



Hepatite autoimune pediátrica: necessidade do diagnóstico precoce e tratamento oportuno

Pediatric autoimmune hepatitis: need for early diagnosis and rapid treatment

Hepatitis autoimune pediátrica: necesidad de diagnóstico precoz y tratamiento rápido

Isabela Lapena Barreto¹, Bruna Germano Segantim¹, Gabriel Nelson Rolim Remígio², Yasmim Lisette Vieira Machia³, Ana Clara Anzolin Zangalleti⁴, Fernanda Françoso⁵, Enayle Amanda Nascimento Turra⁶, Sabrina Maria Diniz Morais Lage⁷, Karina Bolonese Rosario⁸, Francielle Silva Redivo⁹.

RESUMO

Objetivo: Identificar os parâmetros diagnósticos da hepatite autoimune pediátrica em prol de favorecer a precisão e precocidade do diagnóstico e posterior prognóstico positivo através da utilização de medidas terapêuticas adequadas. **Métodos:** Trata-se de uma Revisão Bibliográfica Integrativa realizada por meio de pesquisas nas bases de dados, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed. Foram encontrados 557 estudos e selecionados, após os critérios de inclusão, 10 estudos para compor. **Resultados:** As apresentações clínicas da HAI não são específicas. Diante desse contexto, os parâmetros diagnósticos são baseados além das características clínicas, o que inclui os métodos bioquímicos, imunológicos e histológicos para a sua confirmação. As medidas terapêuticas são prontamente instituídas após diagnóstico, cuja intenção é reduzir os danos hepáticos progressivos e conta como principais escolhas os corticosteróides associados aos imunossuppressores. **Considerações finais:** A HAI apresenta a necessidade de diagnóstico complementar e introdução medicamentosa que controle os danos hepáticos a fim de evitar repercussões sistêmicas e morbimortalidade infantil.

Palavras-chave: Hepatite autoimune, Doença hepática autoimune, Pediatria, Diagnóstico, Tratamento.

¹ Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Jau - SP.

² Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa - PB.

³ Universidad Nacional de Mar del Plata (UNMDP), Mar del Plata - AR.

⁴ Universidade Anhembí Morumbi (UAM), Piracicaba - SP.

⁵ Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo - SP.

⁶ Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Guarapuava - PR.

⁷ Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO), Ipatinga - MG.

⁸ Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC), Colatina - ES.

⁹ Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente - SP.

ABSTRACT

Objective: To identify the diagnostic parameters of pediatric autoimmune hepatitis in order to favor the accuracy and precocity of the diagnosis and subsequent positive prognosis through the use of appropriate therapeutic measures. **Methods:** This is an Integrative Bibliographic Review carried out through searches in the databases, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (Scielo) and PubMed. 557 studies were found and, after the inclusion criteria, 10 studies were selected to compose. **Results:** The clinical presentations of AIH are not specific. In this context, the diagnostic parameters are based in addition to the clinical characteristics, which include biochemical, immunological and histological methods for their confirmation. Therapeutic measures are promptly instituted after diagnosis, whose intention is to reduce progressive liver damage and the main choices are corticosteroids associated with immunosuppressant's. **Final Considerations:** AIH presents the need for complementary diagnosis and drug introduction to control liver damage in order to avoid systemic repercussions and infant morbidity and mortality.

Keywords: Autoimmune hepatitis, Autoimmune liver Disease, Pediatric, Diagnosis, Treatment.

RESUMEN

Objetivo: Identificar los parámetros diagnósticos de las hepatitis autoinmunes pediátricas para favorecer la precisión y precocidad del diagnóstico y posterior pronóstico positivo mediante el uso de medidas terapéuticas adecuadas. **Métodos:** Se trata de una Revisión Bibliográfica Integrativa realizada a través de búsquedas en las bases de datos Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (Scielo) y PubMed. Fueron encontrados 557 estudios y, después de los criterios de inclusión, fueron seleccionados 10 estudios para componer. **Resultados:** Las presentaciones clínicas de la HAI no son específicas. En este contexto, además de las características clínicas, se basan los parámetros diagnósticos, que incluyen métodos bioquímicos, inmunológicos e histológicos para su confirmación. Las medidas terapéuticas se instauran oportunamente tras el diagnóstico, cuya intención es reducir el daño hepático progresivo y las principales opciones son los corticoides asociados a inmunosupresores. **Consideraciones finales:** La HAI presenta la necesidad de un diagnóstico complementario e introducción de fármacos para el control del daño hepático con el fin de evitar repercusiones sistémicas y morbimortalidad infantil.

