que a vida, por questões que jamais entenderemos, nos surpreendeu com a retirada da sua saúde, mas mesmo assim você esses anos todos pôde estar conosco e, à sua maneira, nos dar o seu amor, a sua companhia. A **Léo**, meu cunhado, um irmão que a vida me

deu. Desde pequena você está presente em minha vida, e fez parte da construção de tudo o que sou e tenho hoje. Meus sobrinhos **Alexandre, Pedro Henrique e João Victor**, amo vocês. Vocês também fazem parte de tudo isso.

À **Aline Chagas e Ricardo Rezende**, meus irmãos, obrigada por tudo. Obrigada pelo meu grande presente, minha afilhada, obrigada por tanto carinho, obrigada por estarem sempre de braços abertos para mim e a minha família. Obrigada por todos esses anos de amizade, companhia e apoio mútuo. Tenho muito orgulho da família que vocês construíram e muito amor por vocês três. Esse trabalho vocês também me ajudaram a conseguir! Que sigamos sempre juntos! À **Ana Luíza**, minha afilhadinha amada, minha menininha linda. Que a dinda possa estar sempre por perto para te ver crescer ainda mais, cheia de graça e com todo o meu amor!

À **minha família carioca**, minha sogrinha amada **Maria José Paolino** que me dedica tanto amor, aos núcleos familiares dos meus cunhados **Gisele e Fábio**, às minhas sobrinhas **Helena e Joana**, obrigada por terem me recebido com tanto amor e pelo suporte. A todos os outros núcleos das famílias Paolino, Rebordões, Verta, Bretas, também muito obrigada pelo carinho com que me receberam.

À **Dra Marta Deguti**. Grande inspiração como mestre, como pessoa, como médica! Você foi fundamental para o início da minha vida acadêmica. As primeiras noções de escrita de um artigo, de uma tese, foi com você que aprendi. Obrigada pela amizade e pelo carinho.

Às minhas amigas queridas que conheci pelo ambulatório de metabólicas do HCFMUSP, **Amanda Morêto, Ana Luíza Guedes e Michele Harriz**. Obrigada pelo companheirismo, pelos ensinamentos, por fazerem parte desta caminhada.

Aos meus queridos companheiros de jornada, **Douglas e Vívian**, obrigada por me receberem aqui nos respectivos nichos de vocês, obrigada por abrirem as portas pra mim nesse momento de mudança de cidade, de local de trabalho, de vida e por confiarem em meu trabalho. A vocês, garanto a minha parceria, dedicação e amizade.

Aos **pacientes**, pela entrega sem argumentos, pelo respeito, pelo carinho com que me recebem, pela confiança. Procuro ver nos seus olhos como e em que posso ajudá-los e me aperfeiçoar para fazer o melhor para vocês. O bem-estar de vocês sempre será o meu melhor presente.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 VISÃO GERAL.....	16
1.2 DIAGNÓSTICO.....	17
1.3 TRATAMENTO.....	22
1.3.1 Uso dos antimaláricos difosfato de cloroquina e hidroxicloroquina em doenças autoimunes e na hepatite autoimune.....	28
1.3.1.1 Fisiopatogenia da HAI e mecanismo de ação da CQ e HCQ.....	28
1.3.1.2 Uso do difosfato de cloroquina e hidroxicloroquina nas doenças autoimunes..	31
1.4 JUSTIFICATIVA.....	33
3 MÉTODOS.....	39
3.1 SELEÇÃO DA CASUÍSTICA.....	39
3.1.1 População.....	39
3.1.2 Critérios de inclusão.....	39
3.1.3 Critérios de exclusão.....	40
3.2 VARIÁVEIS.....	40
3.2.1 Aspectos revisados nos prontuários médicos.....	40
3.2.3 Avaliação dos exames laboratoriais e esquemas terapêuticos antes da biópsia hepática de inclusão no estudo e após a introdução da hidroxicloroquina e do aumento da dose dos medicamentos utilizados no momento da biópsia hepática..	42
3.3 DESENHO DO ESTUDO.....	43
3.3.2 Tamanho amostral.....	44
3.3.3 Análise estatística.....	45
3.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	45
4 RESULTADOS.....	48
4.1 SELEÇÃO DA CASUÍSTICA E DIVISÃO POR GRUPOS.....	48
4.1.1 Grupo Hidroxicloroquina (HCQ).....	48
4.1.2 Grupo Aumento da Imunossupressão (Aumento IS).....	48
4.2 ASPECTOS REVISADOS NOS PRONTUÁRIOS MÉDICOS.....	50
4.2.1 Aspectos revisados nos prontuários dos indivíduos selecionados.....	50
4.2.1.1 Dados clínicos e laboratoriais.....	50
4.2.1.2 Avaliação histológica.....	54
4.2.1.2.1 Avaliação histológica inicial.....	54
4.3 DADOS OBTIDOS NO MOMENTO DA INCLUSÃO NO ESTUDO.....	56
4.3.1 Dados laboratoriais da inclusão no estudo.....	56
4.3.2 Avaliação histológica da inclusão no estudo.....	57
4.4. DADOS PÓS INTERVENÇÃO.....	58

4.4.1 Análise por protocolo.....	58
4.4.1.1 Avaliação de resposta.....	61
4.5. ANÁLISE DE NÃO INFERIORIDADE.....	61
4.7. EFEITOS ADVERSOS E INTERRUPÇÃO DO ESTUDO.....	62
4.8. MEDICAÇÕES UTILIZADAS NO ESTUDO.....	64
5. DISCUSSÃO.....	69
5.1. CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA.....	69
5.1.1. Casuística geral.....	69
5.1.2. Análise por grupos.....	73
5.1.2.1 Análise por protocolo.....	74
5.1.3. Efeitos colaterais e interrupção do estudo.....	80
6. CONCLUSÃO.....	88
7. ANEXOS E APÊNDICES.....	90
ANEXO 1. Sistema de escore revisado para o diagnóstico de hai de acordo com o grupo internacional de hepatite auto-imune.....	90
ANEXO 2. Critérios simplificados para o diagnóstico de hai.....	91
ANEXO 3. Classificação das hepatites crônicas baseada em critérios de semiquantificação, conforme consenso das sociedades brasileiras de patologia e hepatologia.....	92
APÊNDICE 1. Questionário de avaliação e inclusão dos pacientes no estudo: uso de cloroquina em hepatite autoimune.....	97

LISTA DE ABREVIATURAS

AAM	-	Anti-mitocôndria
AASLD	-	Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas
AL	-	Atividade Lobular
ALKM	-	Antimicrosoma de fígado e rim
ALT	-	Alanina aminotransferase
AML	-	Antimúsculo liso
ANCA	-	Anticitoplasma de neutrófilos
AP	-	Atividade Portal
APC	-	<i>Antigen Presenting Cell</i>
APP	-	Atividade Periportal
AR	-	Artrite Reumatóide
AST	-	Aspartato aminotransferase
AZA	-	Azatioprina
BT	-	Bilirrubina total
CEP	-	Comitê de Ética em Pesquisa
COVID	-	<i>Coronavirus Disease</i>
DCQ	-	Difosfato de Cloroquina
EASL	-	Associação Européia para o Estudo do Fígado
FA	-	Fosfatase Alcalina
FAN	-	Fator antinuclear
GGT	-	Gamaglutamil transferase
HAI	-	Hepatite autoimune
HCFMUSP	-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCQ	-	Hidroxicloroquina
HLA	-	<i>Human Leukocyte Antigen</i>

HNR	- Hiperplasia Nodular Regenerativa
IAIHG	- <i>International Autoimmune Hepatitis Group</i>
IgA	- Imunoglobulina A
IgG	- Imunoglobulina G
IFN	- Interferon
IL	- Interleucina
IL-1	- Interleucina 1
IL-2	- Interleucina 2
IL-6	- Interleucina 6
IL-17	- Interleucina 17
IL-22	- Interleucina 22
INR	- <i>International Normalized Ratio/ Razão Normatizada Internacional</i>
IS	- Imunossupressão
LC1	- anti citosol hepático
LES	- Lúpus Eritematoso Sistêmico
LSN	- Limite Superior da Normalidade
MMF	- Micofenolato de Mofetila
mTOR	- Mammalian Target of Rapamycin
NK	- <i>Natural Killer</i>
PD	- Prednisona
SBH	- Sociedade Brasileira de Hepatologia
SBP	- Sociedade Brasileira de Patologia
SLA/LP	- Anti-antígeno hepático solúvel/ fígado-pâncreas
Anti-Sm	- <i>Anti-Smith</i>
SSA/Ro	- Anti antígeno Ro
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
Th	- T helper
ThF	- <i>T Follicular helper cell</i>

- Thp - T peripheral helper cell
- TReg - T Regulatory cell
- TLR - *Toll Like Receptor*
- TNF - *Tumoral Necrosis Factor*
- V, G, T - Vascular, Glomerular, Tubular

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização dos grupos - características demográficas.....	50
Tabela 2 - Características clínicas dos portadores de HAI incluídos no estudo.....	51
Tabela 3 - Perfil inicial de autoanticorpos dos pacientes com hepatite autoimune....	52
Tabela 4 - Padrões do fator antinúcleo (FAN) nos pacientes com HAI (anticorpos anti-células).....	53
Tabela 5 - Padrões do anticorpo antimúsculo liso nos pacientes do estudo.....	53
Tabela 6 - Exames laboratoriais iniciais dos pacientes do estudo.....	54
Tabela 7- Alterações histológicas hepáticas iniciais dos pacientes do estudo.....	54
Tabela 8 - Exames bioquímicos realizados antes da biópsia hepática com atividade periportal 2 dos pacientes incluídos no estudo.....	57
Tabela 9 - Alterações histológicas hepáticas no momento da inclusão dos pacientes no estudo.....	58
Tabela 10 - Exames bioquímicos antes da biópsia hepática após intervenção nos pacientes do estudo.....	59
Tabela 11 - Análise histológica após a intervenção dos pacientes do estudo.....	60
Tabela 12 - Avaliação de resposta entre os grupos.....	61
Tabela 13 - Efeitos colaterais dos pacientes selecionados para o estudo.....	63
Tabela 14 - Mediana das doses das medicações utilizadas no momento da inclusão no estudo (Biópsia com APP2).....	64
Tabela 15 - Mediana das doses das medicações utilizadas no momento da biópsia após a intervenção (Aumento da IS ou uso HCQ).....	65
Tabela 16 - Padrões de aumento da dose da terapia convencional nos pacientes do grupo Aumento IS, n = 45.....	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Protocolo de tratamento da HAI no HC-FMUSP.....	23
Figura 2. Potenciais mecanismos de ação dos antimaláricos na fisiopatogenia da Hepatite autoimune.....	30
Figura 3. Patogênese da hepatite autoimune.....	31
Figura 4. Cálculo amostral com margem de inferioridade de até 40% para o grupo experimental.....	44
Figura 5. Algoritmo de seleção da casuística.....	49
Figura 6. Características histológicas iniciais dos pacientes do estudo.....	56
Figura 7. Intervalo de confiança (95%) do risco relativo.....	62
Figura 8. Avaliação dos pacientes considerados em remissão pelo Ishak na biópsia de inclusão no estudo.....	66
Figura 9. Comparação entre os estadiamentos Ishak e SBP/SBH após o uso da HCQ.....	67

RESUMO

Evangelista AS. *Hidroxicloroquina na indução de remissão da hepatite autoimune em pacientes que persistem com atividade histológica leve após tratamento imunossupressor* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2023.

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença hepática crônica de etiologia inflamatória, cuja base do tratamento é a imunossupressão com prednisona e azatioprina. Após a estabilização do tratamento e normalização das enzimas hepáticas e imunoglobulina G (IgG) ou gamaglobulina, o paciente é submetido à biópsia hepática de controle para avaliação da resposta ao tratamento e, para aqueles em que se persiste a atividade inflamatória, aumenta-se o imunossupressor. As drogas imunossupressoras apresentam inúmeros efeitos adversos, desde estéticos até risco de infecções e neoplasias. Além disso, não há uniformização sobre qual a melhor opção de aumento da dose da imunossupressão. A hidroxicloroquina (HCQ) é uma droga imunomoduladora utilizada em outras doenças autoimunes como lúpus e artrite reumatóide. Na HAI, ainda há poucas evidências que suportem o seu uso, porém um estudo do nosso grupo mostrou que a sua utilização diminuiu a chance de recidiva comparada ao placebo, quando utilizada para manutenção da remissão, após a suspensão da IS. Objetivo: Devido a necessidade de se obter opções terapêuticas para os casos de resposta histológica parcial e evitar o aumento da imunossupressão, o objetivo do presente estudo foi de avaliar o papel da HCQ na indução da remissão histológica dos pacientes que persistem com leve atividade periportal, após o tratamento imunossupressor. Métodos: 69 pacientes com diagnóstico de HAI, que apresentavam pelo menos 18 meses de tratamento estável com imunossupressor, cuja biópsia hepática realizada evidenciava atividade periportal discreta (APP2) de acordo com a Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), foram selecionados para o estudo. Neste estudo não-randomizado, 24 pacientes receberam HCQ e foram comparados com 45 pacientes (controles históricos) que tiveram a sua imunossupressão aumentada. Foi realizada a comparação entre as taxas de resposta e empregado o teste de não-inferioridade para se avaliar a utilidade da HCQ induzir a remissão histológica comparada ao aumento da IS. Resultados: As comparações entre os grupos não mostraram diferença estatística quanto às características demográficas, clínicas iniciais, e avaliação bioquímica e histológica do momento da inclusão do estudo, em que foi evidenciada APP2. Após a intervenção, houve diferença estatística significativa na redução dos níveis de IgG (1144 x 1335, $p = 0,029$) para os grupos HCQ e Aumento IS, respectivamente. A análise das biópsias após o uso da HCQ e Aumento IS mostrou taxas de sucesso 62,5% e 64,4%, respectivamente ($p = 0,87$). O teste de não-inferioridade considerando a diferença entre as proporções de sucesso não pôde mostrar a não-inferioridade da HCQ ao aumento da IS. Conclusão: O presente estudo nos permite concluir que a terapia com HCQ pode ser uma alternativa ao aumento da imunossupressão, em pacientes com HAI tratados com a terapia imunossupressora convencional, que ainda apresentam atividade periportal leve. Ainda que necessite de estudos adicionais, esses resultados constituem mais evidências do papel

benéfico da cloroquina no tratamento da HAI, sem os efeitos colaterais da imunossupressão.

Descritores: Hepatite autoimune; Hidroxicloroquina; Antimaláricos; Imunossupressão; Indução de remissão; Estudos de não-inferioridade; Efeitos adversos

ABSTRACT

Evangelista AS. *Hydroxychloroquine for inducing histologic remission of autoimmune hepatitis in patients with persistent mild periportal activity after immunosuppressive treatment* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2023.

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic liver disease of inflammatory etiology, whose treatment is based on immunosuppression (IS) with prednisone and azathioprine. After stabilization of the treatment and normalization of the levels of liver enzymes and immunoglobulin G (IgG) (or gamma globulin), patients undergo control liver biopsies to assess the response to treatment and, for those in which inflammatory activity persists, the IS dose is increased. Immunosuppressant drugs have adverse effects and patients are often resistant to increasing the dose. In addition, there is no standardization of which would be the best option to increase the dose of immunosuppression. Hydroxychloroquine (HCQ) is an immunomodulatory drug used in other autoimmune diseases such as lupus and rheumatoid arthritis. In AIH, its use for maintenance of remission has been already tested with promising results by reducing the risk of AIH relapse, after treatment withdrawal. Objective: The present study aimed to evaluate the role of HCQ in the histological improvement of patients who persist with mild periportal activity, after immunosuppressive treatment. Methods: 69 patients diagnosed with AIH who had at least 18 months of stable treatment with immunosuppressants, whose liver biopsy showed mild periportal activity according to Brazilian Society of Pathology (BSP) were enrolled for the study. In this non-randomized study, 24 patients received HCQ and were compared with 45 patients (historical control) who had their immunosuppression increased. The comparison between groups, non-inferiority test was used to assess the usefulness of HCQ inducing histological remission compared to IS increase. Results: Comparisons between groups did not show differences regarding demographic characteristics, initial clinical conditions, and biochemical and histological evaluation at the inclusion. After the intervention, there was a statistically significant difference for IgG levels (1144 x 1335, $p= 0.029$) for the HCQ and IS Increase groups, respectively. Analysis of the biopsies after using HCQ and IS Augmentation showed success rates of 62.5% and 64.4%, respectively ($p = 0.87$). The non-inferiority test could not show the non-inferiority of the HCQ to the increase in the IS. Conclusion: The present study allows us to conclude that therapy with HCQ can be an alternative to increase immunosuppression in patients with AIH treated with conventional immunosuppressive therapy, who still have mild periportal activity. Although further studies are needed, these results constitute further evidence of the potential

beneficial role of chloroquine in the treatment of AIH, without the adverse effects of immunosuppression.

Descriptors: Hepatitis; Autoimmune; Hydroxychloroquine; Immunosuppression Therapy; Remission Induction; Non-Inferiority Trials; Antimalarials; Adverse Effects

1 INTRODUÇÃO

1.1 VISÃO GERAL

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença hepática crônica inflamatória, caracterizada por hipergamaglobulinemia, reatividade de autoanticorpos e agressão dos hepatócitos na interface entre o espaço-porta (septo) e o parênquima hepático, ao exame anatomopatológico do fígado. A HAI manifesta-se preferencialmente no sexo feminino e, tipicamente, responde à imunossupressão (IS), com remissão clínica, bioquímica e histológica.¹ E pode estar presente em pacientes de todas as etnias, tanto em crianças quanto em adultos, de todas as idades.²

A prevalência da doença varia de 16-18 casos/100.000 habitantes na Europa a 24,5 casos/100.000 habitantes na Nova Zelândia.¹ No Brasil, os poucos estudos realizados mostram que a HAI representa 5-19% das doenças hepáticas nos principais centros de referência e é responsável por menos de 5% dos pacientes em lista de transplante.^{1,2} Em um estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) mostrou que a HAI é a responsável por cerca de 6% dos transplantes hepáticos realizados nessa instituição.²

A HAI é classificada em dois tipos, baseados no perfil de autoanticorpos identificados. A HAI tipo 1 (HAI-1) é definida pela presença de anticorpos antimúsculo liso (AML) e/ou anticorpo antinuclear (FAN), enquanto o tipo 2 (HAI-2) é caracterizado pela reatividade para o antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (anti-LKM1) e/ou anticitosol hepático tipo 1 (anti-LC1). Os critérios diagnósticos e opções de tratamento não diferem entre os tipos, mas há características clínicas que os identificam, como a manifestação em pacientes mais jovens na HAI-2, que também pode cursar com maior incidência de insuficiência hepática aguda grave, menores níveis de gamaglobulina e maior incidência de deficiência de Imunoglobulina A, quando comparada à HAI-1.⁴⁻⁶

Com relação à apresentação clínica, a doença pode se manifestar de diversas maneiras. Em cerca de 30% dos casos, assemelha-se a uma hepatite aguda, com sintomas de icterícia, colúria, acolia fecal e, algumas vezes, prurido. E em aproximadamente 15-20% dos pacientes é assintomática com alterações hepáticas detectadas por meio de exames laboratoriais realizados para check-up ou investigação de doenças autoimunes extra-hepáticas como tireoidite, artrite reumatóide, doença celíaca.³⁻⁵ As formas agudas e graves, com evolução para insuficiência hepática aguda grave, também podem ocorrer em cerca de 3-6% dos casos.

O comportamento da doença, no que diz respeito à apresentação clínica e à resposta ao tratamento, recebe influência das características raciais, regiões geográficas e predisposição genética. Czaja *et al.* (2002) reportaram formas mais graves com cirrose e disfunção hepática, mais frequentemente detectadas em negros norte-americanos, quando comparados aos seus compatriotas da raça branca (85% x 38%, respectivamente). Um estudo comparativo de portadores de HAI-1 brasileiros (n = 115) com norte-americanos (n = 161) mostrou que os brasileiros apresentaram início de doença em idade mais jovem, menor frequência de doenças autoimunes concomitantes, maiores níveis de aspartato aminotransferase (AST) e de gamaglobulinas, além de menor frequência da reatividade do FAN. O HLA-DR13 foi encontrado mais frequentemente nos brasileiros, e nos norte-americanos, os HLA-DR3 e DR4.⁷

1.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo da HAI é feito mediante a combinação de parâmetros clínicos, laboratoriais e histológicos, além da exclusão de outras causas de doença hepática. A suspeita diagnóstica é feita quando há elevação de enzimas hepáticas, com predomínio das aminotransferases (lesão hepatocelular) com ou sem sintomas associados, de etiologia indefinida. A ocorrência dessas alterações em paciente do sexo feminino torna ainda mais provável o diagnóstico, embora se saiba que os

pacientes do sexo masculino sejam menos vulneráveis, não estão isentos de manifestar a doença.

Laboratorialmente, a doença caracteriza-se pela reatividade de autoanticorpos, elevada frequência de doenças autoimunes extra-hepáticas e elevação de imunoglobulina G (IgG) e gamaglobulina. Há de se considerar que a reatividade dos autoanticorpos, embora importante para o diagnóstico e classificação da doença, pode estar presente em outras enfermidades hepáticas, infecciosas e reumatológicas e ausente em até 10% dos casos de HAI.

