

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA

Michele de Lemos Bonotto

**EFICÁCIA DOS IMUNOSSUPRESSORES NÃO CONVENCIONAIS NO
TRATAMENTO DA HEPATITE AUTOIMUNE: Revisão Sistemática e Metanálise**

Porto Alegre, 2017.



Michele de Lemos Bonotto

**EFICÁCIA DOS IMUNOSSUPRESSORES NÃO CONVENCIONAIS NO
TRATAMENTO DA HEPATITE AUTOIMUNE: Revisão Sistemática e Metanálise**

Dissertação submetida ao Programa de Pós Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre. Orientadora: Dra. Cristiane Tovo

Porto Alegre, 2017.



Catálogo da Publicação

Bonotto, Michele de Lemos

Eficácia dos imunossupressores não convencionais no tratamento da Hepatite Autoimune: revisão sistemática e metanálise / Michele de Lemos Bonotto. - 2017.

51 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2017.

Orientador(a): Cristiane Tovo.

1. HEPATITE . 2. IMUNOSSUPRESSORES . 3. AUTOIMUNE. 4. METANÁLISE. I. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a:

Minha avó, minha fiel companheira, a qual me cuidou e cuida incondicionalmente; propiciando minhas conquistas.

Aos meus irmãos, pelo amor e amizade.

Aos meus Pais, pelo suporte incondicional.

A todos que se estiveram ao meu lado nesta jornada.

AGRACEDIMENTOS

Agradeço a Dra. Cristiane, pela orientação, paciência e suporte em todo esse processo. A todos os meus Professores da Residência Médica em Gastroenterologia pelos ensinamentos e pela convivência diária. Vocês são a base de toda uma construção profissional, me propiciaram ser especialista na tão desejada gastroenterologia, especialidade a qual eu escolhi atuar todos os dias da minha vida. Vocês foram e são exemplos.

Aos meus colegas e amigos da Santa Casa de Porto Alegre.

RESUMO

Introdução: A hepatite autoimune (HAI) é uma doença de etiologia multifatorial. O tratamento padrão é a combinação de prednisona e azatioprina. No entanto, entre 10-20% dos pacientes não respondem a este tratamento. **Objetivos:** Avaliar a eficácia dos esquemas imunossupressores não convencionais no tratamento da HAI. **Métodos:** Foi feita uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), Lilacs, Cochrane e Scielo. A estratégia de busca foi composta por termos descritores (MeSH) referentes a hepatite autoimune. Os termos foram cruzados com cada imunossupressor de interesse. Quando tecnicamente possível, os desfechos foram combinados em metanálise. **Resultados:** **No total, foram encontrados 1532 artigos após exclusão de duplicatas. Destes, foram excluídos 1492 pela leitura do título e resumo. Os 40 estudos restantes foram avaliados por leitura integral do texto, sendo excluídos 25 estudos, restando um total de 15 para análise final.** A taxa média de melhora das transaminases foi de 94,3% (IC95% 76,0-99,0) com tacrolimus e prednisona; 78,7% (IC 95% 56,8-91,2) com micofenolato e prednisona; 91,3% (IC95% 53,6-99,0) com ciclosporina e prednisona e 85,5% (IC95% 63,3-95,3) para a budesonida. A melhora histológica foi avaliada com o micofenolato e prednisona, sendo a taxa média 89,6% (IC 95% 67,5-96,7%). A média da necessidade de transplante hepático com o uso de ciclosporina foi de 11,4% (IC95% 4,8–24,6). A taxa de mortalidade média para o esquema micofenolato e prednisona foi estimada em 7,2% (IC95% 3,0–16,1). **Conclusão:** A droga mais estudada na literatura é o micofenolato. O risco de morte com o esquema micofenolato e prednisona estimado foi 7,2%, sendo que 11,4% dos pacientes necessitaram transplante hepático durante o tratamento e 89,6% tiveram remissão histológica. A experiência acumulada na literatura indica uma probabilidade de melhora das transaminases entre 78,7% e 94,3% entre pacientes tratados para hepatite autoimune com esquemas imunossupressores não convencionais. Entretanto, a evidência...

Palavras-Chave: hepatite autoimune, imunossupressores, micofenolato, tacrolimus, budesonida, metotrexate, ciclofosfamida, prednisona.

ABSTRACT

Clinical impact of second line therapy in autoimmune hepatitis:

Systematic review and metanalysis

Introduction: Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic disease of unknown etiology. The current standard treatment is a combination of prednisone plus azathioprine. Therefore, subgroups of patients are unresponsive to this treatment. Numerous agents have all been used for these cases. Moreover, the clinical report is limited. **Aim:** The main aim is to compare clinical outcomes between second line immunosuppressive therapy to hepatitis autoimmune. **Design:** Systematic review and meta-analysis of observational studies. **Methods:** Databases MEDLINE (PubMed), Lilacs, Cochrane and Scielo was searched. The terms used were "Hepatitis, Autoimmune" and Mesh. These terms were crossover with each immunosuppressant of interesting. Meta-analysis were performed when technically feasible. **Results:** In total, 1532 studies were identified after exclusion duplicates, among these 1492 were excluded by reading the title and abstract. Forty studies (40) were evaluated by full text reading and a total of 15 were included to final analysis. The mean of ALT/AST levels decrease was 94.3% (95% CI 76.0 to 99.0) with tacrolimus plus prednisone; 78.7% (95% CI 56.8 to 91.2) for mycophenolate plus prednisone; 91.3% (95% CI 53.6 to 99.0) cyclosporine plus prednisone and 85.5% (95% CI 63.3 to 95.3) for budesonide. Histologic improvement was evaluated for mycophenolate and prednisone with the mean rate of 89.6% (95% CI 67.5 to 96.7%). The mean of liver transplantation indication with cyclosporine was 11.4% (95% CI 4.8 to 24.6). The mortality rates for mycophenolate plus prednisone regimen was estimated at 7.2% (95% CI 3.0 to 16.1). **Conclusion:** The most studied immunosuppressant in the literature is mycophenolate. The risk of death with mycophenolate and prednisone was estimated in 7.2%, 11.4% of patients required liver transplantation during this treatment and 89.6% had histologic remission. The experience accumulated in the literature indicates a likelihood of transaminases improvement between 78.7% and 94.3% among patients treated for autoimmune hepatitis with second line therapy.