Palabras clave: Hepatitis autoinmune, Enfermedad hepática autoinmune, Pediatría, Pronóstico, Terapéutica.

INTRODUÇÃO

A Hepatite Autoimune (HAI) é uma doença hepática inflamatória progressiva responsável por 2 a 5% dos casos de hepatopatia crônica em pacientes pediátricos (RIOS M, et al., 2012). As repercussões da HAI têm um amplo cenário de apresentação clínica em crianças, variando desde hepatite aguda com início insidioso e fadiga gradativa, a icterícia intermitente, anorexia e até perda de peso, condição que dá a possibilidade da suspeita para diferentes diagnósticos diferenciais de origem ou não hepática (BOZZINI AB, et al., 2019).

A patogenia da HAI envolve interações que resultam no fígado intolerante, incluindo os gatilhos ambientais e mecanismos imunológicos irregulares (COVELLI C, et al., 2021). Além disso, pode estar associada a outras patologias autoimunes concomitantes, como o diabetes tipo 1, vitiligo, doença inflamatória intestinal ou artrite idiopática juvenil (MOGAHED E, et al., 2022).

Seu diagnóstico está baseado no aumento dos níveis séricos de transaminase e imunoglobulina G, na presença de autoanticorpos e hepatite de interface na análise da histologia hepática (ROSANOVA MT, et al., 2021). Porém, em alguns casos, ele pode ser dificultado devido a falta de especificidade diante do diagnóstico clínico. Somado a isso, faltam tratamentos específicos e direcionados, e a terapia atual ainda se baseia na imunossupressão não seletiva (SEBODE M, et al., 2018).

O desafio diagnóstico da HAI consiste no conjunto sintomatológicos inespecíficos associados às alterações laboratoriais de danos hepáticos, devendo ser incluída no diagnóstico diferencial de anomalias hepáticas. A descoberta ocasional de aminotransferases séricas elevadas e até sinais de doença hepática crônica podem ser encontrados em pacientes pediátricos. Com isso, a biópsia hepática se tornou uma aliada e pré-requisito para o diagnóstico de HAI em muitas instituições de cuidados pediátricos. A determinação do diagnóstico, principalmente oportuno, é essencial para o estabelecimento do tratamento adequado e precoce, além de graduar a gravidade da doença e distinguir sua apresentação aguda da crônica, cuja finalidade é evitar repercussões no seu desenvolvimento e qualidade de vida (COVELLI C, et al., 2021).

O objetivo do presente estudo consiste em identificar através da análise de produções científicas quais os parâmetros diagnósticos da hepatite autoimune pediátrica em prol de favorecer a precisão e precocidade do diagnóstico e posterior prognóstico positivo através da utilização de medidas terapêuticas adequadas.

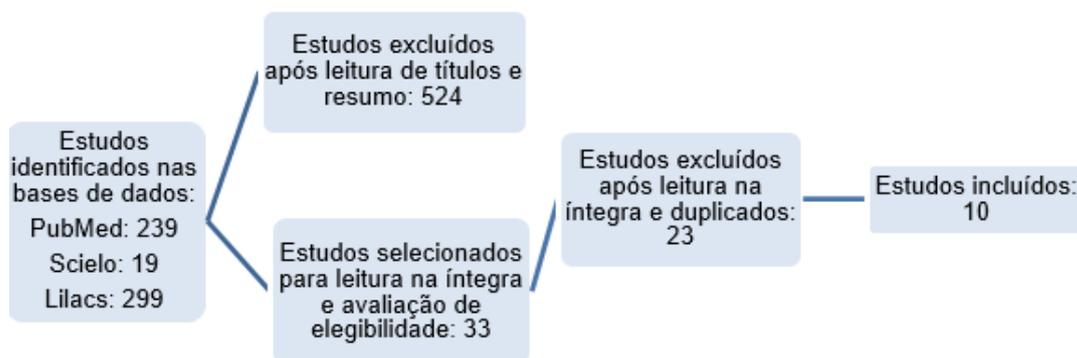
MÉTODOS

O presente estudo se trata de uma Revisão Bibliográfica Integrativa realizada por meio de pesquisas nas bases de dados, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed. Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Hepatitis autoimmune” (hepatite autoimune); “pediatrics” (pediatria); “early diagnosis” (diagnóstico precoce); “therapeutics” (terapêutica) e “prognosis” (prognóstico).