Em relação às alterações histológicas, há predomínio da hepatite de interface, presença de rosetas, infiltrado linfoplasmocitário e emperipoese.^{8,9} Assim, o diagnóstico da HAI deve ser feito a partir da combinação de fatores característicos e exclusão de outras enfermidades hepáticas. A presença de alterações histológicas típicas, associada a marcadores laboratoriais (elevação de aminotransferases e dos níveis de IgG), além da reatividade de autoanticorpos característicos, dão suporte ao diagnóstico de HAI.⁵

Para então facilitar e melhor definir o diagnóstico da HAI, o Grupo Internacional de Hepatite Autoimune (*International Autoimmune Hepatitis Group – IAIHG*) estabeleceu um sistema de escore em 1993, revisado em 1999, que permitiu caracterizar a HAI como provável ou definitiva (ANEXO 1). O diagnóstico definitivo ocorre quando há pontuação maior do que 15 antes do tratamento e superior a 17 após a avaliação da resposta ao tratamento. Esse escore apresenta sensibilidade de 97-100% e especificidade de 60%, porém é falho para o diagnóstico de formas híbridas (HAI em associação a colangite biliar primária ou colangite esclerosante primária).^{10,11}

Hennes *et al.* (2008) propuseram novo sistema de escore simplificado (ANEXO 2), utilizando quatro variáveis independentes: alterações histológicas, reatividade de autoanticorpos, níveis de IgG e exclusão de hepatite viral, e o diagnóstico provável se dá mediante resultado da soma ≥ 6 e definitivo quando ≥ 7 , com sensibilidade de 81% e especificidade de 99% para o diagnóstico.¹² O escore de 1999, portanto, é mais bem aplicado quando o paciente apresenta algumas

características complexas e incomuns, enquanto o escore simplificado é mais adequado aos pacientes com quadro clínico típico de HAI.¹³

Os autoanticorpos relevantes para o diagnóstico da HAI são o FAN, AML, anti-LKM1, anti-LC1 e o antiantígeno hepático solúvel/fígado e pâncreas (anti-SLA/LP). A reatividade do antimitocôndria (AAM), de acordo com os critérios revisados do IAHG de 1999, pontua negativamente pois é marcador de colangite biliar primária. No entanto, em raras situações, pode também estar presente na HAI. Os pacientes adultos com HAI apresentam títulos de autoanticorpos maiores ou iguais a 1/40, mas mais caracteristicamente maiores do que 1/80, nos testes com imunofluorescência indireta em cortes de tecidos de roedores.^{10,11,14}

O perfil de reatividade dos autoanticorpos permite a classificação da HAI em tipos com características bioquímicas, clínicas, sorológicas e imunogenéticas mais homogêneas. A HAI-1, como dito anteriormente, é caracterizada pela positividade do AML e/ou FAN. Na HAI-2, o anti-LKM1 é o principal marcador, podendo estar presente o anti-LC1 concomitantemente e mais raramente de forma isolada. Um terceiro tipo de HAI, definido pela presença do anti-SLA/LP, foi sugerido, mas não foi ratificado pelo IAHG, já que o anticorpo pode ser encontrado na HAI-1 e, menos frequentemente, na HAI-2. O AML é o principal marcador da HAI, presente em 70% dos pacientes em associação com o FAN ou de forma isolada (em cerca de 30%). Essa subdivisão da HAI em subtipos pode auxiliar no manejo, embora seja de maior utilidade na previsão de desfechos clínicos na criança.^{14,15}

O anti-SLA foi inicialmente descrito em 1987, originalmente como anticorpo distinto do anticorpo anti-fígado/pâncreas, descrito anteriormente em 1981. Posteriormente foi observado que eles compartilhavam o mesmo antígeno-alvo e o anticorpo passou a ser nomeado anti-SLA/LP. Seu antígeno alvo é a fosfoserina (Sep)-tRNA: selenocisteína (Sec)-tRNA sintase (ribonucleoproteína de transferência envolvida no transporte de selenocisteína).¹⁶

Esse anticorpo é altamente específico para HAI (99%) e é encontrado em 10-30% dos casos de HAI e em 20-30% dos casos sem marcadores. Sua grande utilidade está no diagnóstico dos quadros de HAI em que não foram detectados os

clássicos autoanticorpos, quando sua reatividade auxilia na confirmação diagnóstica.¹⁶⁻¹⁸ Em um estudo com 243 portadores de HAI do HC-FMUSP, 22% dos pacientes apresentaram positividade para o anti-SLA/LP, sendo 23% na HAI-1, 13% na HAI-2 e 33% nos casos de HAI sem marcador.¹⁵ O anti-SLA/LP parece marcar formas mais graves e recidivantes de HAI, embora nem todos os estudos sejam unânimes em documentar essa relação.¹⁸

Do ponto de vista histológico, a HAI caracteriza-se principalmente por apresentar hepatite de interface, que é o seu principal marcador, seguido de infiltrado plasmocitário e hepatite lobular. Necrose centrolobular e emperipolese também são achados frequentes, além de rosetas hepatocitárias.^{8,9} Perivenulite, necrose em zona central e reação ductular também podem ocorrer. Nenhum dos elementos descritos é específico da HAI, no entanto, a descrição anatomopatológica de hepatite de interface com células linfoplasmocitárias, extensão lobular, presença de emperipolese e rosetas são achados muito sugestivos de HAI.⁵ Além da descrição típica, a biópsia hepática ainda permite o diagnóstico de outras condições concomitantes, como esteatose hepática e esteato-hepatite e lesões biliares, bem como o estadiamento do grau de fibrose e graduação da intensidade da atividade inflamatória.^{5,19}

Até 2015, as grandes publicações em HAI definiam apenas os critérios histológicos diagnósticos de hepatite autoimune e utilizavam, como critério de resposta ao tratamento, a presença ou ausência de atividade inflamatória. O IAIHG em 1999 definiu como resposta ao tratamento a normalização de enzimas hepáticas e bilirrubina dentro de 1 ano de tratamento e sustentada por mais 6 meses e histologia hepática mostrando mínima atividade inflamatória.¹¹

Hennes et al., em 2008, durante a elaboração dos critérios simplificados para o diagnóstico de HAI, classificou a histologia da HAI em típica (presença de hepatite de interface, infiltrado linfoplasmocitário e rosetas), compatível (presença de hepatite crônica com infiltrado linfocítico sem as características típicas) e atípica (predomínio de características de outros diagnósticos, como esteato-hepatite), porém não definiu critérios de estadiamento ou de seguimento pós tratamento.¹² Já em 2010, a AASLD recomendava como critérios de resposta histológica a eliminação da hepatite de

interface e dos infiltrados linfoplasmocitários nos tratos portais, sem mencionar, no entanto, qualquer critério de graduação histológica.¹⁹

A graduação da atividade inflamatória possibilita a avaliação quantitativa do processo inflamatório, o que é de grande utilidade para monitorização terapêutica.^{5,19,20} Ishak *et al.* (1995), propuseram como sistema de estadiamento e graduação histológica na HAI, o índice de atividade histológica.^{5,20,21} Esse índice pontua a atividade inflamatória de 0 a 18, considerando os índices de atividade portal, periportal, intra-acinar e várias modalidades de dano celular e necrose: necrose lítica focal, hepatite de interface, necrose confluyente, necrose em ponte e necrose panacinar ou multiacinar e a fibrose, em uma escala de 0 a 6.

No consenso publicado pelo EASL (2015)²⁰, foi sugerida a descrição do escore Ishak nos laudos de histopatologia hepática em HAI. Foi definido como remissão os casos de HAI em tratamento por 3 anos e 24 meses de normalização dos índices de IgG e aminotransferases que apresentavam atividade histológica < 4, podendo, portanto, o tratamento ser suspenso. Ele já está bem estabelecido no estadiamento das hepatites virais, porém ainda necessita de validação nesta doença.^{21,22}

A classificação de consenso da Sociedade Brasileira de Patologia/Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBP/SBH), publicado em 2000, gradua a atividade inflamatória em escala de 0 a 4, e a subdivide em atividade portal, periportal e lobular. O estadiamento do grau de fibrose também varia de 0 a 4.²³ Esse escore possibilita a informação específica da atividade periportal, marcador fundamental para a classificação da hepatite crônica na HAI.

Não há, até o momento, um consenso definido sobre qual escore deve ser utilizado tanto na graduação da fibrose quanto da atividade histológica da HAI. A maioria dos estudos sobre graduação histológica é proveniente das hepatites virais.²² Assim, considerando a falta de consenso e validação desses sistemas de estadiamento anatomopatológico na HAI, entendemos que a atividade periportal é fundamental para a identificação e estadiamento da atividade histológica na HAI, por isso o utilizamos preferencialmente em nosso ambulatório. Adotamos, como

remissão histológica, a ausência de atividade de interface ou sua presença em grau mínimo (ANEXO 3).

1.3 TRATAMENTO

O objetivo do tratamento da HAI é a obtenção da remissão completa da doença (normalização bioquímica com atividade histológica ausente ou mínima) com a intenção de prevenir a progressão da doença hepática. Entende-se como remissão bioquímica a normalização dos níveis de AST, ALT e IgG. Esse alvo é obtido com tratamento imunossupressor de manutenção em longo prazo. Após permanecer por 24 meses com remissão bioquímica, para certificar que o paciente obteve resposta completa, realiza-se biópsia hepática de controle para observar a ausência de atividade ou sua presença de forma mínima.^{20,24}

A HAI não tratada apresenta mau prognóstico, com taxas de sobrevida de 50% e 10%, em 5 e 10 anos respectivamente. Até 40% dos pacientes com doença grave não tratada podem ir a óbito em seis meses a partir do diagnóstico e há evolução para cirrose hepática em pelo menos 40% dos sobreviventes. A sobrevida dos pacientes responsivos ao tratamento é semelhante à da população normal e excede 80% em 20 anos.^{24,25}

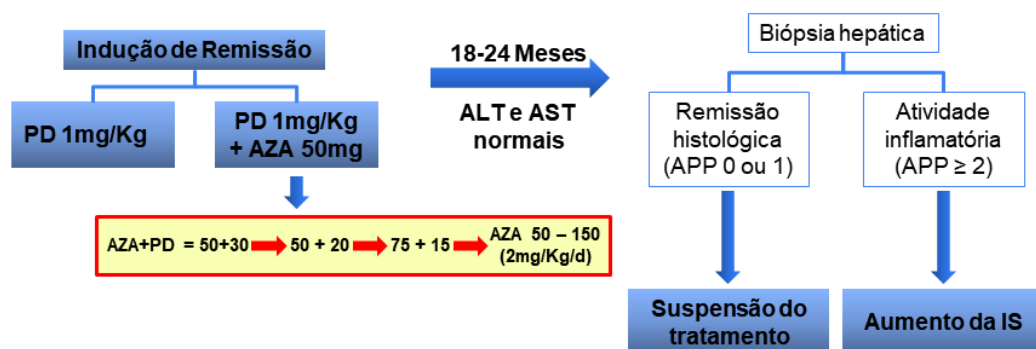
As recomendações da Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas (*American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD*) definem como critérios para início de tratamento: níveis de AST maiores ou iguais a 10 vezes o valor normal, aumento maior ou igual a cinco vezes das aminotransferases associados a níveis de gamaglobulinas maiores que duas vezes o valor normal ou achados histológicos de necrose em ponte ou necrose multiacinar.¹⁹

De acordo com os consensos europeu e britânico, devem ser tratados os pacientes com fibrose hepática avançada ou cirrose hepática compensada, bem como aqueles com doença ativa, caracterizados pelo índice de atividade histológica $\geq 4/18$, de acordo com a classificação de Ishak e ALT > 3 vezes o limite superior da

normalidade (LSN). O tratamento pode ser questionado nos casos de doença leve com ALT < 3 vezes LSN com índice de atividade histológica < 4/18 na ausência de fibrose avançada. Nesses casos, há que se considerar a idade, presença de comorbidades e o desejo do paciente na indicação do tratamento.^{20,26} Recentemente, o consenso americano da AASLD recomendou que todos os pacientes com diagnóstico de HAI sejam tratados, exceto indivíduos com doença inativa, demonstrada pela avaliação clínica, laboratorial e histológica.⁵

O tratamento inicial convencional consiste em prednisona (PD) em monoterapia, na dose de 60 mg/dia, ou na dose de 30 mg/dia associada à azatioprina (AZA) 1-2 mg/kg/dia, ambos com taxas semelhantes de resposta.²⁷ O tratamento combinado associa-se à menor ocorrência de efeitos adversos, 10%, quando comparado com a PD em monoterapia, 44%, particularmente em pacientes cirróticos (25% x 8%).^{5,20,26,27} Para manutenção do tratamento por longo prazo, a PD é mantida em doses de até 15 mg/dia e a AZA, na dose de até 2 mg/kg/dia, conforme o protocolo utilizado no HC-FMUSP e sugerido pela reunião de consenso da SBH (Figura 1).²⁸ Cerca de 10-30% dos pacientes apresentam efeitos adversos relacionados ao corticoide com necessidade de ajuste da dose ou suspensão do tratamento e 6% dos pacientes que utilizam AZA na dose de 2 mg/kg/dia, por tempo prolongado, evoluem com supressão medular e 32% necessitam ajuste da dose por efeitos adversos.^{5,20,27}

Figura 1. Protocolo de tratamento da HAI no HC-FMUSP



Fonte: Adaptado de Terrabuio D. Algoritmo de tratamento da hepatite autoimune no HC-FMUSP²⁹
 PD: prednisona, AZA: azatioprina; APP: atividade periportal

Os efeitos adversos associados ao corticoide são a causa mais comum de suspensão do tratamento. Alterações dermatológicas e metabólicas como equimoses, acne, hirsutismo, estrias, fúrias em lua cheia, depósito de gordura na região dorsal e no pescoço e ganho de peso ocorrem em cerca de 80% dos pacientes após dois anos de tratamento com essa medicação.^{5,20} Efeitos adversos graves como osteoporose com fratura de vértebras e compressão de raízes nervosas, diabetes descompensado, psicose, infecções oportunistas e neoplasias podem também ocorrer, embora sejam incomuns, e costumam se manifestar após 18 meses de uso de doses de corticoide próximas de 20 mg/dia.^{5,20,26,27}

As complicações relacionadas ao uso da AZA acometem cerca de 10% dos pacientes com HAI e normalmente amenizam com a redução da dose da medicação. Os efeitos adversos incluem hepatite colestática, pancreatite, náuseas/vômitos, *rash* cutâneo, infecções oportunistas, supressão medular e neoplasias. Cinco por cento dos pacientes tratados desenvolvem reações adversas com necessidade de suspensão do tratamento. Complicações mais graves como síndrome da obstrução sinusoidal e hiperplasia nodular regenerativa são pouco frequentes na HAI. O principal efeito colateral é a citopenia, que ocorre em aproximadamente 46% dos pacientes. Portadores de cirrose hepática, idosos e gestantes apresentam maior risco de efeitos adversos das medicações.^{5,19,27}

A despeito do tratamento, cerca de 10% dos pacientes ainda apresentam resposta parcial ou intolerância ao tratamento habitual, necessitando interrupção, diminuição da dose ou mesmo substituição da medicação.

Drogas de segunda linha como micofenolato mofetil (mofetila), tacrolimo, ciclosporina, inibidores mTOR, infliximabe e rituximabe, cuja experiência advém de seu uso no transplante hepático e de outros órgãos sólidos e nas doenças reumatológicas e doença inflamatória intestinal, podem ser utilizadas para tratamento de pacientes com intolerância, sem resposta ou com resposta parcial ao tratamento com esquema habitual. Entretanto, os estudos com essas medicações são compostos por pequenas séries ou relatos de casos, sem comparação com o tratamento convencional com AZA e PD. Além disso, há que se considerar os efeitos adversos, não menos importantes. Além da IS e suas consequências, como risco

maior de neoplasias, infecções oportunistas, outros efeitos são bem conhecidos como citopenias e teratogênese (micofenolato), hipertensão arterial, diabetes, hipercalcemia, hipertrofia gengival e insuficiência renal (inibidores de calcineurina).^{5,20}

O alvo do tratamento é a normalização das enzimas hepáticas, bem como dos níveis de IgG (ou gamaglobulinas) com a menor dose possível de IS. O aumento persistente das aminotransferases associa-se a recidiva após suspensão do tratamento, à atividade inflamatória, ao exame histológico hepático, à progressão para cirrose hepática e à má evolução em longo prazo. A persistência de aminotransferases elevadas após seis meses de tratamento bem como a hipoalbuminemia ao diagnóstico, idade à apresentação da doença abaixo de 20 anos ou acima de 60 anos (mas não a presença de cirrose hepática ao diagnóstico) são alguns dos fatores independentemente associados à maior incidência de óbito relacionado à doença hepática e à necessidade de transplante hepático.^{5,18} Após 24 meses de tratamento, uma vez que se mantenham enzimas hepáticas e níveis de IgG normais, de preferência sob dose constante do regime terapêutico, recomenda-se a realização de biópsia hepática para avaliar a resposta histológica da doença e decisão quanto à retirada ou manutenção do tratamento.^{5,29}

Os consensos americano da AASLD e europeu do EASL (*European Association for the Study of Liver*) recomendam a realização de biópsia hepática para documentar a remissão histológica da doença antes da suspensão da terapia.^{5,20} A AASLD, no entanto, ressalta que a biópsia hepática pode ser dispensada em alguns casos de adultos com HAI, ainda que os critérios para a dispensação do exame não tenham sido bem definidos pelo consenso.⁵ Uma vez que 55% dos pacientes com enzimas hepáticas e níveis de gamaglobulina normais ainda apresentam hepatite de interface na biópsia e apresentarão recidiva da doença em caso de suspensão do tratamento, a conduta do HC-FMUSP é a realização da análise histológica em todos os pacientes sob tratamento, desde que não haja contra-indicação ao procedimento. Em se realizando o exame histológico e documentada a remissão da atividade inflamatória, o paciente é elegível para a tentativa de retirada do regime terapêutico em curso.²⁸

O diagnóstico de recidiva da doença, após a suspensão do tratamento, de acordo com os critérios adotados pelo EASL, considera o aumento de enzimas hepáticas acima de três vezes o valor superior da normalidade, entretanto, ela pode estar presente mesmo com leves aumentos das enzimas.^{5,20} No HC-FMUSP, o critério adotado para diagnóstico de recidiva da HAI é o aumento de enzimas hepáticas acima de duas vezes o valor normal, conforme preconiza o IAIHG.⁹ A taxa de recidiva ocorre em cerca de 50-80% dos pacientes, na maioria das vezes dentro do primeiro ano, com necessidade de reintrodução do tratamento; essas taxas variam conforme o critério de recidiva utilizado, o tempo de seguimento e a população estudada.³⁰

Pacientes que apresentam múltiplas recidivas evoluem mais frequentemente para cirrose hepática, óbito por doença hepática e necessidade de transplante hepático do que aqueles que permanecem em remissão sustentada. Por outro lado, pacientes que apresentam recidivas e são novamente tratados também estão aptos a atingir resposta completa ao tratamento, como antes da suspensão do tratamento.²⁹⁻³¹ Entre todos os fatores de risco para recidiva encontrados nos diferentes estudos, o que parece ter maior impacto na manutenção da remissão após a suspensão do tratamento é a normalização das enzimas hepáticas e resolução histológica antes da suspensão da IS.^{5,20,32}

A despeito do tratamento, no HC-FMUSP, a taxa de remissão histológica, isto é, atividade periportal mínima ou ausente, de acordo com os critérios da SBP/SBH, foi de 36,2% em tempo médio de cinco anos. A recidiva após a suspensão do tratamento ocorreu em 58,7% dos casos, sendo que 75% deles, nos seis primeiros meses.^{28,33} A resposta completa ao tratamento foi menor que a descrita em literatura, apesar do tratamento ter sido realizado por maior tempo e com doses mais altas dos medicamentos. Essa menor taxa de resposta pode ser atribuída a diferenças regionais e raciais na resposta ao tratamento e por variações genéticas no metabolismo dos agentes imunossupressores utilizados (farmacocinética do corticoide e da AZA). Interagindo com esses fatores, existem particularidades socioeconômicas e culturais de cada região, que ainda devem ser investigadas. Além disso, diferenças na utilização do escore de estadiamento utilizado pelos

guidelines (Ishak < 4) e nosso serviço (SBP/SBH, atividade periportal < 2) podem contribuir para a acentuação dos resultados obtidos, pois não há estudos comparativos que definam a melhor abordagem.^{21,24}

Face à realização da biópsia hepática, o estudo anatomopatológico poderá mostrar ainda manutenção de atividade inflamatória, caracterizando a resposta incompleta. Uma das necessidades ainda não atendidas na condução da HAI é a falta de consenso sobre qual seria a melhor opção terapêutica nos casos de resposta parcial, ou seja, nos casos em que a biópsia hepática de controle ainda evidencie manutenção da atividade inflamatória, a despeito da normalização de enzimas hepáticas e IgG.

O aumento da IS ou de droga imunossupressora é, indubitavelmente, a conduta preconizada por todos os centros que conduzem pacientes com HAI, no entanto, não está definido na literatura, qual seria o imunossupressor escolhido para o aumento (se apenas um ou ambos, no caso da PD e AZA), ou até mesmo se deverá ser introduzido novo medicamento. Igualmente, não há a definição sobre o momento da reavaliação do paciente: após quanto tempo da mudança de dose ou ajuste da IS seria necessária a realização de nova biópsia de controle e até mesmo se ela deveria ser realizada.

No HC-FMUSP, diante de manutenção da atividade histológica, definida como atividade periportal superior ou igual a 2, pela classificação da SBP/SBH, realizamos o aumento da dose dos medicamentos, em geral em 25 mg de AZA, 2,5 mg de PD ou aumento combinado, AZA 25 mg e PD 2,5 mg. Esse aumento da dose é realizado conforme análise caso a caso, podendo haver variações conforme a opinião do médico avaliador. Caso não seja factível qualquer ajuste na dose desses medicamentos, introduz-se um inibidor de calcineurina. Após o ajuste da IS, espera-se 18 meses, período durante o qual a dose deverá ser constante e as enzimas mantidas normais, e procede-se então com a realização de nova biópsia.

Frente ao maior risco de progressão para cirrose hepática, óbito por causa hepática e evolução para transplante hepático, há que se pensar em uma estratégia que complemente o tratamento e auxilie a melhora das taxas de remissão

histológica, pesando-se o risco de ocorrência e intensidade de efeitos adversos decorrentes do uso dos imunossupressores por tempo prolongado. Sendo assim, faz-se necessário o surgimento de medicações que reúnam as características de induzir a resposta ao tratamento e manter a remissão prolongada com o menor perfil possível de danos adversos.

1.3.1 Uso dos antimaláricos difosfato de cloroquina e hidroxicloroquina em doenças autoimunes e na hepatite autoimune

1.3.1.1 Fisiopatogenia da HAI e mecanismo de ação da CQ e HCQ

Difosfato de Cloroquina ou simplesmente cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) são derivados do composto aromático heterocíclico quinolina. Esse composto foi usado durante muitos anos como agente antimalárico, contudo, os plasmódios causadores da malária desenvolveram resistência a essas drogas, o que levou à descoberta por novos compostos derivados, mais eficientes que induziam menos resistência.^{34,35}

A CQ foi desenvolvida durante a Segunda Guerra Mundial nos Estados Unidos da América e na Alemanha, com a finalidade de se obter um antimalárico mais eficaz e menos tóxico. Naquela ocasião, a quinacrina (derivada do quinina) era utilizada para tratamento e prevenção de malária com alívio dos sintomas reumatológicos dos soldados (artrite e *rash* cutâneo), o que motivou seu estudo nas doenças reumatológicas.²⁹ Posteriormente, surgiu a HCQ por meio da adição de um radical hidroxietil ligado à cadeia lateral da CQ, que provou ser três vezes menos tóxica do que a CQ em modelos animais. A CQ é 2-3 vezes mais potente que a HCQ, entretanto, apresenta maior risco de retinopatia.^{36,37}

A CQ e HCQ apresentam significativa atividade imunomodulatória por meio da ativação de diversas vias moleculares e celulares do sistema imune inato e adaptativo. A primeira delas ocorre por meio do efeito lisossomotrópico: a droga

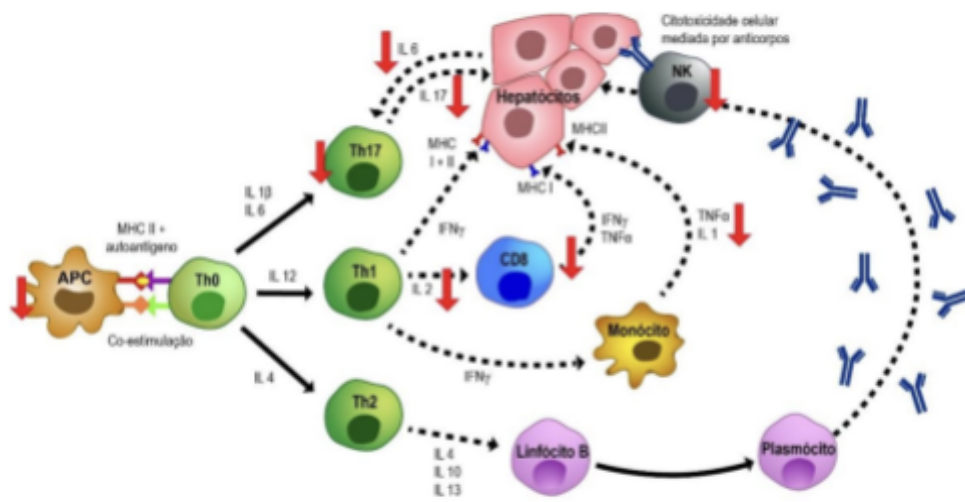
acumula-se nos lisossomos, o que leva ao aumento do pH dentro da organela, o que prejudica a ação das enzimas lisossomais, que são fundamentais para o processamento de antígenos patogênicos. Isso leva à interferência nos mecanismos de autofagia e apresentação de autoantígenos aos linfócitos T CD4+. Consequentemente, há o prejuízo ao equilíbrio entre a imunidade inata e adaptativa, na diferenciação das células T regulatórias e na inibição da produção de citocinas como IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, Interferon- α e TNF α . Além disso, a CQ e HCQ exercem atividade nos endossomos, exossomos e inibe os receptores transmembrana do tipo Toll (*Toll-like Receptors, TLR*). Os TLRs são proteínas transmembrana que são expressas em várias células do sistema imune, macrófagos, células dendríticas, células apresentadoras de antígenos (APCs), polimorfonucleares e células *Natural Killers* (células NK). Os TLRs são fundamentais na resposta imune inata, responsável pela defesa inicial aos antígenos patogênicos e promovem também a ativação da resposta imune adaptativa. Além disso, os TLRs são expressos em células não imunes, como células endoteliais, plaquetas, endotélio, fibroblastos, participando assim, não somente na ativação do sistema imune como também nos mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos.³⁵⁻³⁷

Um terceiro mecanismo de ação da CQ e HCQ sobre a fisiopatogenia das doenças autoimunes é a interferência sobre a ativação e diferenciação das células T e B. Citocinas pró-inflamatórias e as células T auxiliares (*T helper cell, Th*) CD4+ desempenham um importante papel na patogênese das doenças autoimunes. As células Th CD4+ se diferenciam em Th1, Th2, Th9, Th17, Th 22, Th folicular (ThF), Th periféricas (Thp) e Th regulatórias (Treg). Cada grupo de células Th secreta citocinas que desempenham atividade pró-inflamatória ou anti-inflamatória.

A CQ e HCQ inibe a produção de várias citocinas pró-inflamatórias como interferon (IFN), Fator de Necrose Tumoral (TNF), Interleucinas (IL) IL-1, IL-2, IL-6, IL-9, IL-12, IL-17 e IL-22, além de bloquear etapas da alça inflamatória e diminuir a ativação da imunidade. As células B são mediadores importantes da resposta imune adaptativa, desempenhando um papel essencial na secreção dos anticorpos após a sua ativação e diferenciação em células plasmáticas. Elas também desempenham papel importante na apresentação de antígeno às células T e na produção de várias

citocinas como IL-6, IL-8, TNF, IFN que promovem a ativação das células Th1, Th17 e dendríticas, perpetuando ainda mais a inflamação. A CQ e HCQ atuam inibindo a diferenciação, proliferação e ativação da célula B, inibem a apresentação de antígenos às células T, o que explica muitos dos seus efeitos nas doenças autoimunes (Figura 2).^{34,35}

Figura 2. Potenciais mecanismos de ação dos antimaláricos na fisiopatogenia da Hepatite autoimune



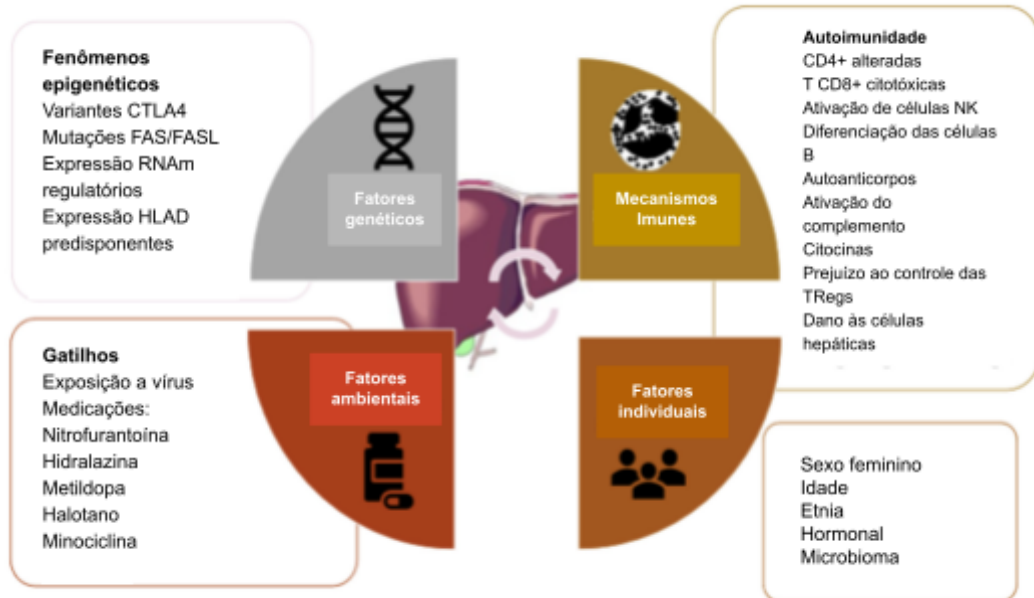
As setas vermelhas ilustram a ação dos antimaláricos na diminuição da apresentação de antígenos, produção de Interleucinas 1, 2, 6 e 17, Interferon, TNF e da atividade das células natural *Killer*. APC: célula apresentadora de antígenos; TH: Célula T auxiliar; IL: interleucina; IFN: interferon; MHC: Complexo principal de histocompatibilidade; TNF: fator de necrose tumoral

Fonte: Terrabuio (2008).^{29,37,38}

A Figura 3 ilustra os possíveis fatores implicados na fisiopatologia da HAI. A HAI é uma doença de fisiopatologia complexa, com interposição de fatores genéticos, epigenéticos, imunológicos e ambientais.⁵ Esses últimos podem servir como gatilhos para a perda da autotolerância. A quebra da autotolerância aos autoantígenos inicia as respostas imunológicas levando a progressiva necroinflamação e fibrogênese.⁵ A CQ e HCQ atuam em etapas fundamentais da

ativação imunológica e modulam a resposta imune, base da sua possível atuação na HAI.^{35,38}

Figura 3. Patogênese da hepatite autoimune.



Fonte: Adaptado de Sirbe C *et al.* (2021)³⁹

1.3.1.2 Uso do difosfato de cloroquina e hidroxicloroquina nas doenças autoimunes

No Lúpus eritematoso sistêmico, os antimaláricos diminuem o risco de reativações da doença, de manifestações graves como vasculite, mielite transversa e nefrite lúpica. Revisão sistemática em portadores de lúpus mostrou que a cloroquina, tanto na forma difosfato (CQ) como na forma hidroxí (HCQ) preveniu agudizações de doença e aumentou a sobrevivência em longo prazo, com baixo índice de efeitos adversos, sendo a HCQ mais segura do que a CQ.³⁹⁻⁴³ O consenso brasileiro de lúpus eritematoso sistêmico orienta o uso da cloroquina nas fases de indução e remissão da doença, como droga poupadora de corticóide, para redução da atividade de doença.⁴³

Na artrite reumatoide, a cloroquina, quando utilizada em associação com drogas modificadoras de doença, está associada a melhora clínica, entretanto, não retarda a progressão do dano articular. Além disso, a CQ e a HCQ têm se mostrado benéfica na prevenção de doenças cardiovasculares, cuja mortalidade é bem documentada nessa doença, devido ao seu papel na agregação plaquetária e no metabolismo dos lipídios.^{35,44}

Além disso, a CQ foi utilizada em outras doenças autoimunes, como síndrome de Sjogren, síndrome do anticorpo antifosfolípide e lúpus cutâneo, mostrando melhora dos sintomas e com baixa incidência de efeitos colaterais.^{37,40}

Em portadores de HAI, ainda há poucas evidências quanto aos benefícios do uso da cloroquina. Em 2005, Mucenic *et al.* avaliaram o uso de CQ na manutenção da remissão da doença após a suspensão do tratamento imunossupressor. Nesse estudo piloto, 14 pacientes em remissão histológica da HAI (atividade periportal 0 ou 1 pela classificação de consenso da SBP/SBH) foram comparados com 18 controles históricos, em que a medicação imunossupressora foi suspensa após o diagnóstico da remissão histológica. Os pacientes usaram CQ 250 mg/dia por no mínimo um ano ou até recidiva da doença. Os pacientes que utilizaram CQ 250 mg/dia apresentaram chance de recidiva da doença 6,49 vezes menor que o grupo que suspendeu o tratamento e não usou CQ (23,5% x 72,2%; $p = 0,031$).⁴⁵

Em outro ensaio clínico, o uso da CQ foi avaliado também quanto à prevenção de recidiva de HAI em pacientes com remissão histológica. Sessenta e um pacientes foram incluídos no estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado e observou-se que o uso da droga diminuiu de forma significativa o risco de recidiva da HAI, após a suspensão do tratamento imunossupressor (41% x 80,1%, $p = 0,039$). A droga foi considerada segura, no que diz respeito à ocorrência de eventos adversos graves.⁴⁶

Durante a avaliação dos dados desse estudo, destacaram-se quatro casos que, após a suspensão da CQ, ocorreu a recidiva da doença. Essas quatro pacientes tinham em seu histórico, os efeitos adversos importantes da IS, especialmente aqueles advindos da corticoterapia, e solicitaram a reintrodução da

cloroquina como monoterapia. A medicação foi então iniciada mediante rigoroso acompanhamento clínico e laboratorial. Após período de cerca de 90 dias, todas as pacientes tiveram normalização das enzimas hepáticas com o uso de cloroquina em monoterapia. Em uma delas, documentou-se a remissão histológica. Esse fato gerou a hipótese de um possível efeito da cloroquina não somente na manutenção da remissão, mas também como um adjuvante na indução de remissão, especialmente em casos de resposta parcial à terapia imunossupressora.⁴⁶

Um terceiro estudo do nosso grupo, avaliou a eficácia da CQ em associação à PD em induzir a melhora clínica e laboratorial dos pacientes com HAI que iniciaram o tratamento ou tiveram recidiva após o tratamento tradicional. Cinquenta e sete pacientes foram incluídos neste estudo, e foram randomizados para receber AZA ou cloroquina em associação à PD. Não houve diferença estatística na taxa de resposta bioquímica (67% vs. 53,8%, $p = 0,413$) ou histológica (32,2% vs. 15,4%, $p = 0,21$), assim como na dose média de PD utilizada. Os pacientes que não atingiram remissão completa, no entanto, tiveram seguimento com nova terapia. Entre eles, quatro obtiveram remissão histológica com a associação de AZA, CQ e PD.⁴⁷

Dada a propriedade da CQ em modular a resposta imunológica e considerando que não há consenso quanto à melhor estratégia de aumento da dose do corticoide e imunossupressores, bem como padronização da dose a ser utilizada, após a biópsia hepática de controle mostrar ainda a existência de atividade histológica, consideramos que a utilização de CQ como droga adicional ao esquema terapêutico prévio, sem aumentar a dose da terapia vigente, uma hipótese pertinente, o que motivou a realização desse estudo.

1.4 JUSTIFICATIVA

O tratamento da HAI pouco evoluiu nas últimas décadas. A estratégia imunossupressora ainda é alicerçada no uso do corticóide e a AZA integra a terapia como poupadora dos efeitos adversos da corticoterapia. Apesar da resposta rápida inicial, com normalização das enzimas hepáticas e IgG geralmente nos primeiros

seis meses, pelo menos 40% dos pacientes podem ainda apresentar atividade histológica na biópsia hepática de controle, a despeito da otimização da terapia empregada. A presença de atividade histológica está associada com maior risco de evolução para cirrose hepática, deterioração clínica e indicação de transplante hepático.

Diante da presença de atividade histológica na biópsia de controle mesmo após um período mínimo de dois anos de tratamento, estando o paciente em remissão bioquímica por 18 meses consecutivos, atualmente temos as seguintes opções de tratamento: 1) aumentar as doses dos medicamentos vigentes; 2) trocar o imunossupressor, por exemplo AZA por mofetila ou por tacrolimo, 3) adicionar outro imunossupressor ao esquema convencional. O aumento da IS está condicionado à ausência de efeitos adversos dos imunossupressores, à margem disponível para o aumento da dose (se a dose dos imunossupressores ainda não estiver otimizada) e à condição clínica do paciente.

As drogas imunossupressoras que podem ser utilizadas para os casos de intolerância à terapia convencional e resposta parcial em HAI não são menos problemáticas que o corticoide e AZA quanto à ocorrência de efeitos colaterais. Além disso, no Brasil, a prescrição de tais drogas no serviço público está atrelada à compatibilidade do CID da enfermidade, não sendo distribuídas pela rede do Sistema Único de Saúde, o que dificulta muito o acesso do paciente a estas medicações.

A cloroquina, dada a sua atuação em modular a resposta imunológica, poderia ser alternativa potencialmente eficaz na indução de remissão da HAI, no entanto, os únicos estudos com essa medicação são provenientes do nosso centro, o que torna esse procedimento sem comprovação externa. Até o presente momento, o grupo de doenças autoimunes do fígado do HC-FMUSP (A2MG403) vem ao longo dos últimos 30 anos analisando o comportamento dos pacientes com HAI. Nos últimos 20 anos, a partir da observação da eficácia da cloroquina em doenças reumatológicas, incluiu essa droga em seu arsenal terapêutico, inicialmente como estudo piloto para manutenção de remissão. Tendo este como ponto de partida, pôde consolidar a eficácia da cloroquina, por meio de um estudo randomizado, em

reduzir as taxas de recidiva após a suspensão da terapia. Subsequentemente, este resultado favorável passou a nortear o protocolo de atendimento do ambulatório, incluindo a cloroquina como opção na manutenção da remissão, naqueles pacientes cuja biópsia hepática não evidenciou atividade histológica após o tratamento convencional.

A análise e o acompanhamento cuidadoso dos pacientes após o término do estudo e suspensão da cloroquina, permitiu uma observação inusitada: o antimalárico foi eficaz em induzir a remissão, em monoterapia, em alguns pacientes que recidivaram a doença após a sua suspensão. Levantou-se então a possibilidade da utilização da cloroquina como tratamento inicial da HAI, porém a sua associação ao corticoide não mostrou diferenças quando comparadas ao uso de corticoide quando em associação com a AZA. Houve, entretanto, um dado curioso: a remissão da doença foi obtida com a utilização da terapia tripla com PD, cloroquina e AZA. Essa associação possibilitou a utilização de doses menores de corticoide e de imunossupressores. Isso despertou a curiosidade sobre o papel da cloroquina como uma terceira droga naqueles casos que não apresentaram remissão após o tratamento convencional, sem, portanto, aumentar a dose dos medicamentos. A droga é relativamente segura, sem os riscos de infecção dos imunossupressores, e seus efeitos adversos, principalmente as reações cutâneas, podem ser revertidos ou minimizados após a sua interrupção.

Dessa maneira, ao longo desses anos, temos observado que a cloroquina pode de fato ter um papel relevante não somente nas doenças autoimunes reumatológicas, como também na HAI, seja na manutenção de remissão, seja na participação em induzir a melhora da atividade da doença. Tais observações constituíram a base para a realização do presente estudo.

2 OBJETIVO

Verificar o papel da adição de hidroxicloroquina ao esquema imunossupressor que induziu a remissão bioquímica da HAI por pelo menos 18 meses, mas, ao exame histológico, ainda persistia atividade discreta de interface (periportal grau 2, de acordo com a classificação SBP/SBH).

3 MÉTODOS

3.1 SELEÇÃO DA CASUÍSTICA

3.1.1 População

Pacientes adultos, entre 18 e 75 anos, com diagnóstico provável ou definitivo de HAI de acordo com os critérios do IAIHG, acompanhados no ambulatório de doenças autoimunes e metabólicas do HC-FMUSP.

Os indivíduos selecionados foram acompanhados, ambulatorialmente, e por revisão de prontuários e do HCMED (sistema eletrônico do HC-FMUSP).

3.1.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo:

a) Pacientes que apresentavam remissão bioquímica, definida como dosagens de AST e ALT normais, por um período de, no mínimo, 18 meses consecutivos, em vigência de tratamento imunossupressor ou após a mudança do esquema terapêutico, com duração mínima de tratamento de 24 meses;

b) Pacientes com estudo anatomopatológico em biópsia de controle sem a remissão histológica, porém com leve atividade periportal graduada em dois (APP2), discretamente ativa, de acordo com a classificação de consenso da SBP/SBH.

3.1.3 Critérios de exclusão

Critérios de exclusão:

- a) Pacientes que tiveram aumento da dose ou troca de agente imunossupressor ao associar HCQ ou troca de medicamento após o aumento da IS;
- b) Pacientes que engravidaram ou manifestaram o desejo de engravidar durante o estudo;
- c) Pacientes que desejaram interromper a medicação ou não completar o estudo.