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados no período de 2020 a 2022 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, priorizando estudos clínicos, epidemiológico e sistemáticos.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Desta busca, realizada na data 16 de julho de 2022, em que foram encontrados 557 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção (**Figura 1**).

Figura 1 - Resultado das buscas bibliográficas.



Fonte: Barreto IL, et al., 2022.

RESULTADOS

Após a associação dos descritores utilizados nas bases de dados pesquisadas foram encontrados um total de 557 artigos. Dos quais, 239 pertenciam à base de dados PubMed, 19 artigos ao SciELO, e 299 artigos ao Lilacs. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 20 artigos na base de dados PubMed, 6 artigos na SciELO e 7 artigos na Lilacs, sendo removidos 23 artigos devido a duplicação na seleção dos artigos e leitura na íntegra que constatou não abordagem integral do assunto discutido, totalizando para análise completa 16 artigos, conforme apresentado na **figura 1**. Os resultados foram apresentados no **Quadro 1** e de forma descritiva.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados Hepatite Autoimune em pacientes pediátricos.

Revista	Autores/Ano	Principais achados
Revista Gastroenterologia Peru	HAGHIGHAT M, et al., 2020	Pesquisa original que avaliou apresentações, dados laboratoriais, tratamento e prognóstico de pacientes com HIA e constatou que os achados clínicos mais frequentes são icterícia e hepatomegalia e a taxa de mortalidade foi de 10,5%.
Boletín médico do Hospital Infantil do México	VÉLEZ RP, MIRANDA EA, 2017	Revisão bibliográfica que descreveu a classificação, epidemiologia, etiopatogenia, clínica, diagnóstico, tratamento e prognóstico da hepatite autoimune e ressaltou que terapia deve ser instituída prontamente para evitar a rápida deterioração, promover a remissão da doença e a sobrevivência a longo prazo.
Arquivo Gastroenterologia	FEDRIZZI RS, et al., 2020	Estudo de coorte retrospectivo que avaliou o perfil dos pacientes com HAI e verificou fatores relacionados à resposta ao tratamento. Foi constatado que a população é predominante feminina e a manifestação clínica mais comum é a icterícia. O tratamento é eficaz, embora não existam parâmetros clínicos, histológicos ou sorológicos com os quais seja possível prever a resposta à terapia.
Jornal de Pediatria	BOZZINI AB, et al., 2019	Estudo transversal que avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde em crianças e adolescentes com hepatite autoimune e foi apresentado escores reduzidos nos domínios físico, emocional e escolar em pacientes pediátricos com HAI. Além disso, a dor abdominal e a dose de corticosteroide influenciaram negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde dessas crianças e adolescentes.
Jornal de Pediatria	PORTA G, et al., 2019	Estudo multicêntrico retrospectivo que avaliou a apresentação clínica, achados laboratoriais, perfil histológico, tratamentos e desfechos de crianças e adolescentes com hepatite autoimune e concluiu que a hepatite autoimune-1 foi mais frequente e apresentou maior risco de morte. Os pacientes com HAI tipo 2 apresentaram maiores taxas de remissão da doença com resposta mais precoce ao tratamento.
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	CUARTEROLO ML, et al., 2020	Ensaio clínico prospectivo randomizado que avaliou a indução de remissão e os efeitos adversos de 2 tratamentos iniciais em crianças com HAI, prednisona mais azatioprina versus ciclosporina e constatou que ambos os esquemas de indução terapêutica monitorados de perto levaram à remissão completa, com vantagens únicas de cada um deles.
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition:	MIELI-VERGANI G, et al., 2018	Revisão bibliográfica sistemática que delimitou questões de diagnóstico e manejo especificamente relacionadas à doença hepática autoimune juvenil para fornecer orientação para cenários clínicos complicados, com base nas evidências disponíveis na literatura.
Boletim Médico do Hospital Infantil do México	VÉLEZ RP, 2017, MIRANDA EA, 2017	Revisão bibliográfica que descreve que a hepatite autoimune é uma doença de etiologia desconhecida, eminentemente pediátrica, com acometimento prevalente em mulheres jovens. A terapia deve ser instituída prontamente para evitar a deterioração rápida, promover a remissão da doença e a sobrevivência a longo prazo.
Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología	SUÁREZ D, et al., 2019	Estudo transversal que apresentou as características clínicas e os achados histopatológicos de pacientes pediátricos com HAI diagnosticados constando que os resultados da biópsia hepática são essenciais para a confirmação do diagnóstico de HAI e para avaliar a gravidade do dano hepático devido à grande variabilidade das manifestações clínicas sendo as 3 principais: icterícia, colúria e dor abdominal.
Jornal Português de Gastroenterologia	RIOS M, et al., 2012	Estudo retrospectivo dos casos seguidos num hospital pediátrico nos últimos 19 anos que conheceu as dificuldades de diagnóstico de HAI numa população pediátrica sendo identificado que as maiores dificuldades de diagnóstico foram encontradas nos doentes portadores de colangite esclerosante primária com doença em estágio inicial, pela ausência de alterações imagiológicas no colangiograma e pela evidência de anomalias histológicas inespecíficas.