3.2 VARIÁVEIS

O levantamento de dados dos prontuários e HCMED foi realizado de acordo com formulário (APÊNDICE 1), sendo considerados para análise:

3.2.1 Aspectos revisados nos prontuários médicos

- Exames iniciais: foram então anotados os dados obtidos no momento da investigação do quadro inicial;
- Idade ao diagnóstico de HAI;
- Sexo;
- Etnia: branca, parda, negra. Esta classificação foi obtida no prontuário, na folha de anamnese inicial; quando não disponível, foi obtida no cadastro médico do paciente no hospital (HCMED);
- Forma de apresentação (hepatite aguda, cirrose descompensada, fulminante, assintomática);
- Presença de doença autoimune associada;

- Autoanticorpos AML, anti-LKM1, anti-LC1, FAN, AAM, anti-SLA/LP, anti-SSA/RO e a presença de outros autoanticorpos, quando apropriado (anti-DNA, anti-Sm, anti-tireoglobulina, antitireoperoxidase, fator reumatoide, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticardiolipina, anticoagulante lúpico);
- Bioquímica: AST, ALT, FA, GGT, bilirrubinas totais (BT), TAP/INR e níveis de gamaglobulina e/ou IgG; foram considerados normais os valores dentro dos limites estabelecidos pelo laboratório coletado pelo paciente;
- Classificação quanto à forma de apresentação clínica: 1. assintomática, quando há detecção de alteração laboratorial de enzimas hepáticas, sem sintomas, por meio de investigação de outras doenças ou check up; 2. descompensação de cirrose hepática, caracterizada pela presença de ascite, encefalopatia ou hemorragia digestiva alta e sinais sugestivos de cirrose hepática em exames de imagem e laboratoriais; 3. hepatite aguda, caracterizada pelo início de manifestações clínicas em menos de seis meses com pelo menos um dos seguintes: sinais inespecíficos como astenia, artralgia indisposição, presença ou não de icterícia, associado (s) a elevação de enzimas hepáticas acima de cinco vezes o limite superior da normalidade; hepatite aguda grave, caracterizada pela hepatite aguda (item 3) associada a elevação do INR acima de 1,5;
- Biópsia hepática inicial com avaliação do estadiamento, conforme a classificação da SBP/SBH (estrutural, atividade portal, atividade periportal, atividade lobular);

Foi considerada como biópsia hepática inicial, aquela realizada a partir das manifestações clínicas e laboratoriais iniciais, que levaram a suspeita diagnóstica de HAI, antes do início do tratamento ou quando era realizada em tempo inferior a 12 meses após o início da terapia.

Foram consideradas as classificações dos portadores de HAI de acordo com a reatividade dos autoanticorpos em HAI-1, HAI-2, sem marcador.

3.2.2 Classificação da HAI de acordo com o marcador

HAI-1: portadores de HAI com AML positivo com o padrão de reatividade em vasos, glomérulos e fibrilas tubulares renais, em títulos $\geq 1/40$. Nesse grupo, podem estar presentes pacientes com reatividade para o FAN e anti-SLA/LP;

HAI-2: portadores de HAI com autoanticorpos anti-LKM1 e/ou anti-LC1 positivos em titulação $\geq 1/40$. Nesse grupo podem estar presentes pacientes com reatividade para o FAN;

HAI sem marcador: pacientes com características clínicas, bioquímicas e histológicas de HAI, sem marcador específico detectado.

3.2.3 Avaliação dos exames laboratoriais e esquemas terapêuticos antes da biópsia hepática de inclusão no estudo e após a introdução da hidroxiquina e do aumento da dose dos medicamentos utilizados no momento da biópsia hepática

- a) AST e ALT no momento da biópsia hepática de controle;
- b) Níveis de gamaglobulinas e/ou IgG no momento da biópsia hepática de controle;
- c) Avaliação das biópsias hepáticas antes e após o uso de HCQ ou do aumento da dose dos medicamentos, avaliando os seguintes parâmetros: alteração estrutural, atividade portal, periportal e lobular;
- d) Documentação de efeitos adversos relacionados à cloroquina: prurido, lesões de pele, maculopatia, intolerância gástrica;
- e) Documentação de efeitos colaterais ou adversos relacionados ao tratamento que estava sendo utilizado;
- f) Avaliação do esquema utilizado no aumento da dose dos medicamentos: aumento isolado da PD em 2,5 mg, da AZA em 25 mg, aumento combinado da PD em 2,5 mg e AZA em 25 mg, ou adição de uma terceira droga.

3.3 DESENHO DO ESTUDO

3.3.1 Grupos de estudo

Os pacientes incluídos foram divididos em dois grupos, conforme descrito abaixo.

Grupo HCQ: Os pacientes foram incluídos no momento da avaliação da biópsia hepática indicativa de atividade periportal 2 (SBP/SBH). A eles foi oferecida a HCQ, 400mg/dia, em associação ao tratamento imunossupressor vigente. Esses pacientes, então, foram acompanhados ao longo do tempo e por meio de revisão de prontuários, até a biópsia hepática de controle, após 18-24 meses sem mudança do esquema terapêutico. Todos os pacientes no grupo intervenção foram submetidos a avaliação oftalmológica antes da introdução do antimalárico e anualmente, com o objetivo de monitorar a presença de maculopatia pela cloroquina.

Os pacientes foram seguidos conforme a rotina vigente no ambulatório, com avaliações laboratoriais periódicas trimestrais, exame ultrassonográfico de abdome superior a cada 6 meses para os pacientes cirróticos e anual para os não cirróticos. A cada consulta, era checada a aderência dos pacientes ao esquema medicamentoso.

Grupo Aumento da imunossupressão (Aumento IS): Nesse grupo foram incluídos os pacientes que, no momento da avaliação da biópsia hepática indicativa de atividade periportal discreta (APP2, SBP/SBH), foi aumentada a dose dos medicamentos vigentes. Os prontuários desses pacientes foram revisados retrospectivamente quanto às características descritas no item anterior.

Da mesma forma que no grupo anterior, os pacientes foram seguidos conforme a rotina corrente no ambulatório, com avaliações laboratoriais periódicas trimestrais, exame ultrassonográfico de abdome superior a cada 6 meses para os pacientes cirróticos e anual para os não cirróticos. A cada consulta era checada a aderência dos pacientes ao esquema medicamentoso.

Trata-se, portanto, de estudo prospectivo, aberto, não-randomizado, com controle histórico.

3.3.2 Tamanho amostral

Para a estimativa do cálculo amostral, foi considerado um estudo de não-inferioridade. Ou seja, o objetivo seria demonstrar que a adição da HCQ ao esquema imunossupressor seria não-inferior ao aumento da dose do corticoide e/ou do imunossupressor que estava sendo utilizada no momento da biópsia de controle. Foram realizados vários cenários para o tamanho amostral. O nível de significância e poder do teste foram fixados em 5% e 80%, respectivamente, em todos os cenários. Para esse tipo de teste, os parâmetros a serem considerados são a margem de não inferioridade e as proporções de sucesso de cada grupo. Assim, considerando que o objetivo do trabalho é analisar o papel da cloroquina em melhorar a atividade periportal, como adjunto ao tratamento convencional, e não com o intuito de substituí-la, e a provável limitação da amostra dada a baixa frequência da doença, consideramos aceitável a margem de não-inferioridade igual a 40%, pois classificamos como o limite clinicamente significativo para que a intervenção fosse adotada.

Figura 4. Cálculo amostral com margem de inferioridade de até 40% para o grupo experimental

		Sucesso grupo controle		
		40%	50%	60%
Sucesso grupo experimental	30%	31	72	279
	40%	19	34	75
	50%	13	20	34
	60%	9	13	19
	70%	6	8	12

No cenário hipotético (Figura 4) considerando 50% de sucesso no grupo controle (tratamento convencional) e 50% de sucesso no grupo experimental (Cloroquina), com 20 pacientes em cada grupo seria possível demonstrar que a cloroquina seria não-inferior em relação ao tratamento convencional considerando uma margem de 40%. Ou seja, a cloroquina seria no máximo 40% pior do que o tratamento convencional.

3.3.3 Análise estatística

Os dados foram submetidos à análise estatística por meio do software Jamovi versão 2.3[®].^{48,49} As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e analisadas com o teste de Qui-quadrado de Pearson (χ^2) ou Teste Exato de Fisher. As variáveis quantitativas foram expressas em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. As variáveis qualitativas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e ao teste de homogeneidade de Levene. As variáveis que apresentaram uma distribuição normal foram comparadas utilizando-se o teste T e as que apresentaram uma distribuição não-normal foram comparadas utilizando-se o teste de Mann-Whitney. Foi adotado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

A não inferioridade foi avaliada pelo teste de escore Z para diferenças de proporções, o teste foi realizado na linguagem Python 3.1[®] com utilização do software Jupyterlab[®].⁵⁰ Foram analisados apenas os pacientes que completaram o protocolo.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pela comissão ética em pesquisa, sob o número 2.778.739, em 28/07/2018. Foi solicitada e aprovada a dispensa da aplicação do TCLE, com base na premissa de que os casos a serem estudados tiveram o emprego da cloroquina determinada por critérios clínicos, e foi considerado

que essa droga é de amplo uso em outras situações e seus eventuais efeitos colaterais são bastante conhecidos e controlados. (ANEXO 4).

4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DA CASUÍSTICA E DIVISÃO POR GRUPOS

No período de fevereiro de 2014 a outubro de 2020, 93 pacientes com HAI que estavam sob tratamento imunossupressor com dose constante e estável por 18-24 meses e foram submetidos à biópsia hepática de controle cujo resultado evidenciou atividade periportal 2, foram selecionados e alocados, não-randomicamente, em dois grupos, conforme descrição abaixo (Figura 5).

A média de idade ao diagnóstico era de 30,21 anos, ($\pm 19,99$, Mín 05, Máx 67) e 82,60% da casuística era composta por indivíduos do sexo feminino (57 pacientes), com predomínio de cor branca (78,26%) - Tabela 1.

4.1.1 Grupo Hidroxicloroquina (HCQ)

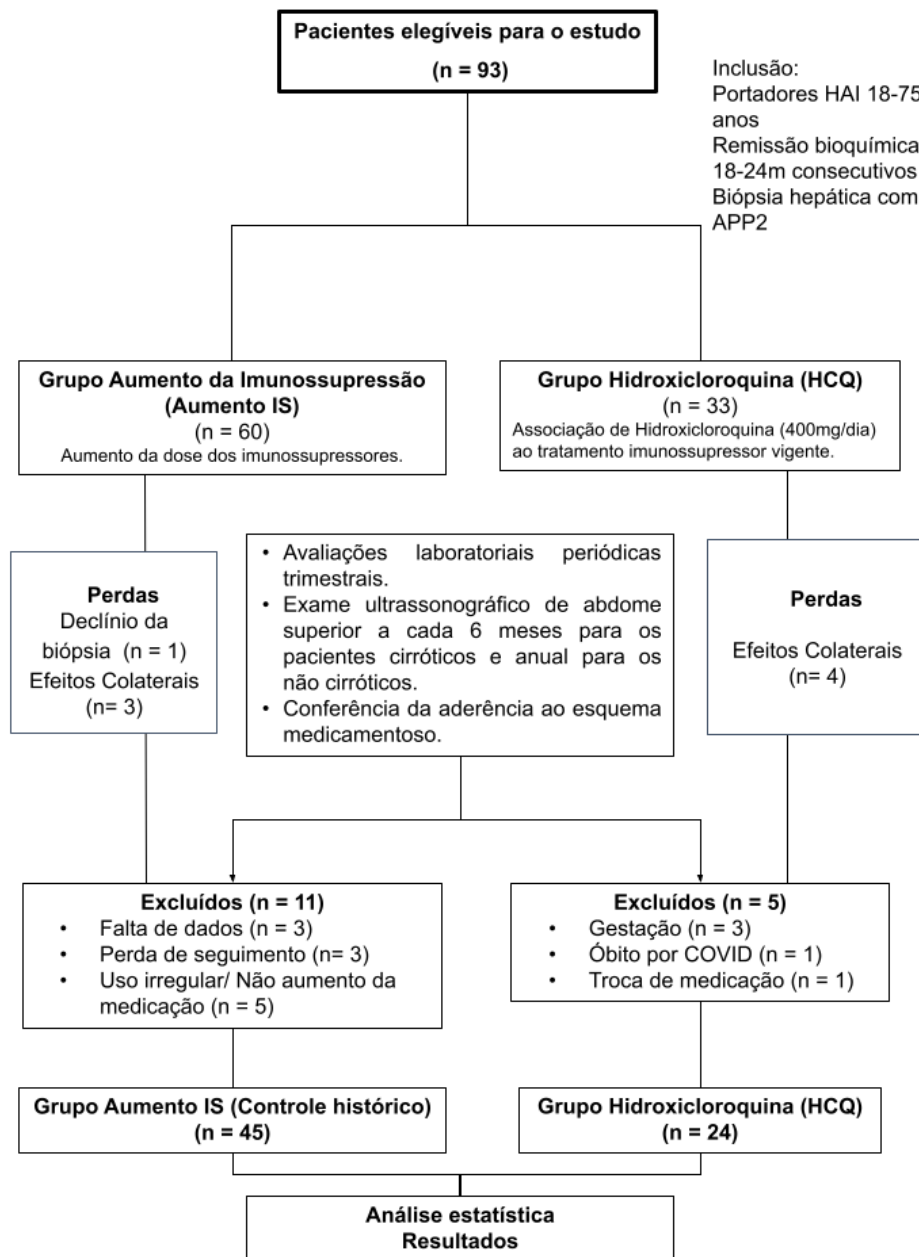
Nesse grupo, seguindo os critérios de inclusão e considerando o cálculo amostral, 33 pacientes receberam HCQ em adição ao tratamento vigente, (Tabela 1). Entre eles, nove pacientes não completaram o estudo, conforme o algoritmo (Figura 5). O grupo de estudo, portanto, foi constituído de 24 indivíduos que completaram todo o período de tratamento, sendo 20 (83,3%) do sexo feminino, com idade média ao diagnóstico de 31,4 anos ($\pm 19,7$).

4.1.2 Grupo Aumento da Imunossupressão (Aumento IS)

Por meio de revisão de prontuários de pacientes do ambulatório, pacientes que apresentaram atividade inflamatória residual (APP2) na biópsia hepática e tiveram aumento da dose dos medicamentos, foram selecionados para um controle

histórico. Seguindo os critérios de inclusão, 60 pacientes foram incluídos. Desses, quinze não completaram o estudo, conforme algoritmo (Figura 5). Assim, o grupo controle foi constituído por 45 pacientes que completaram o estudo, sendo 37 (82,22%) do sexo feminino, com idade média de 29,4 anos (\pm 18,2).

Figura 5. Algoritmo de seleção da casuística



4.2 ASPECTOS REVISADOS NOS PRONTUÁRIOS MÉDICOS

4.2.1 Aspectos revisados nos prontuários dos indivíduos selecionados

4.2.1.1 Dados clínicos e laboratoriais

Na Tabela 1 estão resumidas as características demográficas dos grupos de estudo.

Tabela 1 - Caracterização dos grupos - características demográficas

Características demográficas	Grupos		p	
	Aumento IS (N = 45)	HCQ (N = 24)		
Sexo	Feminino	37 (82,2%)	20 (83,3%)	0,908*
	Masculino	8 (17,8%)	4 (16,7%)	
Cor da Pele	Branca	33 (75,0%)	21 (87,5%)	0,474*
	Preta	7 (15,9%)	2 (8,3%)	
	Parda	4 (9,1%)	1 (4,2%)	
Idade (Média ± DP)		39,6 ± 17,5	43,2 ± 16,6	0,414 χ
Idade do diagnóstico (Média ± DP)		29,4 ± 18,2	31,4 ± 19,7	0,664 χ

*Teste χ^2 ; χ Teste T; $\alpha = 0,05$..

O tipo mais comum de HAI foi o tipo 1, com 97,1% dos casos, sendo a hepatite aguda a forma mais frequente de manifestação inicial do quadro, seguida da forma assintomática, detectada por alteração das enzimas hepáticas nos exames

de sangue. A indução da remissão mais empregada para o início de tratamento foi a terapia combinada com PD e AZA (84,31%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas dos portadores de HAI incluídos no estudo

	Grupos		p
	Aumento IS (N = 45)	HCQ (N = 24)	
Forma de Apresentação do Quadro			
Alteração de enzimas hepáticas	9 (20,9%)	7 (30,4%)	0,285 [◇]
Cirrose descompensada	1 (2,3%)	2 (8,7%)	
Hepatite aguda	26 (60,5%)	9 (39,1%)	
Hepatite aguda grave	7 (15,5%)	5 (20,83%)	
Tipo de HAI			
Tipo 1	44 (97,8%)	23 (95,8%)	1*
Tipo 2	1 (2,22%)	1 (4,2%)	
Doença autoimune extra-hepática (DAIEH)			
Sim	9 (23,1%)	4 (16,7%)	0,541*
Não	30 (76,9%)	20 (83,3%)	
Tipo de DAIEH			
Artrite Reumatóide	0	2 (66,7%)	0,4 [◇]
Hipotireoidismo	3 (33,3%)	0	
Lúpus Eritematoso Sistêmico	2 (22,2%)	1 (33,3%)	
Síndrome do anticorpo antifosfolípide	2 (22,2%)	0	
Psoríase	1 (11,1%)	0	
Vitiligo	1 (11,1%)	0	
Tratamento inicial			
Monoterapia	9 (20,9%)	2 (8,3%)	0,303*
Terapia combinada (PD + AZA)	34 (79,1%)	22 (91,7%)	

PD - Prednisona, **AZA** - Azatioprina; **DAIEH** - doença autoimune extra-hepática; *Teste de chi²;

[◇]Teste exato de Fisher; $\alpha = 0,05$.

O autoanticorpo mais frequentemente detectado foi o AML (76,81%, n=53), seguido do FAN, positivo em 73,91% (n=51) da casuística. O anticorpo anti-SLA/LP

foi encontrado em 23,18% (n=16) dos pacientes (Tabela 3). O padrão do anticorpo antinuclear mais frequente foi o nuclear pontilhado, seguido do homogêneo, enquanto para o AML, o VGT foi o mais encontrado (Tabelas 4 e 5).

Tabela 3 - Perfil inicial de autoanticorpos dos pacientes com hepatite autoimune

Autoanticorpos	Resultado	Grupos		p*
		Aumento IS (N = 45)	HCQ (N = 24)	
Antinúcleo (FAN) (n= 67)	Reagente	33 (75%)	18 (78,3%)	0,766
Antimúsculo liso (AML) (n= 69)	Reagente	33 (73,3%)	20 (83,3%)	0,349
Anti-LKM-1 (n= 64)	Reagente	1 (2,4%)	1 (4,5%)	0,636
Anti-citosol hepático (ALC1) (n= 61)	Negativo	40 (100%)	21 (100%)	N/A
Antimitocôndria (AMA) (n= 66)	Reagente	1 (2,3%)	0	N/A
Anti-SLA/LP (n= 66)	Reagente	12 (28,6%)	4 (17,4%)	0,317
Anti-SSA/RO (n= 47)	Reagente	7 (23,3%)	3 (17,6%)	0,647

Anti-LKM1: antimicrosoma de fígado e rim tipo 1; N/A - não se aplica; *Teste de chi²; $\alpha = 0,05$.

Outros autoanticorpos encontrados foram ANCA (padrão perinuclear, oito pacientes), anti-DNA (quatro pacientes), anti-SM (dois pacientes), anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase (três pacientes) e anticoagulante lúpico em dois pacientes da casuística.

Tabela 4 - Padrões do fator antinúcleo (FAN) nos pacientes com HAI (anticorpos anti-células)

FAN	Padrão	Grupos		p
		Aumento IS (N = 29)	HCQ (N = 16)	
Padrão 1	Nuclear pontilhado	19 (65,5%)	13 (81,3%)	0,37*
	Nuclear homogêneo	9 (31%)	2 (12,5%)	
	Nucleolar	1 (3,4%)	1 (6,3%)	

*Teste de chi²; [◇]Teste exato de Fisher; $\alpha = 0,05$.

Foram considerados positivos os padrões de reatividade nuclear do FAN, como pontilhado, homogêneo e nucleolar. O padrão citoplasmático isolado não foi considerado como positividade para o FAN. Ele foi documentado como uma segunda descrição nos laudos dos FANs positivos.

Tabela 5 - Padrões do anticorpo antimúsculo liso nos pacientes do estudo

Anticorpo	Padrão	Grupos		p [◇]
		Aumento IS (N = 45)	HCQ (N = 24)	
AML (n= 51)	V	3 (9,7%)	3 (16,7%)	0,078 [◇]
	VG	7 (22,6%)	0	
	VGT	21 (67,7%)	15 (83,3%)	

[◇]Teste exato de Fisher; $\alpha = 0,05$.

O perfil de enzimas hepáticas foi compatível com hepatite aguda, com elevação acima de 10 vezes o limite superior da normalidade para a alanina aminotransferase, quando considerado como valor superior de normalidade de 31 U/L para mulheres e 41 U/L para homens (Tabela 6).

Tabela 6 - Exames laboratoriais iniciais dos pacientes do estudo

Variável	Grupos				n (AIS/HCQ)	p [§]
	Aumento IS (N = 45)		HCQ (N = 24)			
	Mediana	IIQ (Min-Max)	Mediana	IIQ (Min-Max)		
ALT	475	570 (4-2969)	287,5	480 (66-1381)	40/20	0,63
AST	418,5	663 (46-2608)	455	640,5 (72-1351)	40/20	0,90
FA	195	259,5 (56-885)	245	226 (81 -1082)	36/19	0,74
GGT	141	120 (23-878)	153	136,5 (40-888)	33/19	0,73
BT	3,55	5,7 (0,4-32)	4,0	7,7 (0,7-22,14)	36/20	0,98
ALB	3,70	0,86 (2,0-4,4)	3,4	0,9 (2,32-4,15)	35/17	0,19
IGG	3333	1935 (1441-6821)	3295	1556,5 (1795-6380)	25/11	0,97
Gamaglobulina	3,00	1,28 (1,8-5,0)	3,12	1,47 (1,32-5,8)	32/19	0,50
RNI	1,33	0,5 (0,95-2,42)	1,40	(1,0-2,59)	29/16	0,19

ALT - alanina aminotransferase (U/L); **AST** - aspartato transaminase (U/L); **FA** - fosfatase alcalina (U/L); **GGT** - gamaglutamiltransferase (U/L); **BT** - bilirrubina total (mg/dL); **ALB** - albumina (g/dL); **IGG** - imunoglobulina G (mg/dL); **RNI** - razão normalizada internacional; **IIQ** - intervalo interquartil; **AIS** - aumento da imunossupressão; **HCQ** - hidroxicloroquina; [§]Teste de Mann- whitney; $\alpha = 0,05$..

4.2.1.2 Avaliação histológica

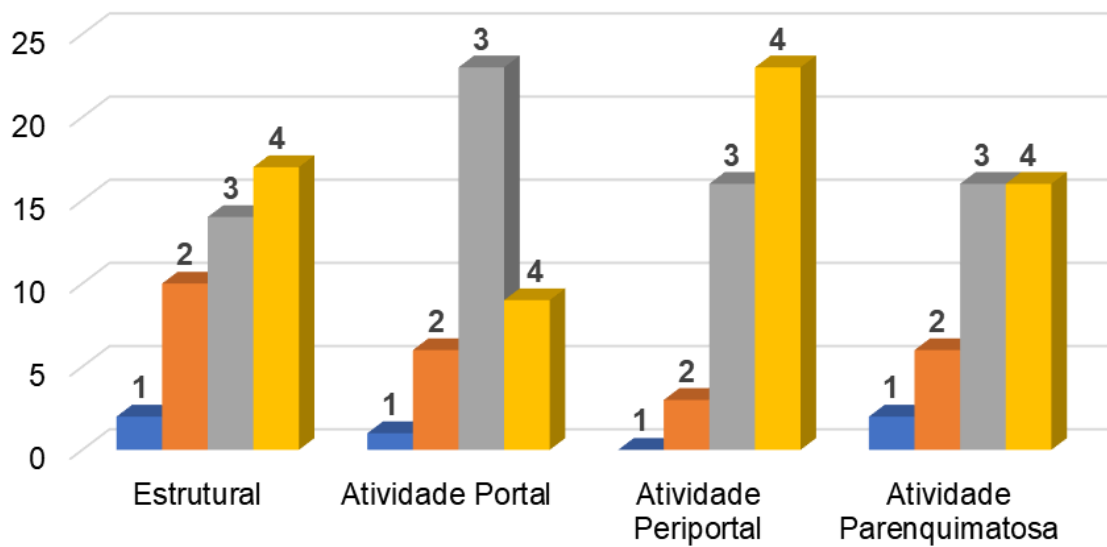
4.2.1.2.1 Avaliação histológica inicial

Na análise histológica inicial do grupo de estudo, pode-se observar predomínio dos graus mais avançados (3 e 4) de fibrose e atividade inflamatória (Tabela 7 e Figura 6)

Tabela 7- Alterações histológicas hepáticas iniciais dos pacientes do estudo

Classificação histológica	Estadiamento	Grupos		p [◇]
		Aumento IS (N = 45)	HCQ (N = 24)	
Estrutural	1	2 (6,7%)	0	0,286
	2	7 (23,3%)	3 (20%)	
	3	8 (26,7%)	8 (53,3%)	
	4	13 (43,3%)	4 (26,7%)	
Atividade portal	1	0	1 (7,1%)	0,403
	2	3 (11,1%)	3 (21,4%)	
	3	17 (63%)	7 (50%)	
	4	7 (25,9 %)	3 (21,4%)	
Atividade periportal	1	0	0	0,488
	2	1 (3,4%)	2 (13,3%)	
	3	11 (37,9%)	5 (33,3%)	
	4	17 (58,6%)	8 (53,3%)	
Atividade Parenquimatosa	1	1 (3,6%)	1 (7,1%)	0,68
	2	5 (17,9%)	1 (7,1%)	
	3	10 (35,7%)	7 (50%)	
	4	12 (42,9%)	5 (35,7%)	

◇Teste exato de Fisher; $\alpha = 0,05$.

Figura 6. Características histológicas iniciais dos pacientes do estudo

4.3 DADOS OBTIDOS NO MOMENTO DA INCLUSÃO NO ESTUDO

4.3.1 Dados laboratoriais da inclusão no estudo

Os níveis de ALT, AST e IgG medidos antes da realização da biópsia hepática da inclusão no estudo estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8 - Exames bioquímicos realizados antes da biópsia hepática com atividade periportal 2 dos pacientes incluídos no estudo

Parâmetro bioquímico (VR M, H)	Grupos				p [§]
	Aumento IS (N = 45)		HCQ (N = 24)		
	Mediana	IIQ (Min-Max)	Mediana	IIQ (Min-Max)	
ALT (31, 41)	18	9 (10-44)	18	8,5 (9-48)	0,935
AST (31, 37)	24	8 (10-42)	22	8,5 (9-49)	0,074
IGG (1538)	1255	350 (1046-2921)	1196	317,75 (842-1614)	0,739
Gamaglobulina (1,5)	1,24	0,65 (0,9-3,10)	1,3	0,325 (0,9-1,6)	0,198

ALT - alanina aminotransferase (U/L); **AST** - aspartato transaminase (U/L); **IGG** - imunoglobulina G (mg/dL); **IIQ** - intervalo interquartil; [§]Teste de Mann- whitney; $\alpha = 0,05$.

NOTA: Os valores de referência (VR) foram extraídos da base do HCMED e definidos para adultos. Os exames colhidos em outros laboratórios eram aceitos, considerando os VRs de cada laboratório para a determinação da normalidade. As medianas foram obtidas com base nos valores absolutos, e não em número de vezes o limite superior da normalidade.

4.3.2 Avaliação histológica da inclusão no estudo

As biópsias hepáticas de todos os pacientes que foram incluídos no estudo estão descritas na Tabela 9.

Tabela 9 - Alterações histológicas hepáticas no momento da inclusão dos pacientes no estudo

	Estadiamento	Grupos		p [◇]
		Aumento IS (N = 45)	HCQ (N = 24)	
Estrutural	1	8 (17,8%)	6 (25%)	0,72
	2	8 (17,8%)	4 (16,4%)	
	3	12 (26,7%)	8 (33,3%)	
	4	17 (37,8%)	6 (25%)	
Atividade portal	1	20 (44,4%)	14 (58,3%)	0,639
	2	24 (53,3%)	10 (41,7%)	
	3	1 (2,2%)	0	
Atividade periportal	2	45 (100%)	24 (100%)	N/A
Atividade Parenquimatosa	0	1 (2,2%)	2 (8,3%)	0,441
	1	37 (82,2%)	21 (87,5%)	
	2	6 (13,3%)	1 (4,2%)	
	3	1 (2,2%)	0	

◇Teste exato de Fisher; $\alpha = 0,05$.N/A - não se aplica

4.4. DADOS PÓS INTERVENÇÃO

4.4.1 Análise por protocolo

Após obtenção dos dados iniciais e do momento da inclusão, foi então realizada análise com a inclusão dos indivíduos que completaram o estudo, conforme o algoritmo desenhado na Figura 5.

A Tabela 10 mostra os dados laboratoriais obtidos antes da realização da biópsia hepática, após o uso da HCQ ou aumento da IS.

Tabela 10 - Exames bioquímicos antes da biópsia hepática após intervenção nos pacientes do estudo

Parâmetro bioquímico (VR M, H)	Grupos				n (AIS/HCQ)	p§
	Aumento IS (n = 45)		HCQ (n = 24)			
	Mediana	IIQ (Min-Max)	Mediana	IIQ (Min-Max)		
ALT (31, 41)	16	10 (8-38)	20,5	8,25 (9-35)	45/24	0,109
AST (31, 37)	22	7 (13-62)	19,5	8 (11-38)	45/24	0,919
IGG (1538)	1335	408,75 (714-2275)	1148	225,25 (690-1544)	18/20	0,05
Gamaglobulina (1,5)	1,45	0,5 (0,7-2,10)	1,1	0,2 (0,8-1,91)	30/11	0,11

ALT - alanina aminotransferase; **AST** - aspartato transaminase; **IGG** - imunoglobulina G; **IIQ** - intervalo interquartil; **AIS** - aumento da imunossupressão; **HCQ** - hidroxicloroquina; §Teste de Mann-whitney; $\alpha = 0,05$.

Na Tabela 11, observamos a análise histológica dos indivíduos distribuídos por grupo, após intervenção (aumento da imunossupressão ou administração de HCQ).

Tabela 11 - Análise histológica após a intervenção dos pacientes do estudo

Classificação histológica	Estadiamento	Grupos		p [◇]
		Aumento IS (n = 45)	HCQ (n = 24)	
Estrutural	0	2 (4,7%)	3 (13%)	0,08
	1	6 (14%)	0	
	2	9 (20,9%)	10 (43,5%)	
	3	15 (34,9%)	5 (21,7%)	
	4	11 (25,6%)	5 (21,7%)	
Atividade portal	0	4 (9,5%)	0	0,185
	1	24 (57,1%)	18 (81,8%)	
	2	12 (28,6%)	4 (18,2%)	
	3	2 (4,8%)	0	
Atividade periportal	0 OU 1	29 (64,4%)	15 (62,5%)	0,307
	2	12 (26,7%)	9 (37,5%)	
	3	4 (8,9%)	0	
Atividade Parenquimatosa	0	7 (16,7%)	5 (22,7%)	0,805
	1	31 (73,8%)	14 (63,6%)	
	2	2 (4,8%)	1 (4,5%)	
	3	2 (4,8%)	2 (9,1%)	

◇ Teste exato de Fisher; $\alpha = 0,05$.

Três pacientes no grupo Aumento IS e dois no grupo HCQ submetidos à biópsia hepática apresentaram amostras fragmentadas, sendo possível a análise da atividade periportal, porém não foi possível o estadiamento completo.

Vinte e nove pacientes (64,4%) do grupo Aumento IS no e 15 (62,5%) no grupo HCQ apresentaram melhora da atividade periportal compatível com remissão histológica 18-24 meses após a intervenção. A diferença entre os grupos quanto a resposta, não foi estatisticamente significativa ($p = 0,873$) (Figura 7). As taxas de fibrose avançada foram de 25,6% ($n=11$) x 21,7% ($n=5$), $p = 0,146$, resolução da

atividade portal 66,7% (n=28) x 81,8% (n= 18), $p= 0,344$ e lobular 0 90,5% (n=38) x 86,4% (n=19), $p= 0,794$, para os grupos AIS e HCQ, respectivamente (Tabela 12).

4.4.1.1 Avaliação de resposta

Ao fim do estudo foram observadas as taxas de resposta aos tratamentos. A resposta positiva foi definida pelo escore de inflamação periportal na biópsia, conforme o estadiamento proposto pela SBP/SBH (0 ou 1), enquanto a resposta negativa foi definida pelo escore de inflamação periportal ≥ 2 (SBP/SBH). Vinte e nove pacientes (n = 29, 64,4%) do grupo Aumento IS e 15 (n = 15, 62,5%) pacientes do grupo HCQ tiveram resposta positiva. A Tabela 12 mostra a comparação entre as proporções de resposta histológica dos grupos.

Tabela 12 - Avaliação de resposta entre os grupos

	Grupos		p
	Aumento IS (n = 45)	HCQ (n = 24)	
Sim	29 (64,4%)	15 (62,5%)	0,873*
Não	16 (35,6%)	9 (37,5%)	

*Teste de χ^2 , nível de significância 5%.

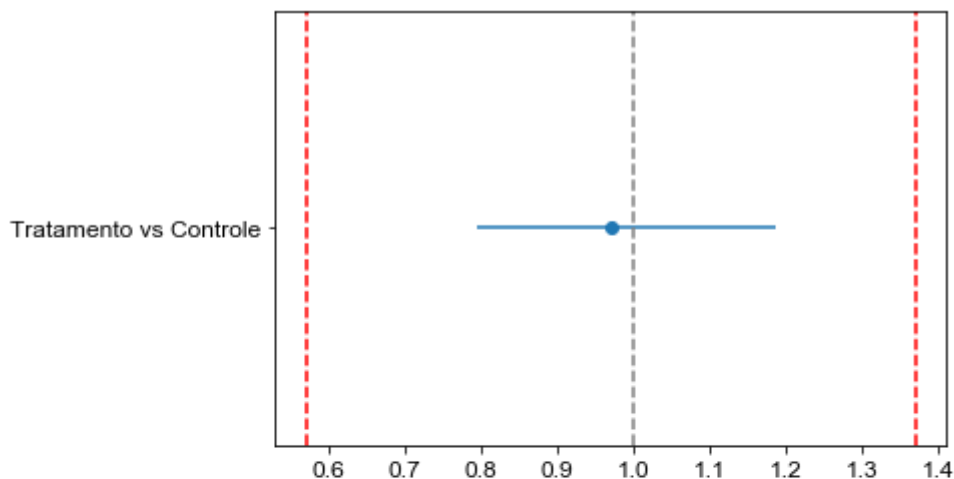
4.5. ANÁLISE DE NÃO INFERIORIDADE

A não-inferioridade foi avaliada pelo teste de hipóteses Z, utilizando uma margem de 40%. Onde:

- H_0 : O risco relativo do grupo HCQ quando comparado ao grupo Aumento IS é menor ou igual a $1-0,40 = 0,60$.
- H_1 : O risco relativo do grupo HCQ quando comparado ao grupo Aumento IS é maior que 0,60.

O teste de escore Z revelou um $Z_{\text{observado}}$ de -0.156 e um $p = 0,562$, portanto, o presente estudo falhou em demonstrar a não-inferioridade utilizando-se uma margem de 40% (Figura 7). O poder do teste é 0,068; portanto o teste falha em rejeitar a hipótese nula quando ela é falsa. A figura 7 demonstra o intervalo de confiança (IC95%; 0,794 - 1.185) para o risco relativo de resposta do tratamento vs controle comparado a margem de não inferioridade definida no estudo, dessa forma pode-se observar novamente que o estudo falha em demonstrar a não inferioridade.

Figura 7. Intervalo de confiança (95%) do risco relativo



4.7. EFEITOS ADVERSOS E INTERRUPÇÃO DO ESTUDO

A ocorrência de efeitos adversos foi documentada em cinco pacientes (20,8%) do "grupo HCQ" e cinco pacientes (1,11%) do "grupo Aumento IS". No "grupo HCQ", todos os indivíduos que tiveram efeitos adversos interromperam o estudo, no entanto, um desses efeitos foi a constatação de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) relacionada ao uso da AZA, e, portanto, não associado ao uso da HCQ. Esta paciente, por mudança de dose, foi excluída. No "grupo Aumento IS", dos cinco pacientes que apresentaram efeitos colaterais, três necessitaram interromper o estudo, um deles por HNR com necessidade de troca da IS, outra por plaquetopenia relacionada à AZA, sendo necessária a troca por ciclosporina e não

houve a realização de biópsia de controle e outra por descompensação da hepatopatia e piora da função renal. Dos pacientes que completaram o estudo, dois apresentaram efeitos colaterais no grupo “Aumento IS”, um deles foi hepatotoxicidade, com aumento de enzimas hepáticas. Inicialmente foi aumentada a AZA, porém houve piora das enzimas hepáticas e consequente melhora com a redução da dose da AZA e aumento da dose da prednisona, sendo então mantida no estudo. Outro efeito adverso foi a candidíase de repetição desenvolvida após o aumento da IS, com acréscimo da dose de ciclosporina (100 mg/dia). O paciente teve a sua imunossupressão diminuída pela dose da AZA e Prednisona, porém como foi acrescida uma terceira droga, optou-se por mantê-lo no estudo. Os efeitos colaterais estão descritos na Tabela 13.

Tabela 13 - Efeitos colaterais dos pacientes selecionados para o estudo

Efeitos adversos	Grupos	
	HCQ n (%)	AUMENTO IS n (%)
Alteração do do comportamento	1 (20%)	0
Candidíase de repetição	0	1 (20%)
Hepatotoxicidade	0	1 (20%)
Hiperplasia Nodular Regenerativa pela AZA	1 (20%)	1 (20%)
Intolerância Gástrica	1 (20%)	0
Máculas hipercrômicas	1 (20%)	0
Piora da função renal	0	1 (20%)
Plaquetopenia pela AZA	0	1 (20%)
Prurido	1 (20%)	0

AZA= azatioprina

HCQ= hidroxicloroquina

4.8. MEDICAÇÕES UTILIZADAS NO ESTUDO

As Tabelas 14 e 15 mostram a mediana das doses das medicações utilizadas pelos pacientes tanto na inclusão como na realização da biópsia de controle após o uso da HCQ ou aumento da dose da IS.

Tabela 14 - Mediana das doses das medicações utilizadas no momento da inclusão no estudo (Biópsia com APP2)

Medicação (dose em mg)	Grupos	Mediana (Min - Max)
Prednisona	AIS	10 (5-15)
	HCQ	10 (5-15)
Azatioprina	AIS	100 (50-175)
	HCQ	87,5 (50-150)
Ciclosporina	AIS	200 (100-200)
	HCQ	100 (100-100)
Micofenolato sódico	AIS	-
	HCQ	1440 (1440-1440)
Alopurinol	AIS	100 (100-100)
	HCQ	100 (100-100)
AUDC	AIS	900 (600-900)
	HCQ	900 (600-1200)

AIS: aumento da imunossupressão

HCQ: hidroxicloroquina

Os padrões de aumento da medicação dos pacientes que completaram o estudo no grupo controle estão listados na Tabela 16. Os padrões mais frequentemente observados foram o aumento isolado da AZA em 25 mg, seguidos de aumento combinado da PD e AZA em 2,5 e 25 mg e isolado da PD em 2,5 mg, respectivamente.

Tabela 15 - Mediana das doses das medicações utilizadas no momento da biópsia após a intervenção (Aumento da IS ou uso HCQ)

Medicação (dose em mg)	Grupos	Mediana (Min-Max)
Prednisona	AIS	10 (5-15)
	HCQ	10 (5-15)
Azatioprina	AIS	112 (50-175)
	HCQ	75 (50-150)
Ciclosporina	AIS	150 (100-200)
	HCQ	100 (100-100)
Micofenolato Mofetil	AIS	(-)
	HCQ	2000 (2000-2000)
Alopurinol	AIS	100 (100-100)
	HCQ	100 (100-100)
AUDC	AIS	900 (600-900)
	HCQ	1200 (1200-1200)
HCQ	AISIS	(-)
	HCQ	400 (400-400)

Tabela 16 - Padrões de aumento da dose da terapia convencional nos pacientes do grupo Aumento IS, n = 45

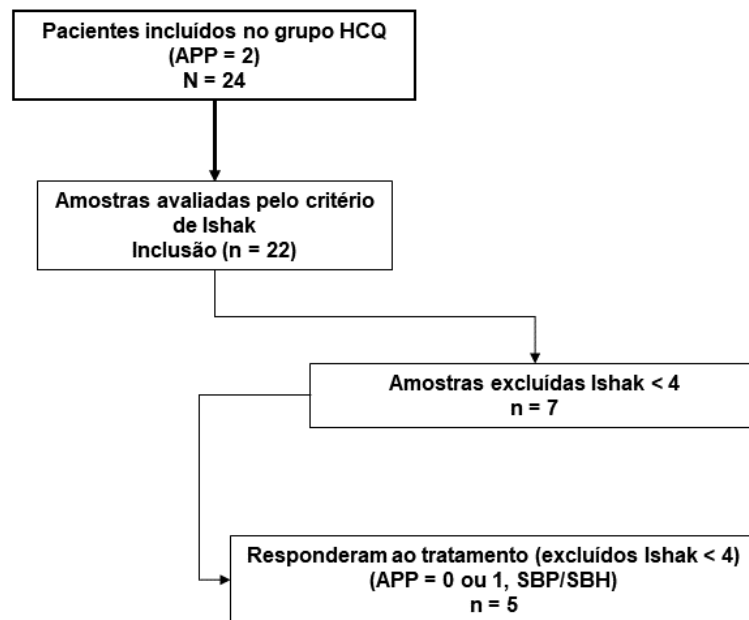
Aumento da imunossupressão	n (%)
Azatioprina 25mg	22 (48,9)
Azatioprina 50mg	1 (2,2)
Prednisona 2,5mg	9 (20)
Prednisona 5,0mg	3 (6,7)
Prednisona + Azatioprina (2,5 + 25mg)	10 (22,2)

Dos pacientes que não completaram o estudo, os padrões mais frequentemente observados foram: quatro pacientes aumentaram a AZA em 25 mg (um apresentou HNR, sendo indicada posteriormente a troca por mofetila, dois

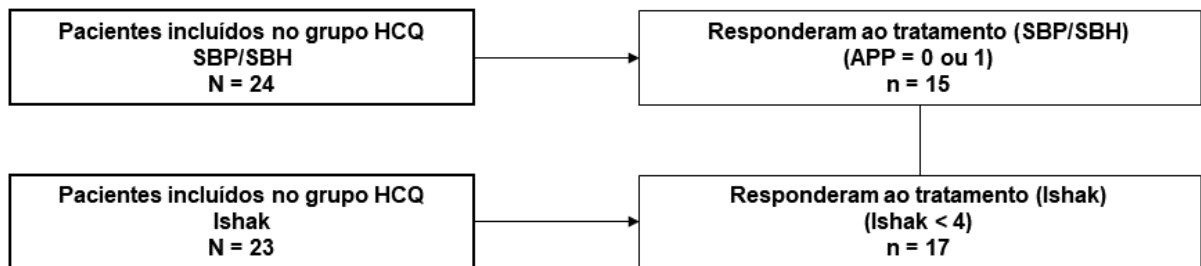
perderam o seguimento e um não tolerou o aumento por apresentar comorbidades e fez uso irregular); 1 aumentou 25 mg da AZA em combinação com a ciclosporina, 25mg. Houve piora da função renal e descompensação da hepatopatia; um aumentou isoladamente a ciclosporina em 50 mg, porém não desejou realizar a biópsia; dois aumentaram isoladamente a PD em 2,5 mg e 5,0 mg, porém um perdeu o seguimento e o outro, fez uso irregular.