Fonte: Barreto IL, et al., 2022.

DISCUSSÃO

A HAI é uma doença autoinflamatória do fígado, que apresenta as suas manifestações clínicas na fase pediátrica. Apesar de não possuir sintomas específicos, há uma grande variedade de sintomas descritos em pacientes acometidos, como: icterícia, perda de peso, sangramento, anasarca, hepatomegalia, esplenomegalia, ascite e encefalopatia (AFAA TJ, et al., 2020). Dois tipos de HAI pediátrica podem ser reconhecidos de acordo com a soropositividade para anticorpos anti-músculo liso e/ou antinuclear, denominada HAI-1, ou anticorpos microssomais de rim hepático tipo 1 e/ou anticorpos anticitosol hepático tipo 1, denominada HAI-2. A HAI-1 afeta todas as idades, porém apresenta dois picos significativos: um na infância e/ou adolescência e outro na idade adulta por volta dos 40 anos. Já a HAI -2 acomete principalmente crianças e adultos jovens, sendo uma forma mais rara de manifestação da doença, embora não ausente, em indivíduos mais velhos. Em pediatria, a HAI-1 é responsável por no mínimo dois terços dos casos identificados e geralmente se manifesta durante a adolescência. Já a HAI-2 se apresenta em idade mais jovem, inclusive na infância. As IgG são geralmente elevadas no início em ambos os tipos, embora 15% das crianças com HAI-1 e 25% das com HAI-2 tenham níveis dentro da faixa normal, particularmente quando a doença se apresenta de forma aguda (MIELI-VERGANI G, et al., 2018).

Segundo Suárez D, et tal. (2019), as manifestações clínicas da HAI mais encontradas foram: icterícia, colúria, dor abdominal que pode ser leve até incapacitante, febre, anorexia, diarreia, amenorreia, distensão abdominal, náusea e vômitos, cefaleia e epistaxe. Os sintomas variam muito em cada paciente e estão relacionados à evolução da doença. Três padrões de manifestações clínicas foram descritos. 40% dos casos aparecem semelhantes a hepatite aguda com sintomas inespecíficos, como fadiga, náuseas e vômitos. Em outros 40% dos pacientes, o início é insidioso, com progressão lenta, o que leva a um atraso no diagnóstico. E na pediatria, cerca de 10% dos casos não apresentam icterícia, porém apresentam hipertensão portal, esplenomegalia e hematêmese.