Após a obtenção dos dados do estudo, foi realizada a revisão anatomopatológica das biópsias hepáticas por patologista experiente no grupo HCQ entre os escores Ishak e SBP/SBH (Figuras 8 e 9). Das 22 biópsias de inclusão no estudo (portanto APP2) reavaliados pelo Ishak, 7 foram consideradas em remissão (Tabela 17). Desses sete pacientes, quando avaliados após o uso da HCQ, cinco mantiveram a remissão histológica (Figura 8).

Figura 8. Avaliação dos pacientes considerados em remissão pelo Ishak na biópsia de inclusão no estudo



A Figura 9 mostra a comparação entre os escores Ishak e SBP/SBH no grupo HCQ.

Figura 9. Comparação entre os estadiamentos Ishak e SBP/SBH após o uso da HCQ

5. DISCUSSÃO

5.1. CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

5.1.1. Casuística geral

No presente trabalho, 24 pacientes com HAI em remissão bioquímica e tratamento estável por pelo menos 18 meses e ainda mantiveram leve atividade periportal na biópsia hepática de controle, receberam HCQ para indução da remissão e foram comparados com 45 controles históricos que fizeram o tratamento convencional, ou seja, aumentaram a IS. O objetivo do trabalho foi testar uma droga que pudesse ser utilizada com o potencial benefício de não se aumentar a dose da IS, seja por opção do paciente, seja pela presença de comorbidades ou efeitos colaterais, seja por já estarem em uso de doses elevadas de IS. Seguindo essa premissa, foram então comparadas as proporções de sucesso em cada grupo e posteriormente aplicado o teste de não-inferioridade, considerando a margem de não-inferioridade previamente estipulada.

A casuística foi constituída majoritariamente por pacientes do sexo feminino, jovens, de cor branca, portadores de HAI-1, cuja doença manifestou-se predominantemente com as formas agudas (50,72%), caracterizadas pelos níveis de enzimas hepáticas acima de 10 vezes o LSN e maiores taxas dos graus 3 e 4 de atividade inflamatória e de fibrose. Apesar do predomínio das formas agudas e de cerca de 17,39% dos pacientes apresentarem quadro compatível com hepatite aguda grave, com elevação do INR acima de 1,5, nenhum paciente desenvolveu a forma fulminante.

Em um estudo brasileiro realizado com 268 portadores de HAI no HC-FMUSP, as formas agudas de apresentação do quadro inicial foram também as mais frequentes (56% dos casos), sendo que 25% dos pacientes apresentavam sinais de hepatopatia crônica no momento do diagnóstico e 10% eram assintomáticos e foram

detectados por meio de exames laboratoriais de rotina ou em investigação de outra doença.²⁸ Quanto aos fatores determinantes sobre as formas de apresentação, os dados na literatura sugerem que características imunogenéticas parecem exercer papel relevante. Os estudos mostram ainda ampla variedade de manifestações de acordo com características individuais, genéticas, regiões geográficas, raça e etnia. Já foi demonstrado que negros desenvolvem doença mais progressiva do que os não-negros e os hispânicos demonstram alta prevalência de cirrose.^{28,51}

Em estudo comparativo entre 115 brasileiros e 161 norte-americanos portadores de HAI-1, observou-se que os brasileiros exibiam alterações laboratoriais sugestivas de doença mais grave e níveis mais elevados de gamaglobulinas do que os norte-americanos.⁷ Além da contribuição dos fatores genéticos e geográficos, a caracterização das manifestações clínicas na apresentação da HAI é, em sua maioria, proveniente de estudos retrospectivos e transversais, e assim, os diferentes quadros clínicos e suas respectivas denominações e classificações provavelmente refletem a variabilidade entre os estudos na forma de caracterização das manifestações clínicas iniciais.

De acordo com o posicionamento da AASLD de 2019, em linha com os nossos resultados, cerca de 25-75% dos indivíduos com HAI nos países ocidentais apresentam-se de forma aguda.⁵ Uma coorte italiana multicêntrica, também obteve a taxa de 43% dos casos iniciais da HAI como apresentação aguda.⁴⁹ Os autores deste trabalho denominaram “apresentação aguda da HAI” baseados em critérios arbitrários definidos por níveis de bilirrubina > 5 mg/dL e enzimas hepáticas > 10x LSN. Em um estudo coreano,⁵² a prevalência das formas agudas também foi de 46,4%, o que nos leva à hipótese que, apesar de não haver padronização dos estudos quanto à caracterização do quadro clínico da HAI, a classificação do quadro como “forma aguda” envolve um denominador em comum, provavelmente relacionado ao tempo de início (menor que seis meses), intensidade das manifestações e das alterações dos exames de função e bioquímica hepática e a ausência de doença crônica pré-existente.⁵²⁻⁵⁶

Em nosso estudo, ao caracterizarmos o quadro clínico inicial e, devido a ausência de definição padronizada na literatura, foi então estabelecida a divisão entre as categorias: 1) Portadores de hepatite aguda: aqueles que se apresentavam com icterícia, acolia fecal e colúria, manifestações gerais como astenia, náuseas e aminotransferases acima de 5x LSN; 2) Cirrose hepática descompensada: aqueles que se apresentaram com ascite, encefalopatia ou hemorragia digestiva alta; 3) Forma assintomática: Os indivíduos que tiveram a doença detectada por meio de exames laboratoriais apenas, sem indícios clínicos que o levassem a buscar atendimento.

A análise histológica inicial mostrou que fibrose avançada (F3/F4) foi encontrada em 72,22% dos pacientes, mostrando doença avançada já na manifestação inicial e assim podem ser portadores de formas crônicas-agudizadas. De forma semelhante, o estudo realizado em nosso grupo mostrou que mais da metade dos pacientes apresentaram fibrose avançada na avaliação anatomopatológica inicial.²⁸ Fibrose avançada já ao diagnóstico também foi demonstrada em outras coortes, corroborando a hipótese que a HAI é uma doença crônica, progressiva, e em grande parte das vezes silenciosa, cujo prognóstico pode ser sombrio, com maior chance de evolução para transplante hepático e óbito, se não diagnosticada precocemente e adequadamente tratada.⁵⁷⁻⁶¹ Nossos dados mostram predomínio das formas mais graves, de início agudo, com elevados níveis de enzimas hepáticas, gamaglobulinas e IgG, provavelmente refletindo a contribuição das características genéticas e ambientais já descritas previamente quanto a apresentação da HAI nos pacientes brasileiros.

O tipo de HAI mais encontrado em nosso estudo foi a HAI-1, e os autoanticorpos mais detectados foram o AML (76,81%), seguido do FAN (73,91%). A HAI-2 foi o diagnóstico em apenas 1 paciente (1,44%), pois além da menor frequência com relação à HAI-1, provavelmente está relacionada a uma casuística de adultos, cuja média de idade ao diagnóstico era de cerca de 30 anos. O anti-SLA/LP foi o terceiro autoanticorpo mais frequente, presente em 23,18% da casuística, sendo detectado em todos os casos em concomitância com o FAN e/ou com AML. Não houve nenhum caso de HAI com anti-SLA/LP isolado. De forma

semelhante ao que encontramos na literatura, FAN, AML e anti-LKM1 são os autoanticorpos mais frequentemente detectados nos pacientes com HAI. O FAN está presente em cerca de 80% dos adultos norte-americanos brancos com HAI no momento do diagnóstico, AML em cerca de 63% dos pacientes e anti-LKM1 em 3% dos casos.⁵ Esses autoanticorpos estão isoladamente presentes em cerca de 49% dos pacientes e 51% apresentam mais de um autoanticorpo.^{47,51,53} Na literatura, o anti-SLA/LP está presente em 7-22% dos pacientes com HAI-1 e como marcador isolado em 14-20% dos pacientes e confere alta especificidade para o diagnóstico.^{18,54-56}

Em nossa casuística, o AML foi o autoanticorpo mais frequentemente detectado, enquanto o FAN ocupou a segunda posição em frequência. Isso ocorreu após excluirmos os padrões de FAN (anticorpos anti-células) exclusivamente descritos como citoplasmáticos. Isso nos sugere que, em muitos trabalhos, a sua presença esteja superestimada, por considerar apenas a positividade do anticorpo, sem observar o respectivo padrão. O anti-SLA/LP foi o terceiro em frequência, com casuística semelhante à da literatura. Isso nos leva a observar que a frequência do anti-SLA/LP é, de fato, superior à do anti-LKM1 não somente pela raridade da HAI-2 em adultos, como também a sua associação com a característica clínica da doença (está associada às formas já existentes de HAI, tipo 1 e tipo 2 e ser possivelmente mais agressiva e mais recidivante, por exemplo) e a não definição de um terceiro subtipo de HAI. Outra explicação para a maior frequência do anti-SLA/LP é pelo estudo ser em população adulta, pois esse marcador é bem menos frequente na faixa pediátrica. Uma revisão recentemente publicada sugere que o anticorpo anti-SLA/LP seja cada vez mais pedido já na investigação inicial da HAI. Isso nos permitiria não somente a ampliação da possibilidade de diagnóstico como também da definição de prognóstico mais precocemente.⁶²

Cerca de 18,84% dos indivíduos do nosso grupo de estudo apresentavam alguma doença autoimune extra-hepática concomitante. As doenças autoimunes mais frequentes foram artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e hipotireoidismo. A HAI pode estar associada a doenças autoimunes extra-hepáticas em 30-50% dos casos, tanto no próprio paciente, quanto em parentes de primeiro

grau. As formas mais comumente descritas são as tireoidites (Hashimoto e Graves), vitiligo, artrite reumatóide, diabetes mellitus tipo 1, doença inflamatória intestinal, alopecia, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico, doença celíaca e Sjogren.^{33,52,60} No estudo brasileiro aqui já mencionado,²⁸ a tireoidite foi a doença autoimune extra-hepática mais comum, seguida da artrite reumatoide. Em estudo dinamarquês com 2479 pacientes, a prevalência de doença autoimune extra-hepática foi de 23,1%, sendo a doença inflamatória intestinal a mais frequente, seguida de diabetes mellitus tipo 1 e artrite reumatoide. Em se tratando de país escandinavo, pode-se entender a alta prevalência da doença inflamatória intestinal, como uma característica geográfica. Os autores concluíram ainda que a presença de DAI se associava à maior mortalidade dos pacientes com HAI.⁶¹

Em nosso estudo, encontramos uma frequência menor de doenças autoimunes extra-hepáticas em relação à literatura internacional. Isso pode ocorrer, em parte, devido a caracterização dos prontuários, no qual as formas mais leves, artrite soronegativa, por exemplo, podem ter passado despercebidas ou foram subnotificadas; em parte dada à seleção do estudo (casos específicos com APP2) e ao pequeno número de pacientes.

5.1.2. Análise por grupos

O grupo Aumento IS apresentou maior número de participantes do que o "grupo HCQ". Isso provavelmente se deveu ao fato de selecionarmos um controle histórico, que nos proporcionou um maior número de pacientes, por se tratar da terapia convencional já estabelecida.

Com relação às características clínicas iniciais, o "grupo Aumento IS" sugeria maior proporção de casos de hepatite aguda (60,5% x 39,1%), enquanto no "grupo HCQ", houve maior taxa de manifestação com formas assintomáticas (30,4% x 20,9%) e cirrose descompensada (8,7% x 2,3%). Tais diferenças, no entanto, não foram estatisticamente significativas. A análise dos dados laboratoriais mostrou

níveis de ALT mais elevados nos indivíduos pertencentes ao “grupo Aumento IS”, no entanto, não houve diferença estatística entre os grupos e todos os demais parâmetros estavam equilibrados, com níveis semelhantes de enzimas hepáticas, bilirrubina, INR, albumina, IgG e gamaglobulina.

A avaliação histológica inicial também foi similar entre os grupos, com estadiamento de fibrose graus 3 (26,7% x 53,3%) e 4 (43,3% x 26,7%) e atividade periportal grau 3 (63% x 50%) e 4 (25,9% x 21,4%), respectivamente, no “grupo HCQ” e no “grupo Aumento IS”. Essas diferenças não foram estatisticamente significantes. Em ambos os grupos, os autoanticorpos mais frequentes foram o AML e o FAN, e a presença do anticorpo anti-SLA/LP, marcador de doença mais grave com acentuada atividade inflamatória, também foi semelhante nos dois grupos (28,6% x 17,4%, $p=0,317$).

5.1.2.1 Análise por protocolo

Considerando apenas os indivíduos que completaram o estudo, após a intervenção, no “grupo HCQ” e “grupo Aumento IS”, as diferenças entre taxas de atividade periportal, graus de fibrose, atividade portal e atividade lobular não foram estatisticamente significativas. As medianas das enzimas hepáticas foram similares em ambos os grupos (ALT 21 x 16, $p=0,121$; AST 19 x 22, $p=0,795$), e os níveis de IgG foram significativamente menores no grupo HCQ, (1144 x 1335, $p=0,029$), porém não os de gamaglobulina (1,1 x 1,4, $p=0,107$). Em estudo com 28 portadores de HAI que estavam em remissão bioquímica por pelo menos dois anos, 54% permaneceram em remissão bioquímica após a retirada do tratamento, durante o seguimento de 28 meses. Esses pacientes se caracterizaram por apresentar ALT < 50% do LSN e níveis séricos de IgG < 1200 mg/dL e apresentavam maior chance de remissão após a retirada da medicação mesmo sem a realização prévia da biópsia hepática.⁶³

Montano-Loza *et al.* (2007) mostraram que em um grupo de 132 pacientes com HAI, a taxa de remissão sustentada foi de 23%. As variáveis que tiveram maior associação com a manutenção da remissão em comparação com os que recidivaram foram: níveis menores de AST (25 x 32; $p= 0,04$), gamaglobulina (1,2 x 1,4 $p= 0,03$) e IgG (1079 x 1416, $p= 0,001$).⁶⁴ Considerando, portanto, a associação entre os níveis de IgG < 1200mg/dL e a maior possibilidade de remissão sustentada, de acordo com os nossos dados, a HCQ nos sugere mostrar melhor performance em atuar na remissão da HAI. Há de se observar, no entanto, a análise longitudinal e prospectiva dos pacientes e seu impacto na remissão sustentada, que não foi o objetivo do presente trabalho.

Além disso, há de se considerar que, em nosso estudo, o número da amostra é pequena, e, mesmo havendo o acompanhamento periódico dos pacientes, por se tratar de um ambulatório assistencial, com diferentes acadêmicos com modificações constantes no quadro de atendimento, em muitos casos, especialmente as dosagens de IgG e gamaglobulina não eram solicitadas antes da biópsia hepática de controle, e portanto, pode ter havido ainda contribuição das perdas para os resultados, o que seria um viés de informação. Outras diferenças nas características basais desses pacientes (por exemplo, maior número de pacientes com atividade inflamatória no grupo Aumento IS), podem também ter contribuído para esta diferença apresentada nos níveis séricos de IgG e gamaglobulina.

A avaliação bioquímica pré-biópsia hepática dos pacientes revelou 3 casos de pacientes com IgG acima de 2000, uma durante a avaliação pré-biópsia com APP2 (portanto na inclusão do estudo) e duas na avaliação pré-biópsia após o aumento da IS. Todas eram pertencentes ao grupo Aumento IS. No primeiro caso, o nível da IgG era 2921. A paciente era portadora de LES, além de já apresentar cirrose hepática, condição que sabidamente eleva os níveis de IgG. Assim, diante da normalidade das enzimas hepáticas, foi mantida no estudo e obteve resposta histológica após o aumento da IS. Nos dois casos subsequentes, os níveis de IgG eram 2014 e 2275 na avaliação bioquímica pré-biópsia após o aumento da IS. As pacientes eram aderentes ao aumento da IS e, em comum, apresentaram níveis iniciais de IgG acentuadamente elevados, 6921 e 3333. A primeira tinha IgG antes da biópsia com

APP2 de 1802 e obteve resposta histológica ao aumento da IS, o que correspondeu aos níveis normais das enzimas hepáticas; a segunda era F3 na biópsia inicial e se apresentou com hepatite aguda grave. Na biópsia realizada para avaliação após o aumento da IS, não houve resposta histológica.

Após a análise dos dados, foi feita a revisão das biópsias hepáticas pré e pós uso da HCQ de 22 e 23 pacientes, respectivamente, pelo escore Ishak.²¹ Essa análise mostrou que, na avaliação pré-uso da HCQ, portanto nas biópsias de seleção do estudo, 31,81% (n= 7/22) dos pacientes apresentaram escores de atividade inflamatória 2 e 3, portanto, seriam considerados como remissão histológica e não seriam, portanto, incluídos, caso o Ishak fosse o critério adotado.^{5,20,21} Ao contrário, poderia ser oferecida a tentativa de retirada da medicação, conforme os critérios definidos pelo consenso do EASL.²⁰

A análise após o uso da HCQ mostrou que 73,91% (n= 17/23) estavam em remissão histológica. Duas pacientes apresentaram escore Ishak 6 de atividade inflamatória. Na análise pela SBP/SBH essas pacientes apresentaram APP graduada em 2, portanto, mantiveram discreta atividade inflamatória após o uso da HCQ. Uma delas era escore Ishak 5 de atividade inflamatória na biópsia da inclusão, correspondente a APP2. Esta paciente, após os resultados do estudo, tiveram dosados os níveis de metabólitos da AZA, sendo obtidos os níveis 156 (VR 235-400) de 6 Tioguanina e 3153 de 6 MMP (VR < 5700), o que nos sugeriu tendência a baixos níveis do metabólito ativo, sendo iniciado alopurinol e reduzida a dose da AZA para 50 mg/dia, pois já usava dose máxima desse imunossupressor. Esses dados nos fazem supor que possivelmente tenha havido irregularidade no uso da medicação, mas essa informação não foi obtida no grupo HCQ. Embora a correspondência não tenha sido 100% linear entre os escores SBP/SBH e Ishak, ainda não podemos tirar conclusões definitivas, sendo necessários estudos com maior número de pacientes e com desenho específico para avaliar as correlações entre estas classificações. O que podemos inferir preliminarmente dessa informação, é que o critério da SBP/SBH nos parece mais rigoroso em estimar a remissão histológica.

Em estudo realizado em nosso grupo que avaliou a CQ para manutenção de remissão da HAI,²⁶ verificou-se que o subgrupo de portadores do anticorpo anti-SLA/LP teve menor recidiva (50% x 100% $p = 0,055$) com o uso da CQ. Com base nesses resultados, avaliamos o subgrupo de pacientes que apresentavam reatividade para esse marcador quanto ao benefício do uso da HCQ *versus* o aumento da dose das medicações na indução da remissão histológica. No presente estudo, no entanto, não foi possível avaliar estatisticamente a diferença de resposta entre os pacientes positivos para o anti-SLA pois o tamanho amostral é muito pequeno, embora as respostas tenham sido 75% ($n=4$) x 75% ($n=12$) em cada grupo (HCQ e Aumento IS, respectivamente). Os nossos achados, no entanto, eram esperados, uma vez que o subgrupo de portadores do anti-SLA/LP era representado proporcionalmente em ambos os grupos e não houve diferença entre os mesmos com relação às taxas de resposta histológica. Há de se ressaltar ainda a diferença entre o objetivo de cada estudo. Enquanto no ensaio de 2018 o alvo era a manutenção da remissão histológica com a CQ, no estudo atual objetivou-se induzir a remissão histológica e não mantê-la, o que também pode ter alguma contribuição na diferença entre os resultados. A relação entre o benefício da CQ ou HCQ em portadores de anti-SLA/LP ainda necessita ser melhor esclarecida. Em ambos os estudos, o número de participantes em cada grupo foi pequeno, o que não nos permitiu elaborar uma conclusão definitiva.