De acordo com Bozzini AB, et al. (2018), que realizou um estudo transversal com 80 pacientes pediátricos com HAI com o objetivo de avaliar a qualidade de vida de tais pacientes através da comparação com pacientes saudáveis, a queixa mais comum (25% dos pacientes) foi de dor abdominal. Sete pacientes apresentaram história de hipertensão portal, e três apresentaram ascite. Além disso, o estudo revelou que alguns pacientes apresentaram “dor emocional”, erroneamente confundida com uma dor de origem somática ou visceral. Com isso, conclui-se que através do autorrelato das crianças envolvidas, que os escores físicos, emocionais, escolares e totais foram significativamente menores nas crianças com HAI do que nas crianças saudáveis, além de constatar-se que a dor abdominal e dose de corticosteróide ministrada para tratamento do quadro influenciam negativamente na qualidade de vida de tais indivíduos.

De acordo com o estudo de Haghighat M, et al. (2020), que avaliou 86 pacientes de 1 a 18 anos tratados e acompanhados com diagnóstico de hepatite autoimune entre o período de 2010 até 2018, destacou-se uma prevalência de pacientes do sexo feminino (57) ao masculino (29). Além disso, foi observada uma série de alterações no exame físico como icterícia (75,6%), hepatomegalia (46,5%), esplenomegalia (32,6%) e encefalopatia (17,4%). No exame laboratorial notou-se um aumento das enzimas hepáticas AST (53 pacientes) e ALT (48 pacientes) e presença de autoanticorpos em 53 pacientes. Tal estudo concluiu que icterícia e hepatomegalia foram os achados mais frequentes e comuns ao quadro da HAI.

A HAI mostra ter uma significativa associação a outras doenças autoimunes extra-hepáticas, sendo mais recorrente em pacientes do sexo feminino (FEDRIZZI RS, et al., 2020). As doenças autoimunes extra-hepáticas mais comuns relatadas incluem: doenças da tireóide; doenças autoimunes da pele; doenças celíacas; doenças inflamatórias intestinais; vitiligo, diabetes mellitus tipo 1, doença mista do tecido conjuntivo, artrite, síndrome de Sjögren, trombocitopenia imune primária, anemia hemolítica, esclerose múltipla, síndrome poliglandular autoimune (AFAA TJ, et al., 2020; VÉLEZ RP, 2017; MIRANDA EA, 2017). Algumas outras doenças também foram relatadas como colangite esclerosante autoimune ou síndrome de sobreposição, colite ulcerativa, lúpus eritematoso sistêmico (AFAA TJ, et al., 2020). Destaca-se ainda a importância do conhecimento básico por parte da população frente às enfermidades hepáticas para possibilitar um reconhecimento oportuno e rastreamento de doenças autoimunes associadas como as extra-hepáticas citadas acima (AFAA TJ, et al., 2020).

Diagnóstico clínico e complementar da HAI

A HAI não apresenta sintomas específicos ou achados patognomônicos que possam auxiliar no seu diagnóstico. Sendo assim, a Organização Internacional de Hepatite Autoimune publicou critérios para auxiliar no seu reconhecimento, com base em escores, nos quais a pontuação obtida pode indicar uma provável ou definitiva HAI. Esses critérios, considerados sensíveis e específicos, combinam características clínicas, bioquímicas, imunológicas e histológicas (MIELI-VERGANI G, et al., 2018).

Segundo Rosanova MT, et al. (2021), os achados laboratoriais têm como principais possibilidades encontrar hipergamaglobulinemia e transaminases elevadas. Habitualmente, apresenta-se um padrão de envolvimento de citólise, e também pode haver padrão de colestase, dado o aumento da bilirrubina direta, fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase. Além disso, a deficiência de IgA e a diminuição das proteínas do complemento C3 e C4 podem ser observadas em alguns casos. Corroborando, para Bozzini AB, et al. (2018), os achados laboratoriais também podem auxiliar a diferenciar a HAI-1 e HAI-2, visto que a presença de albumina, os níveis de gamaglobulina e/ou IgG estão maiores em pacientes que apresentam a HAI-1, além de níveis de C3 estarem baixos em pacientes pediátricos com HAI-2 comparado com aqueles que são diagnosticados com HAI-1.

A positividade de autoanticorpos circulantes serve como um importante instrumento diagnóstico da HAI, assim como para a diferenciação entre HAI-1 e HAI-2. Isso porque, o teste de imunofluorescência indireta consegue detectar autoanticorpos antinucleares (ANA) e/ou anticorpo muscular liso (SMA) que caracterizam a HAI-1, tal como anticorpo microsomal renal hepático (anti-LKM1) e anti citosol hepático tipo 1 (anti-LC-1) que determina a HAI-2. Saliencia-se que, este teste pode reconhecer a presença do anticorpo anti-mitochondrial (AMA), presente em colangite biliar primária, o que geralmente contradiz o diagnóstico de HAI. Todavia, a imunofluorescência não identifica o anti-SLA, que está presente em pacientes de estágios mais graves (MIELI-VERGANI G, et al., 2018). Em um estudo, foi possível encontrar o ANA em os tecidos de roedores com padrão homogêneo, mais especificamente células HEp2 que possuem núcleos proeminentes, porém, devido a sua alta taxa de positividade na população infantil, não é recomendado este procedimento para fins de triagem. Com relação ao SMA, paredes arteriais do rim, fígado e estômago de roedores podem detectá-lo. Ademais, é observado que a coloração brilhante do citoplasma do hepatócito e da porção P3 dos túbulos renais está presente no padrão anti-LKM1 (MIELI-VERGANI G, et al., 2018).

Os achados histopatológicos, através da biópsia hepática, são possíveis identificar os estágios da fibrose e atividade inflamatória, e também coletar dados que auxiliam na verificação se há remissão e ausência de atividade antes do tratamento ser interrompido. Nos casos de HAI, o padrão histológico é a hepatite de interface com presença de infiltrado linfoplasmocitário, bem como a presença de rosetas hepatocitárias. Porém é importante mencionar que tais características não estão presentes em todos os casos (VÉLEZ RP, 2017; MIRANDA EA, 2017; MIELI-VERGANI G, et al., 2018).

De acordo com Fedrizzi RS, et al. (2020), em biópsias hepáticas, devem ser avaliados o grau de fibrose, atividade histológica, presença de rosetas hepatopatas, infiltrados de células plasmáticas e necrose confluyente.

Possibilidades terapêuticas da HAI

A HAI é uma grave causa de doença hepática em crianças, com um perfil singularmente agressivo em pacientes jovens. Para os pacientes que se adaptam bem ao tratamento, o prognóstico é bom, porém é necessário a total adesão à terapia imunossupressora indicada. Pais e adolescentes devem ser orientados sobre as características da doença e de seu perfil de cronicidade, visto que, os pacientes podem, muitas vezes, necessitar de tratamento por um longo período ou até durante sua vida inteira. A interrupção ou a suspensão do tratamento traz consigo um grande risco de recaída e agravamento dos quadros (VÉLEZ RP, 2017; MIRANDA EA, 2017).

O tratamento da HAI consiste em reduzir ou eliminar a inflamação hepática, induzir a remissão, melhorar os sintomas e aumentar a expectativa de vida. Cerca de 80% dos casos respondem positivamente a esta terapia. O tratamento inicial proposto para HAI é uma combinação de prednisona e azatioprina. A predinisona

é usada na dose de 2 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia) que é diminuída em um período de 2 meses, simultaneamente ao declínio das transaminases, para uma dose de manutenção de 2,5 a 5 mg/dia. Entre os primeiros 2 meses de tratamento, os testes de função hepática precisam ser observados semanalmente para possibilitar ajustes de dose frequentes, prevenindo efeitos adversos graves dos esteróides. A azatioprina é inserida apenas na presença de efeitos adversos graves de esteróides, ou se os níveis de transaminases se mantiverem apenas com tratamento com esteróides, com uma dose inicial de 0,5 mg/kg/dia. Em ausência de sinais de toxicidade, a dose é aumentada até um máximo de 2,0 a 2,5 mg/kg/dia, até que se estabeleça um controle bioquímico. Considerando os efeitos adversos mínimos dos corticosteróides em baixas doses, mesmo a um longo período, sugere-se continuar a terapia combinada para preservar a remissão da doença. Uma dose de manutenção de 1-1,5 mg/kg/dia de azatioprina, relacionada a uma dose baixa de esteróides, parece ser uma estratégia de tratamento eficiente e seguro a longo prazo (VÉLEZ RP, 2017; MIRANDA EA, 2017; MIELI-VERGANI G, et al., 2018).