A análise de não-inferioridade foi obtida considerando o número de participantes em cada grupo, as proporções de sucesso, o intervalo de confiança (IC) e o valor de p obtido para essa diferença. De acordo com os resultados, não houve diferença com relação às proporções de sucesso entre os grupos ($p= 0,873$). Apesar de não haver diferença entre as proporções de resposta, nossos dados não nos permitem concluir acerca da não-inferioridade da HCQ à estratégia convencional. Este foi o primeiro estudo do uso da HCQ para complementação de tratamento em HAI parcialmente tratada. Na literatura, há poucos dados que analisem o papel da cloroquina na HAI em atividade. Um estudo randomizado previamente realizado em nosso grupo, avaliou que o difosfato de cloroquina em associação à PD, quando usado para indução de remissão bioquímica nos primeiros

seis meses de tratamento da HAI, exibiu potenciais efeitos benéficos quando comparado ao tratamento IS convencional (AZA e PD), evidenciou semelhança entre os grupos, não havendo diferença estatística com relação às taxas de remissão bioquímica (67,7% x 53,8%, $p= 0,41$) e remissão completa (32,26% x 15,38%, $p= 0,21$). Apesar dessas conclusões, o estudo, contudo, não pôde demonstrar a não-inferioridade da CQ difosfato em relação à terapia convencional, devido ao pequeno número de indivíduos incluídos.⁴⁷

O presente estudo, contudo, apresenta limitações. A primeira e mais importante delas, por não ser um estudo randomizado. A randomização nos permitiria chegar a conclusões mais definitivas com relação aos resultados, pois eliminaria vieses importantes de seleção e nos permitiria aplicar com maior fidedignidade as formas de demonstração de resposta dos estudos de não-inferioridade. Na elaboração do desenho, julgamos que a randomização com placebo não seria conduta ética pois, ao não se obter remissão histológica, já está estabelecida a necessidade de uma terapia complementar, seja com o aumento da dose dos IS já em uso ou troca de imunossupressor ou mediante a adição de uma terceira droga. Em relação ao grupo controle, como não há consenso na literatura sobre qual melhor conduta a ser tomada, observamos que houve aumento isolado da dose da PD ou da AZA ou de ambas as medicações, e também não houve constância da dose em si aumentada. Além disso, não existem estudos na literatura que evidenciam qual a melhor proposta de abordagem quanto ao aumento da IS em pacientes com resposta parcial ao tratamento da HAI.

Um dos grandes obstáculos à randomização foi a dificuldade em definir qual seria a dose equivalente escolhida, uma vez que, na prática, isso ocorre de acordo com o examinador, e varia com a experiência de cada serviço, bem como com as características clínicas do paciente. Um doente com diabetes, hipertensão, osteoporose, obesidade teria limitações a elevações na dose do corticoide. Por outro lado, um doente com leucopenia e plaquetopenia teria contraindicações de ter a dose da AZA aumentada. Dessa maneira, considerando as características de um estudo não-randomizado, este delineamento não nos permite inferir diretamente uma relação de causalidade e pode não ter controlado outros fatores que podem ter

ocorrido concomitantemente à intervenção (seja o uso da HCQ, seja o aumento da dose da terapia convencional), e, por conseguinte, terem contribuído para a mudança no desfecho.⁶⁵⁻⁶⁸

Para se obter resultados mais robustos, haveria também necessidade de tamanho amostral maior. O pequeno número de participantes e a margem de não-inferioridade escolhida podem ter sido um outro fator limitante. Por se tratar de um estudo de não-inferioridade, inferimos que a definição de uma baixa margem de inferioridade seria melhor para a confiabilidade dos resultados, entretanto, um grande tamanho amostral seria necessário. Por ser uma doença de baixa prevalência, nesse caso seria necessária a utilização de uma população ainda mais específica (portadores de HAI parcialmente tratada, com APP2 na biópsia hepática de controle), sabíamos que, por ser um estudo de um único centro, dificilmente conseguiríamos obter um número elevado de pacientes que garantisse uma pequena margem de não-inferioridade para a inclusão no estudo. Assim, definimos arbitrariamente uma margem mais elevada de não-inferioridade (40%), considerando taxas de sucesso de 50% em cada grupo, sendo necessária a inclusão de 20 pacientes em cada grupo, o que estaria de acordo com a nossa realidade. Um outro fator limitante ao estudo foi que a margem de não-inferioridade foi escolhida apenas com o critério estatístico, sem levar em consideração critérios clínicos. Como não há estudos randomizados com placebo ou metanálise avaliando as taxas de resposta após o aumento da imunossupressão, a escolha de critérios clínicos para a definição da margem foi prejudicada.

Seguindo a premissa dos estudos de não-inferioridade, apresentamos os nossos dados com base principalmente na análise por protocolo em detrimento da análise por intenção de tratamento (melhor empregada nos estudos de superioridade). Isso porque, ao considerar apenas os pacientes que completaram o estudo, as diferenças entre os grupos são mais acentuadas, o que favorece a demonstração da diferença entre os tratamentos. Na análise por intenção de tratamento, ocorre o contrário, há a redução da diferença entre os grupos e, dessa forma, dificulta a demonstração da não-inferioridade, mas por outro lado, favorece a validade externa dos resultados. Em nosso estudo, a análise por intenção de

tratamento, apesar de favorecer a robustez dos achados mediante a concordância entre os resultados, não foi realizada, pois o desfecho é uma resposta binária (sim x não) baseada na biópsia hepática e não uma média calculada. Como não podemos dispor das biópsias dos pacientes que não completaram o estudo, não temos como avaliar os desfechos por ITT.^{66,67}

5.1.3. Efeitos colaterais e interrupção do estudo

Sobre os efeitos adversos e interrupção do estudo, 55% dos pacientes (n = 5/9) que interromperam o estudo no “grupo HCQ” o fizeram por efeitos colaterais, enquanto no “grupo Aumento IS” dos 15 pacientes que não completaram o estudo, três o fizeram por efeitos colaterais. Neste grupo, os motivos da interrupção foram mais diversificados tais como perda de seguimento, uso irregular e presença de efeitos adversos. No “grupo HCQ” foram predominantemente gastrointestinais e dermatológicos (prurido e máculas hiperocrômicas), sem descompensação hepática, e nos pareceram ser menos graves do que aqueles ocorridos no “grupo Aumento IS” (piora da função renal e descompensação da hepatopatia), além de uso irregular (um relacionado ao aumento do corticoide e outro por não tolerar a IS, por ser portadora de múltiplas comorbidades e cardiopatia, o que a fez usar irregularmente a medicação, por diferentes motivos). Assim, a introdução da HCQ parece ter causado efeitos adversos menos graves e mais toleráveis. Uma das pacientes no grupo HCQ teve a sua participação no estudo interrompida devido ao efeito colateral relacionado à AZA, pois na revisão da biópsia hepática de inclusão no estudo, foi observada hiperplasia nodular regenerativa, com a consequente troca da AZA por micofenolato.

O uso da HCQ e CQ, especialmente por curtos períodos, é considerado seguro.⁶⁹ Os efeitos adversos dessas medicações são geralmente bem conhecidos e controlados, normalmente dose-dependentes. Toxicidade leve a moderada pode ocorrer ocasionalmente, predominando a cefaléia, astenia, tontura, alterações visuais, efeitos gastrointestinais (ex. náuseas) e neurológicos leves, efeitos

dermatológicos (prurido, rash maculopapular), que podem variar de acordo com as indicações de tratamento e geralmente são reversíveis com a redução da dose ou suspensão da medicação.⁶⁹⁻⁷¹ Uma revisão sistemática mostrou que a segurança da HCQ dependia da indicação da droga. Em pacientes com COVID-19, eventos cardíacos (como prolongamento do intervalo QT, especialmente se combinada à azitromicina) foram mais frequentes do que nos pacientes não-COVID-19; eventos dermatológicos (prurido, eritema, rash maculopapular) ocorreram predominantemente em portadores de doenças autoimunes, os eventos adversos neuropsiquiátricos, em pacientes tratados com CQ para malária e COVID-19, e os eventos gastrointestinais, independentemente da indicação.⁷¹

Em nosso trabalho, um paciente interrompeu a HCQ alegando alteração do comportamento. Tratava-se de um paciente jovem, do sexo masculino, cuja mãe relatou a presença de "surtos, alteração do ciclo sono-vigília e mudança de personalidade". Efeitos colaterais no sistema nervoso central como cefaléia, tontura, vertigem, tinido e, raramente, convulsões já foram relatados. Outros efeitos descritos são neuropatia periférica, miopatia e casos de psicose, delírio, mudanças de personalidade e depressão.⁶⁹ Em 2016, revisão publicada sobre a presença de eventos neuropsiquiátricos com o uso de antimaláricos mostrou que, entre os antimaláricos mais usados, apenas a mefloquina estava associada à ocorrência de graves efeitos adversos neuropsiquiátricos.⁷² Posteriormente, estudo de farmacovigilância, que avaliou os efeitos neuropsiquiátricos auto-relatados por pacientes que usaram a CQ ou HCQ, mostrou que 12% dos pacientes expostos a essas drogas apresentaram tais eventos. Entre os relatados, perda de consciência, amnésia, delirium, alucinações e depressão apresentaram associação estatisticamente significativa, ainda que marginal, (ROR 1,3-2,12; IC 1,02-2,92) com o uso da CQ/HCQ. Não houve associação com psicose, suicídio, confusão mental ou agitação. Esse estudo, no entanto, apresentou alguns fatores limitantes, como o fato de ter avaliado efeitos "auto-relatados" pelos próprios pacientes, a não consideração do uso de outras medicações usadas concomitantemente que poderiam ter favorecido o surgimento dos efeitos adversos apresentados, a não avaliação da dose total usada da medicação e a possível não exclusão de dados

duplicados.⁷³ Uma revisão sistemática mostrou que os efeitos neuropsiquiátricos da CQ/HCQ eram muito incomuns, e incluía a psicose entre eles, sendo mais bem documentados com o uso da CQ do que com a HCQ.⁷⁴

No presente estudo, nenhum paciente apresentou maculopatia, provavelmente decorrente do pouco tempo de uso da HCQ (18-24 meses). A retinopatia, complicação grave, pode levar a dificuldade de leitura, borramento visual, fotofobia, áreas enegrecidas no campo visual periférico ou central, é irreversível e pode progredir mesmo após a suspensão da droga. Embora alguns trabalhos tenham sugerido a sua ocorrência predominantemente com a CQ do que com a HCQ,^{35,36} hoje sabe-se que pode ocorrer com ambas, e é associada ao tempo de uso e a dose cumulativa. Com a dose recomendada de 5 mg/Kg, o risco varia de < 1% durante os primeiros cinco anos de tratamento a < 2% nos primeiros 10 anos de tratamento e pode chegar a 20% após 20 anos de uso.^{70,74,75} A Academia Americana de Oftalmologia recomenda a realização do rastreamento inicial, antes do início da droga e anual, após o quinto ano de uso.⁷⁶ Todos os pacientes do nosso estudo em uso de HCQ fizeram avaliação oftalmológica antes do estudo e anualmente, enquanto utilizaram a medicação e não houve documentação de maculopatia.

Três pacientes deixaram o estudo pois engravidaram durante o uso da HCQ. Em estudos com pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípide,^{72,73,77,78} a HCQ pode diminuir o risco de tromboembolismo, ratificando os benefícios do seu uso e a não contra-indicação da sua administração na gravidez. Embora a HCQ atravesse a barreira placentária, os trabalhos mostraram que ela é segura, não sendo demonstrada teratogenicidade nem prejuízo ao bebê, e em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, ainda permite a redução da dose total do corticoide.^{66,79-83} Embora o uso da HCQ seja seguro na gestação, optamos por sua interrupção e retorno à IS convencional nessas pacientes, sobretudo pela influência gestacional no curso clínico da HAI, podendo confundir as respostas e interferir no tempo de seguimento até a biópsia de controle.

No grupo Aumento IS, a frequência de efeitos adversos foi de 16%. Dois pacientes tiveram hepatotoxicidade (em uma paciente as enzimas hepáticas se alteraram após o aumento da dose da AZA, que normalizaram com o aumento da PD e redução da dose da AZA para a mesma utilizada antes da biópsia; em outra cuja biópsia mostrou sinais de hiperplasia nodular regenerativa, um paciente teve candidíase de repetição, resolvida com o tratamento e posterior ajuste da dose e uma paciente piorou a função renal e teve descompensação da hepatopatia, após aumento combinado da AZA e ciclosporina. Desses pacientes, dois deles necessitaram interromper o estudo, a que teve piora da função renal e descompensação da hepatopatia e a paciente necessitou da mudança de esquema IS, por ter apresentado, na biópsia hepática, hiperplasia nodular regenerativa, atribuída à AZA.

Diante dos inúmeros efeitos colaterais do corticoide e da azatioprina e diante das altas taxas de não-resposta ou intolerância a essas medicações (84-89), a busca por tratamentos alternativos tem sido constante na literatura. Estudos utilizando imunossupressores como ciclosporina, metotrexato, 6-mercaptopurina, micofenolato mofetila, tacrolimo têm sido feitos. No entanto, ainda não há a definição de um tratamento alternativo bem definido, incluindo imunobiológicos como infliximabe e rituximabe.⁸⁸⁻⁹⁴ Mofetila e tacrolimo têm sido os imunossupressores mais estudados para o tratamento alternativo da HAI. Os estudos sugerem que a mofetila seja mais eficaz nos pacientes intolerantes à AZA, enquanto o tacrolimo seja mais efetivo nos não-respondedores.⁸⁸⁻⁹⁴ Estudo retrospectivo e multicêntrico com 201 pacientes com HAI,⁵⁵ que tinham recebido terapia alternativa por intolerância ou com falha de resposta à terapia convencional (PD + AZA) e receberam a mofetila e o tacrolimo, sustentou essa hipótese. Dos pacientes incluídos, 108 (53,7%) foram alocados no grupo dos intolerantes à terapia padrão e 93 (46,3%) no grupo de não-respondedores. Dos pacientes incluídos no grupo dos não-respondedores, os pacientes que receberam tacrolimo tiveram taxas de resposta mais altas do que o grupo mofetila (56,5% x 34%, $p=0,029$) e a taxa de efeitos colaterais foi de cerca de 10% (leucopenia, intolerância gastrointestinal, cefaléia e doença linfoproliferativa no grupo micofenolato; efeitos neurológicos,

hipertensão, edema generalizado, intolerância gastrointestinal, perda capilar e insuficiência renal no grupo tacrolimo). Neste estudo, é importante destacar que cerca de um terço dos pacientes mostrou resposta subótima à terapia de segunda linha e alguns pacientes progrediram para insuficiência hepática. Os autores concluíram que ainda é necessária a busca por novos tratamentos alternativos. O nosso estudo não nos permite concluir acerca da eficácia dos tratamentos alternativos, no entanto, esse trabalho reforça a nossa justificativa em ampliar o arsenal terapêutico da HAI, especialmente em oferecer uma abordagem ao menos tão efetiva quanto o tratamento IS e com efeitos colaterais que possam ser melhor manejados e menos ameaçadores.

A hiperplasia nodular regenerativa é uma condição que tem sido associada ao tratamento com as tiopurinas. A sua fisiopatologia ainda não é bem compreendida, no entanto, essa associação tem sido bastante estudada em pacientes que usam essas medicações para o tratamento da doença inflamatória intestinal.^{95,96} Na maioria dos casos, os pacientes não apresentam sintomas, entretanto, os relatos de casos têm reportado alteração de enzimas hepáticas e sinais de hipertensão portal não cirrótica. Tem sido relatada a melhora dos sinais e sintomas, como por exemplo, a redução da pressão portal, normalização da bioquímica hepática e a normalização da plaquetopenia após a suspensão da medicação.⁹⁷ A paciente que apresentou essa complicação foi excluída do estudo, devido a necessidade de troca da AZA por mofetila.^{96,97} Não havia sintomas ou alteração das enzimas hepáticas, sendo o diagnóstico feito no momento da biópsia hepática realizada para controle do tratamento imunossupressor convencional. Essa mesma paciente também não aceitou aumentar a IS pois era obesa e já havia apresentado inúmeros episódios de pitiríase.

Analisando os pacientes que foram incluídos no grupo HCQ, cinco casos que apresentavam atividade histológica leve na biópsia de inclusão (APP2), que não puderam aumentar a IS (plaquetopenia pela AZA; efeitos metabólicos do corticoide: diabetes descompensado, obesidade, acne e infecções bacterianas de repetição, quando foi oferecida a cloroquina como opção terapêutica na tentativa de melhorar a doença); ou tiveram que usar a cloroquina por artrite ou outra doença reumatológica

apresentaram remissão histológica no controle realizado 18 meses após a introdução da cloroquina, sugerindo-nos que, se estabelecido o benefício da HCQ, essa população de pacientes pode ser adequadamente contemplada.

Diante dos casos aqui relatados e de acordo com a revisão da literatura apresentada, os efeitos adversos da HCQ pareceram-nos mais leves do que aqueles reportados com o aumento da dose da terapia convencional. Estudo realizado no ambulatório de doenças autoimunes do HC-FMUSP, que utilizou o difosfato de CQ na manutenção de remissão da HAI, mostrou que os efeitos colaterais relacionados com o uso da CQ foram controlados com o uso de sintomáticos e não afetaram a qualidade de vida dos pacientes.²⁹

Em síntese, embora a análise de não-inferioridade seja neutra, a ausência de diferença entre as proporções de resposta nos sugere que a HCQ possa ser uma alternativa ao aumento da IS, nos pacientes com HAI tratados e que ainda mantêm hepatite de interface com atividade discreta na biópsia hepática de controle, embora sejam necessários estudos confirmatórios. Os efeitos colaterais da HCQ são bem conhecidos e controlados, com maior incidência de efeitos leves que podem ser resolvidos com a suspensão da droga. Embora seja necessária a avaliação da retina antes da prescrição da HCQ, o efeito colateral mais temido, a maculopatia, é menos provável de ocorrer, pois o tempo médio de uso da HCQ será de, no máximo, dois anos. Se bem que os resultados da remissão histológica tenham sido similares em ambos os grupos, a queda dos níveis de IgG foi maior no grupo da HCQ, o que reforça a nossa hipótese de que a HCQ pode, de fato, exercer um papel positivo na indução da remissão da atividade inflamatória leve, nos pacientes com HAI já em vigência de terapia convencional e remissão bioquímica. Esse achado, contudo, pode se dever à característica amostral do estudo e necessita de confirmação.

As expectativas com os resultados desse estudo, são: 1) adicionar evidência do efeito benéfico da cloroquina na HAI; 2) possível inclusão de uma droga segura e não imunossupressora, já utilizada em outras doenças autoimunes, no escasso arsenal do tratamento da HAI; 3) possibilidade de contemplar e oferecer uma opção terapêutica aos pacientes que não desejam aumentar a IS ou já necessitem do uso

da HCQ para outros fins, como por exemplo, para doença reumatológica; 4) realização de novos estudos que possam ajudar a esclarecer o papel da CQ e HCQ tanto na manutenção quanto na indução da remissão histológica da HAI e incentivar a investigação de novas drogas similares ou derivadas da CQ/HCQ que possam elevar as taxas de controle da atividade inflamatória da HAI, com menos efeitos adversos, melhorando assim o prognóstico dessa enfermidade.

6. CONCLUSÃO

6.1 O presente estudo nos sugere que a adição da hidroxicloroquina ao esquema terapêutico em curso na hepatite autoimune pode ser uma alternativa ao aumento da dose da terapia convencional para conduzir à resposta terapêutica completa (remissão bioquímica e histológica).

6.2. Houve maior redução dos níveis de IgG em pacientes com HAI tratados com hidroxicloroquina do que com a terapia imunossupressora convencional, que ainda apresentam atividade periportal leve (APP2, SBH/SBP), entretanto este dado necessita de confirmação, pois não houve diferença em relação aos níveis de gamaglobulinas.

6.3 Os efeitos adversos ocorreram em ambos os grupos, no entanto, no "grupo com aumento da imunossupressão" pareceram mais graves, enquanto no "grupo HCQ" o efeito colateral mais temido, a retinopatia, não ocorreu em nenhum paciente, provavelmente pelo tempo curto de seguimento.

6.4 O subgrupo de pacientes com reatividade para anti-SLA/LP não mostrou maior remissão histológica em relação ao grupo convencional, embora sejam necessários novos estudos que possam confirmar ou refutar essa hipótese.

6.5 A realização de um estudo multicêntrico, com maior número de pacientes, que nos permita a definição de uma menor margem de inferioridade ou ainda um estudo controlado e randomizado com uma dose padrão definida de aumento de IS, pode nos auxiliar a esclarecer essas questões.

7. ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO 1. SISTEMA DE ESCORE REVISADO PARA O DIAGNÓSTICO DE HAI DE ACORDO COM O GRUPO INTERNACIONAL DE HEPATITE AUTO-IMUNE.