Para ao redor de 10% dos pacientes, a imunossupressão usual é inepta para induzir e manter a remissão da doença ou não é suportada por um longo período, às custas de seus efeitos adversos. Se o paciente não obteve sucesso no tratamento de primeira linha, outras terapias devem ser sugeridas e testadas, sendo importante certificar que os pacientes tenham adesão ao tratamento, especialmente os adolescentes, que são menos habituados a estarem satisfeitos com a terapia. Há mais chance de falha durante a terapia caso apareça cirrose no começo do tratamento (VÉLEZ RP, 2017; MIRANDA EA, 2017).

A budesonida oral com azatioprina pode induzir e manter a remissão em pacientes pediátricos com HAI e pode ser apontada como uma outra possibilidade de terapia à prednisona. Tal fármaco é um esteróide sintético com alto metabolismo de primeira passagem no fígado, com efeitos adversos sistêmicos mínimos em paralelo aos esteróides convencionais, agindo como anti-inflamatório e imunossupressor. Este tratamento tem menos efeitos adversos, entretanto, pode ser menos eficiente do que a prednisona na indução remissão. O mesmo não deve ser utilizado em pacientes com cirrose nos quais a hipertensão portal diminuirá o metabolismo de primeira passagem do fármaco. Em contrapartida aos demais medicamentos, a budesonida deve ser administrada a cada 8 horas em comparação à prednisolona, que pode ser administrada uma vez por dia. O micofenolato tem sido oferecido como uma terapia de segunda linha conveniente para crianças e adolescentes com IRAS que não reagem ao tratamento convencional com esteróides e azatioprina. Apesar de o Micofenolato aparentar ser um agente promissor que é sobretudo válido como terapia de resgate em pacientes problemáticos, o que dificulta seu acesso é o alto custo.

A ciclosporina impede a ativação das células T; sua utilização tem sido analisada em crianças com bons resultados, e pode ser apontada como uma terapia alternativa aos esteróides em pacientes que não alcançam a remissão completa. Um malefício da ciclosporina são seus possíveis efeitos colaterais, como nefrotoxicidade, hipertensão e risco de malignidade. Há evidências que o tacrolimus pode ser benéfico se combinado com esteróides nos casos refratários ao tratamento padrão. O controle dos níveis séricos de tacrolimus é fundamental para prevenir efeitos adversos por sua alta concentração sanguínea, como convulsões e nefrotoxicidade. O rituximab constatou ser efetivo para o tratamento de doenças autoimunes, sinalizando-se também competente em pacientes com HAI. Infliximabe, etanercepte e adalimumabe são agentes anti-TNF- α (anti-fator de necrose tumoral alfa) geralmente utilizados para o tratamento de doenças imunomediadas, como artrite reumatóide, psoríase e doença inflamatória intestinal. Observando o perfil de efeitos adversos parcialmente benignos do ácido ursodesoxicólico, seu uso pode refletir em pacientes com menor atividade da doença na tentativa de induzir a remissão, porém estudos sobre sua aplicabilidade em crianças ainda são limitados. Em pacientes com HAI mais ativa, o ácido ursodesoxicólico pode ajudar a reduzir a dose de imunossupressores, singularmente corticosteróides (VÉLEZ RP, 2017; MIRANDA EA, 2017).

A resposta terapêutica é um dos principais critérios para determinar se o perfil clínico da hepatite é responsável por uma causa imunológica. A remissão da doença é o principal objetivo do tratamento imunossupressor. Regularmente, a resposta terapêutica é superior a 70% em pacientes com HAI-1 e 85% naqueles com HAI-2 (PORTA G, et al., 2019). Não há instruções explícitas sobre o tempo da terapia imunossupressora, mas após 3 anos de remissão bioquímica e na existência de resolução histológica da doença, é viável interromper gradualmente a terapia, mantendo um controle sorológico próximo. É

recomendado evitar a suspensão da terapia no período puberal e nos primeiros 3 anos após o diagnóstico pela alta frequência de recaídas comuns a estas fases. Em pacientes que fazem a terapia a longo prazo com corticosteróides, orienta-se a avaliação inicial e anual da densidade óssea. Terapias complementares, como exercícios regulares e suplementar vitamina D e cálcio (VÉLEZ RP, 2017; MIRANDA EA, 2017).

Como suas características clínicas podem variar, a HAI deve ser considerada em todos os casos de doença hepática na qual etiologias comuns são excluídas para que o tratamento apropriado possa ser introduzido. As futuras terapias de HAI serão efetuadas mediante intervenção molecular atestando os mecanismos de ataque autoimune. Novas propriedades de tratamento estão sob análise, com a finalidade primordial de restaurar a função de células T-reguladoras autólogas e seu uso como forma de imunoterapia. Outra possibilidade de intervenção específica é a utilização de moléculas que dificultam competitivamente a ligação de autoantígenos às células apresentadoras, diminuindo a apresentação de antígenos e a consequente ativação de linfócitos. Estas terapias têm sua aplicação fundamentada no uso de anticorpos monoclonais contra as citocinas envolvidas na gênese da doença hepática (VÉLEZ RP, 2017; MIRANDA EA, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HAI é uma patologia eminentemente da fase pediátrica e com acometimento prevalente no sexo feminino, havendo repercussões no desenvolvimento e qualidade de vida. Os parâmetros diagnósticos são baseados em características clínicas, bioquímicas, imunológicas e histológicas, sendo ideal as medidas complementares devido a inespecificidade de sintomas e gravidade. As medidas terapêuticas devem ser instituídas prontamente para evitar os danos hepáticos progressivos e consequente comprometimento sistêmico, promover a remissão da doença e a sobrevida a longo prazo, sendo que os principais medicamentos de escolha são corticosteroides e imunossuppressores, para a maioria das condições devido o processo fisiopatológico da HAI. Todavia, ainda se faz necessário o desenvolvimento e aprofundamento de pesquisas sobre a hepatite autoimune pediátrica para que manejos precisos sejam aplicados para a possibilidade de diagnóstico precoce e redução das complicações relacionadas ao quadro tardio.

REFERÊNCIAS

1. AFAA TJ, et al. Clinical characteristics of paediatric autoimmune hepatitis at a referral hospital in Sub Saharan Africa. *Plos One*, 2020; 15(12):1-9.
2. BOZZINI AB, et al. Decreased health-related quality of life in children and adolescents with autoimmune hepatitis. *Jornal de Pediatria*, 2019; 95(1): 87-93.
3. COVELLI C, et al. Pathology of autoimmune hepatitis. *Pathologica*, 2021; 113(3): 185.
4. CUARTEROLO ML, et al. Autoimmune Hepatitis in Children: Prednisone Plus Azathioprine Versus Cyclosporine: A Randomized Trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2020; 71(3): 376-380.
5. FEDRIZZI RS, et al. Evaluation of patients with autoimmune hepatitis in a specialized outpatient clinic in southern brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2020; 57(04): 361-365.
6. HAGHIGHAT M, et al. Clinical and laboratory data in pediatric autoimmune hepatitis: study from referral center in Iran. *Revista Gastroenterol Peru*, 2020; 40(2): 149-154
7. MIELI-VERGANI G, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2018; 66(2): 345-360.
8. MOGAHED E, et al. Autoimmune hepatitis in Egyptian children: A single center experience. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022; 36: 20587384211073265.
9. PORTA G, et al. Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes. *Jornal de Pediatria*, 2019; 95(4): 419-427.
10. RIOS M, et al. Doença hepática autoimune na criança e no adolescente - dificuldades no diagnóstico. *Jornal Português de Gastreenterologia*, 2012; 19(5): 229-240.

11. SEBODE M, et al. International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver Int.*, 2018; 38(1): 15-22.
12. SOKOLLIK C, et al. Juvenile autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018; 95: 69-76.
13. SUÁREZ D, et al. Caracterización clínica e histopatológica de niños con hepatitis autoinmune en un centro de referencia de Bogotá, Colombia. *Rev. colomb. gastroenterol*, 2019; 34(4): 364-369.
14. VÉLEZ RP e MIRANDA EA. Hepatitis autoinmune en la edad pediátrica. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 2017; 74(5): 324-333.