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

ANEXO 2. CRITÉRIOS SIMPLIFICADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE HAI

	Parâmetros	Escore
ANA ou AML	1/40	+ 1
ANA ou AML	1/80	+ 2
Anti LKM1	≥ 1/40	+ 2
Anti-SLA	Positivo	+ 2
Imunoglobulina G	> 1 x valor normal	+ 1
	> 1,1 x valor normal	+ 2
Histologia	Compatível	+ 1
	Típica	+ 2
Sorologias virais	Negativa	+ 2
Diagnóstico Definitivo		≥ 7
Diagnóstico Provável		6

ANEXO 3. CLASSIFICAÇÃO DAS HEPATITES CRÔNICAS BASEADA EM CRITÉRIOS DE SEMIQUANTIFICAÇÃO, CONFORME CONSENSO DAS SOCIEDADES BRASILEIRAS DE PATOLOGIA E HEPATOLOGIA

1. alterações estruturais:

0- normal

1- expansão fibrosa de espaço-porta

2- expansão fibrosa portal com septos porta-porta

3- preservação parcial da arquitetura lobular, com septos porta-porta e porta-centro, podendo ser visto esboço de nódulos

4- cirrose

2. infiltrado inflamatório portal (atividade portal):

0- raros linfócitos portais

1- aumento discreto dos linfócitos portais

2- aumento moderado dos linfócitos portais

3- aumento acentuado dos linfócitos portais

4- aumento muito acentuado dos linfócitos portais

3. Atividade periportal:

0- ausência de lesões

1- extravasamento de linfócitos para a interface (*spill over*), não caracterizando a presença de necrose em saca-bocados

2- necrose em saca-bocados discreta

3- necrose em saca-bocados moderada

4- necrose em saca-bocados em extensas áreas de muitos espaços porta

4. Atividade parenquimatosa:

0- hepatócitos normais

1- alterações discretas dos hepatócitos

2- necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfocitocitários em numerosos sítios

3- necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfocitocitário em muitos sítios, associada a áreas limitadas de necrose confluyente

4- necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfocitocitário em numerosos sítios, associada à necrose confluyente extensa/múltipla.

ANEXO 4. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Estudo do uso da Cloroquina na indução da remissão da hepatite autoimune em pacientes que não atingiram a remissão histológica

Pesquisador: Eduardo Luiz Rachid Caçado

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 93014318.4.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.778.739

Apresentação do Projeto:

O projeto apresenta o contexto teórico e de dados quantitativos do tratamento de doença hepática autoimune.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do presente estudo é avaliar as alterações ocasionadas pelo uso da cloroquina durante o tratamento de doença hepática autoimune.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos estão bem documentados no projeto, inclusive com análise estatística da casuística local, sendo considerados manejáveis.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa busca analisar e sistematizar a utilização já amplamente implementada para fins terapêuticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A solicitação de dispensa da aplicação do TCLE baseia-se na premissa de que os casos a serem estudados terão o emprego da cloroquina determinada por critérios clínicos, o que pode ser aceito pela comissão, uma vez que essa droga é de amplo uso em outras situações e seus eventuais efeitos colaterais são bastante conhecidos e controlados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.776.739

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser aprovado pela comissão.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delimitado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1139163.pdf	05/07/2018 10:29:50		Aceito
Declaração de Pesquisadores	PESQUISADOR_EXECUTANTE_APP2.pdf	05/07/2018 10:27:06	Eduardo Luiz Rachid Cançado	Aceito
Orçamento	AUSENCIA_DE_CUSTOS_APP2.pdf	05/07/2018 10:25:21	Eduardo Luiz Rachid Cançado	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_APP2.docx	05/07/2018 10:23:39	Eduardo Luiz Rachid Cançado	Aceito
Folha de Rosto	FR_EDUARDO_LUIZ_RACHID_CAnCA DO_2.pdf	05/07/2018 10:17:26	Eduardo Luiz Rachid Cançado	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA.pdf	18/05/2018 12:25:24	Eduardo Luiz Rachid Cançado	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_tcle.pdf	18/05/2018 12:15:34	Eduardo Luiz Rachid Cançado	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.778.739

SAO PAULO, 20 de Julho de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

APÊNDICE 1. QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO E INCLUSÃO DOS PACIENTES
NO ESTUDO: USO DE CLOROQUINA EM HEPATITE AUTOIMUNE

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

RGHC _____ Sexo: _____ DN: _____ Cor (HCmed) _____

Idade ao dx: _____ Peso: _____ Alt: _____

DIAGNÓSTICO DE HEPATITE AUTOIMUNE:

Tipo1 () Tipo2 () Sem marcador () anti-SLA ()

Histórico: _____

Outras doenças autoimunes (incluindo celíaca) () sim () não

Se sim, qual? _____

Gestação () sim () não

Se _____ sim, _____ houve _____ alguma
complicação? _____

Neoplasia () sim () não

Se sim, qual? _____

Em que dose de tto? _____

Autoanticorpos positivos:

FAN () Titulação/ padrão _____

AML () Titulação/ padrão _____

ALKM1 () Titulação _____

ALC1 () Titulação _____

AAM () Titulação _____

Anti-SLA/LP () Euroimmun () Innova ()

COMPLEMENTARES + TRATAMENTO

Dados iniciais:

AST/ data _____ / _____ / ALT/ data _____ / _____

FA/ data _____ / _____ / GGT/ data _____ / _____

BT/ data _____ / _____ / Alb/ data _____ / _____

IgG/ data _____ / _____ / Yglob/ data _____ / _____

Terapia: _____ / Data introdução: _____

Bx hepática:

Data: _____

Classificação _____

Descrição: _____

SEGUIMENTO:

Anátomo-patológico de controle:

Medicação usada: _____

Data: _____ Classificação SBP _____ Descrição

AST (VR) / ALT (VR): _____ / _____ / data _____

Gama glob _____ data _____ IgG: _____ data _____

A) Se em remissão:

Conduta:

Suspensão do tratamento () Manutenção do tratamento () Monot. Aza ()

Uso de Cloroquina ()

HCQ () Dose _____

DFC () Dose _____

Esquema de uso da cloroquina:

1) Introdução em monoterapia ()

2) Introdução em combinação com IS, com retirada progressiva do esquema em até 6 meses

Considerações:

Data da conduta adotada na remissão: _____ Data término: _____

Em caso de uso de cloroquina:

Houve suspensão precoce (antes do término do período proposto)?

Sim () Não () motivo _____

Houve alguma contraindicação ao uso da cloroquina? Sim () Não ()

Se sim, justificativa: _____

Houve algum efeito colateral? Sim () Não () Se sim: Qual o efeito? Qual a conduta?

Houve recidiva (qualquer que seja a conduta adotada)? sim () não ()

AST(VR)/ ALT (VR): _____ / _____ / data _____

Gama glob _____ data _____ IgG: _____ data _____

Conduta adotada após recidiva:

Reintrodução do esquema convencional () Monoterapia com cloroquina ()

Se monoterapia com cloroquina:

Justificativa: _____

Data início: _____

AST/ALT na introdução da CQ: _____(VR /) Data _____

Remissão bioquímica com esquema convencional ou CQ: sim () não ()

AST(VR)/ ALT (VR): _____ / _____ / data _____

Gama glob _____ data _____ IgG: _____ data _____

Realizou bx hepática de controle após 18m de enzimas normais sim () não()

AST(VR)/ ALT (VR): _____ / _____ / data _____

Gama glob _____ data _____ IgG: _____ data _____

Se sim, data: _____. Medicação: _____

Classificação: _____. Descrição:

B) Se não estava em remissão:

APP _____

Qual a **conduta**:

Aumento da IS () Descrição _____

Manutenção da dose da IS () _____

Uso de Cloroquina ()

Justificativa _____

HCQ () Dose _____

DFC () Dose _____

Data introdução _____ Data término _____

Houve suspensão? Sim () Não () motivo _____

Manteve o tratamento convencional () motivo _____

Evolução:

REFERÊNCIAS

1. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis: Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. agosto de 2002;36(2):479–97.
2. Cançado ELR, Porta G. Autoimmune hepatitis in South America. Em: Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U, organizadores. *Immunology and Liver* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2000 [citado 22 de junho de 2023]. p. 82–92. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-94-011-4000-3_8
3. McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clin Liver Dis*. agosto de 2002;6(3):605–21.
4. McFarlane IG. Definition and Classification of Autoimmune Hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2002;22(4):317–24.
5. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. agosto de 2020;72(2):671–722.
6. Thiele DL. Autoimmune Hepatitis. *Clin Liver Dis*. novembro de 2005;9(4):635–46.
7. Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL, Cancado ELR, Porta G, Goldberg AC, et al. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *J Hepatol*. setembro de 2002;37(3):302–8.
8. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PSC, Sterling RK, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatol Baltim Md*. fevereiro de 2011;53(2):517–26.
9. Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, Ferenci P, Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol*. março de 2006;59(3):246–9.
10. Johnson PJ, McFarlane IG, Convenors, On Behalf of the Panel. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology*. outubro de 1993;18(4):998–1005.
11. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. novembro de 1999;31(5):929–38.
12. Hennes EM, Zeniya M, Czaja Albert J, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. julho de 2008;48(1):169–76.
13. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. novembro de 2008;48(5):1540–8.
14. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cançado ELR, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. outubro de 2004;41(4):677–83.
15. Cancado ELR, Abrantes-Lemos CP, Terrabuio DRB. The importance of autoantibody detection in autoimmune hepatitis. *Front Immunol*. 2015;6:222.

16. Palioura S, Herkel J, Simonović M, Lohse AW, Söll D. Human SepSecS or SLA/LP: selenocysteine formation and autoimmune hepatitis. *Biol Chem.* julho de 2010;391(7):771–6.
17. Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. *J Hepatol.* agosto de 2000;33(2):208–15.
18. Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, Kanzler S, Cancado ELR, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut.* agosto de 2002;51(2):259–64.
19. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatol Baltim Md.* junho de 2010;51(6):2193–213.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* outubro de 2015;63(4):971–1004.
21. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* junho de 1995;22(6):696–9.
22. Sebode M, Hartl J, Vergani D, Lohse AW, International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* janeiro de 2018;38(1):15–22.
23. Gayotto LC da C. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas: projeto do clube de patologia hepática da sociedade brasileira de patologia aprovado pela sociedade brasileira de hepatologia. *GED.* 2000;19(03):137–40.
24. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatol Baltim Md.* fevereiro de 2006;43(2 Suppl 1):S132-144.
25. Czaja AJ, Bianchi FB, Carpenter HA, Krawitt EL, Lohse AW, Manns MP, et al. Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatol Baltim Md.* janeiro de 2005;41(1):207–15.
26. Gleeson D, Heneghan MA, British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* dezembro de 2011;60(12):1611–29.
27. Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* novembro de 2002;22(4):365–78.
28. Terrabuio DRB. 20 anos de hepatite auto-imune no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [Internet] [text]. Universidade de São Paulo; 2008 [citado 24 de junho de 2023]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5147/tde-28052008-142223/>
29. Terrabuio DRB, Carrilho FJ. Estudo randomizado e duplo cego com uso de difosfato de cloroquina para a manutenção de remissão da hepatite autoimune apos a suspensão da imunossupressão [Internet]. 2018 [citado 23 de junho de 2023]. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/002895662>
30. Czaja AJ, Menon KVN, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatol Baltim Md.* abril de 2002;35(4):890–7.
31. van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, van Hoek B, Coenraad MJ, van Erpecum KJ, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol.* janeiro de 2013;58(1):141–7.

32. Bouma G, van Nieuwkerk CM. Treatment Withdrawal in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Basel Switz*. 2015;33 Suppl 2:88–93.
33. Bittencourt PL, Cançado ELR, Couto CA, Levy C, Porta G, Silva AEB, et al. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol*. dezembro de 2015;52 Suppl 1:15–46.
34. Yeo SJ, Liu DX, Kim HS, Park H. Anti-malarial effect of novel chloroquine derivatives as agents for the treatment of malaria. *Malar J*. 17 de fevereiro de 2017;16(1):80.
35. Martinez GP, Zabaleta ME, Di Giulio C, Charris JE, Mijares MR. The Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Immune Regulation and Diseases. *Curr Pharm Des*. 2020;26(35):4467–85.
36. Rodriguez-Caruncho C, Bielsa Marsol I. Antimalarials in dermatology: mechanism of action, indications, and side effects. *Actas Dermosifiliogr*. abril de 2014;105(3):243–52.
37. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. outubro de 2015;23(5):231–69.
38. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: From mechanisms to therapy. *Rev Clin Esp*. outubro de 2016;216(7):372–83.
39. Sirbe C, Simu G, Szabo I, Grama A, Pop TL. Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis-Cellular and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 17 de dezembro de 2021;22(24):13578.
40. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. março de 2020;16(3):155–66.
41. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. janeiro de 2010;69(1):20–8.
42. Wallace DJ. Antimalarials--the "real" advance in lupus. *Lupus*. 2001;10(6):385–7.
43. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA da, Zimmermann AF, et al. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. agosto de 2008;48:196–207.
44. Sanders M. A review of controlled clinical trials examining the effects of antimalarial compounds and gold compounds on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. fevereiro de 2000;27(2):523–9.
45. Mucenic M, Mello ES de, Cançado ELR. Chloroquine for the maintenance of remission of autoimmune hepatitis: results of a pilot study. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(4):249–55.
46. Raquel Benedita Terrabuio D, Augusto Diniz M, Teofilo de Moraes Falcão L, Luiza Vilar Guedes A, Akeme Nakano L, Silva Evangelista A, et al. Chloroquine Is Effective for Maintenance of Remission in Autoimmune Hepatitis: Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *Hepatol Commun*. janeiro de 2019;3(1):116–28.
47. T de Moraes Falcão L, Terrabuio DRB, Diniz MA, da Silva Evangelista A, Souza FG, R Cancado EL. Efficacy and safety of chloroquine plus prednisone for the treatment of autoimmune hepatitis in a randomized trial. *JGH Open Open Access J Gastroenterol Hepatol*. junho de 2020;4(3):371–7.

48. jamovi - open statistical software for the desktop and cloud [Internet]. [citado 4 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.jamovi.org/>
49. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. R Core Team; 2021.
50. Manual de referência da Linguagem Python [Internet]. Python documentation. [citado 4 de julho de 2023]. Disponível em: <https://docs.python.org/3/reference/index.html>
51. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. março de 2016;10(2):177–203.
52. Kim BH, Kim YJ, Jeong SH, Tak WY, Ahn SH, Lee YJ, et al. Clinical features of autoimmune hepatitis and comparison of two diagnostic criteria in Korea: a nationwide, multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. janeiro de 2013;28(1):128–34.
53. Czaja AJ. Performance parameters of the conventional serological markers for autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. fevereiro de 2011;56(2):545–54.
54. Eyraud V, Chazouilleres O, Ballot E, Corpechot C, Poupon R, Johanet C. Significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas: a large French study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. julho de 2009;29(6):857–64.
55. Efe C, Ozaslan E, Wahlin S, Purnak T, Muratori L, Quarneri C, et al. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: a multicentre study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. fevereiro de 2013;33(2):190–6.
56. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol*. 7 de janeiro de 2015;21(1):60–83.
57. 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*. agosto de 2004;99(8):1510–6.
58. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatol Baltim Md*. julho de 2005;42(1):53–62.
59. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(10):1232–40.
60. Muratori P, Carbone M, Stangos G, Perini L, Lalanne C, Ronca V, et al. Clinical and prognostic implications of acute onset of Autoimmune Hepatitis: An Italian multicentre study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. julho de 2018;50(7):698–702.
61. Birn-Rydder R, Jensen MD, Jepsen P, Grønbaek L. Extrahepatic autoimmune diseases in autoimmune hepatitis: Effect on mortality. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. novembro de 2022;42(11):2466–72.
62. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune Hepatitis: Serum Autoantibodies in Clinical Practice. *Clin Rev Allergy Immunol*. outubro de 2022;63(2):124–37.

63. Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C, Sebode M, Kreuels B, Pannicke N, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* março de 2015;62(3):642–6.
64. 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.* maio de 2007;102(5):1005–12.
65. Thiese MS. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Medica.* 2014;24(2):199–210.
66. Elmer J, Kahn J. Implementing evidence-based practice in the neuroscience intensive care unit. *Crit Care Lond Engl.* 21 de fevereiro de 2014;18(2):303.
67. Kaji AH, Lewis RJ. Noninferiority Trials: Is a New Treatment Almost as Effective as Another? *JAMA.* 16 de junho de 2015;313(23):2371–2.
68. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. *N Engl J Med.* 7 de julho de 2016;375(1):65–74.
69. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf.* março de 2017;16(3):411–9.
70. Taylor WRJ, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf.* 2004;27(1):25–61.
71. Marin S, Martin Val A, Bosch Peligero M, Rodríguez-Bernuz C, Pérez-Ricart A, Vilaró Jaques L, et al. Safety of Short-Term Treatments with Oral Chloroquine and Hydroxychloroquine in Patients with and without COVID-19: A Systematic Review. *Pharm Basel Switz.* 21 de maio de 2022;15(5):634.
72. Grabias B, Kumar S. Adverse neuropsychiatric effects of antimalarial drugs. *Expert Opin Drug Saf.* julho de 2016;15(7):903–10.
73. Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T. Neuropsychiatric adverse events of chloroquine: a real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Biosci Trends.* 21 de maio de 2020;14(2):139–43.
74. Hamm BS, Rosenthal LJ. Psychiatric Aspects of Chloroquine and Hydroxychloroquine Treatment in the Wake of Coronavirus Disease-2019: Psychopharmacological Interactions and Neuropsychiatric Sequelae. *Psychosomatics.* 2020;61(6):597–606.
75. Fiehn C, Ness T, Weseloh C, Specker C, Hadjiski D, Detert J, et al. Safety management in treatment with antimalarials in rheumatology. Interdisciplinary recommendations on the basis of a systematic literature review. *Z Rheumatol.* fevereiro de 2021;80(Suppl 1):1–9.
76. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology.* junho de 2016;123(6):1386–94.
77. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* abril de 2015;14(4):358–62.
78. Gerosa M, Meroni PL, Erkan D. Recognition and management of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* janeiro de 2016;28(1):51–9.
79. Khamashta MA, Buchanan NM, Hughes GR. The use of hydroxychloroquine in lupus pregnancy: the British experience. *Lupus.* junho de 1996;5 Suppl 1:S65-66.

80. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* novembro de 2006;54(11):3640–7.
81. Diav-Citrin O, Blyakhman S, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following in utero exposure to hydroxychloroquine: a prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol Elmsford N.* agosto de 2013;39:58–62.
82. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Eur J Intern Med.* julho de 2016;32:7–12.
83. Ponticelli C, Moroni G. Immunosuppression in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* maio de 2015;11(5):549–52.
84. Efe C, Hagström H, Ytting H, Bhanji RA, Müller NF, Wang Q, et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* dezembro de 2017;15(12):1950-1956.e1.
85. Hübener S, Oo YH, Than NN, Hübener P, Weiler-Normann C, Lohse AW, et al. Efficacy of 6-Mercaptopurine as Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis and Azathioprine Intolerance. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* março de 2016;14(3):445–53.
86. Czaja AJ. Late relapse of type 1 autoimmune hepatitis after corticosteroid withdrawal. *Dig Dis Sci.* junho de 2010;55(6):1761–9.
87. Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, McFarlane E, Underwood JCE, Karajeh MA, et al. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol.* julho de 2015;110(7):993–9.
88. Heneghan MA, Al-Chalabi T, McFarlane IG. Cost-effectiveness of pharmacotherapy for autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother.* fevereiro de 2006;7(2):145–56.
89. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* maio de 2006;22(3):234–40.
90. Sharzehi K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* outubro de 2010;24(10):588–92.
91. Inductivo-Yu I, Adams A, Gish RG, Wakil A, Bzowej NH, Frederick RT, et al. Mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis patients not responsive or intolerant to standard immunosuppressive therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* julho de 2007;5(7):799–802.
92. Baven-Pronk AMC, Coenraad MJ, van Buuren HR, de Man RA, van Erpecum KJ, Lamers MMH, et al. The role of mycophenolate mofetil in the management of autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Aliment Pharmacol Ther.* agosto de 2011;34(3):335–43.
93. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol.* dezembro de 2008;103(12):3063–70.
94. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: Prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol.* setembro de 2011;55(3):636–46.

95. Musumba CO. Review article: the association between nodular regenerative hyperplasia, inflammatory bowel disease and thiopurine therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* novembro de 2013;38(9):1025–37.
96. Simsek M, Meijer B, Ramsoekh D, Bouma G, Van Der Wouden EJ, Den Hartog B, et al. Clinical Course of Nodular Regenerative Hyperplasia in Thiopurine Treated Inflammatory Bowel Disease Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* fevereiro de 2019;17(3):568–70.
97. Ferlitsch A, Teml A, Reinisch W, Ulbrich G, Wrba F, Homoncik M, et al. 6-Thioguanine Associated Nodular Regenerative Hyperplasia in Patients With Inflammatory Bowel Disease May Induce Portal Hypertension. *Am J Gastroenterol.* novembro de 2007;102(11):2495–503.