Keywords: autoimmune hepatitis, immunosuppressants, micofenolato, tacrolimus,



budesonide, methotrexate, cyclophosphamide and prednisone.

SUMÁRIO

1.REVISÃO DE LITERATURA	10
1.1 FISIOPATOLOGIA	10
1.1.1 Componente genético.....	10
1.1.2 Componente ambiental.....	11
1.1.3 Componente imune.....	12
1.1.4 Os desencadeantes.....	12
1.2 DIAGNOSTICO E CLASSIFICAÇÃO.....	12
1.3 INDICAÇÕES ATUAIS DE TRATAMENTO.....	15
1.4 OBJETIVOS DO TRATAMENTO	17
1.4.1 Objetivos clínicos	17
1.4.2 Objetivos histológicos e/ou laboratoriais.....	17
1.5 O TRATAMENTO CONVENCIONAL.....	18
1.6 TRATAMENTO NÃO CONVENCIONAL.....	21
1.6.1 Micofenolato mofetil (MMF)	21
1.6.2: Ciclosporina (Cya)	21
1.6.3: 6-mercaptopurina.....	22
1.6.4: Tacrolimus (TAC)	22
1.6.5: Budesonida e Deflazacort	22
1.6.6 Ciclofosfamida.....	23
2. JUSTIFICATIVA	24
3. OBJETIVOS.....	25
3.1 OBJETIVO GERAL.....	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
4. ARTIGO.....	29
5. CONCLUSÃO.....	49

1. Revisão de Literatura:

A hepatite autoimune (HAI) caracteriza-se por uma atividade necroinflamatória crônica das células do parênquima hepático.^{1,2} A fisiopatogenia da doença ainda carece de informações precisas.³ No entanto sabe-se que provavelmente está ligada à uma predisposição genética somada a fatores externos, bem como à autoimunidade.⁴ A HAI clássica apresenta-se com a presença de hepatite de interface no exame histológico, hipergamaglobulinemia e presença de autoanticorpos.^{1,2} Esse é o protótipo de apresentação típico dessa patologia. No entanto, essas características clássicas muitas vezes não se apresentam de forma conjunta, o que por sua vez dificulta o diagnóstico de certeza, bem como justifica a relativa escassez de dados epidemiológicos.^{1,2,4}

A epidemiologia da HAI possui uma ampla variabilidade, provavelmente secundária à influência direta da carga genética sobre o desenvolvimento da doença. Populações brancas, por exemplo, do Norte Europeu apresentam maior ocorrência da doença, uma vez que têm alta frequência dos genes HLA-DR3 e HLA-DR4 do complexo maior de histocompatibilidade principal (MCH). Nesse grupo de pacientes, a incidência da HAI chega a 1,9 casos/100.000 pacientes, com uma prevalência de 17 casos/100.000 pacientes por ano. Ainda assim, a ocorrência da HAI é rara e desconhecida, principalmente nas populações de origem asiática.^{2,4,5}

No Brasil, apesar dos poucos estudos realizados, contabiliza aproximadamente 5 a 20% das doenças hepáticas crônicas, contabilizando menos de 5% dos pacientes em lista de transplante hepático. Na América do Norte o perfil epidemiológico é muito semelhante ao panorama brasileiro.⁵

1.1 Fisiopatologia:

A patogênese da HAI ainda é incerta.⁶ A hipótese mais aceita atualmente é complexa e multifatorial, envolvendo componentes genéticos e ambientais, além de vários determinantes de ativação imune, os quais normalmente manifestam-se através da apresentação de autoantígenos.^{2,4,6}

1.1.1 Componente genético:

Sofrem variabilidade conforme a apresentação de autoantígenos e células T

CD4. O MCH é um sistema hereditário de autoantígenos tissulares autossômicos codominantes, representados por um grupo de locus genéticos localizados principalmente no braço curto do cromossoma 6. A região do gene do MCH está estruturalmente e funcionalmente dividida em três regiões⁷:

- MCH da classe I: alelos HLA-A,-B e -C;
- MCH classe II, alelo HLA-D;
- MCH classe III: genes que codificam os componentes do complemento C4A, C4B, C2 e fator B.

As moléculas do MCH classe I e II estão envolvidas no mecanismo de apresentação do antígeno, no seu reconhecimento e resposta imune. O que acontece é que uma variabilidade acentuada do HLA classe II pode favorecer o surgimento da HAI. Assim, certos alelos no locus HLA predispõem ao desenvolvimento da doença. Na população Norte-Europeia e Norte-Americana, os alelos susceptíveis são o DRB1, DRB1 *0301 E DRB1 *0401. No Brasil, o HLA-DRB3*01 e HLA-DRB1*1301 são ligados à doença.^{4,6,7}

Esses diferentes alelos susceptíveis entre distintos grupos étnicos é o que reforça tal hipótese. Por outro lado, para a manifestação clínica da doença o componente genético não é exclusivo, e necessita ser ativado por fatores externos, conhecidos como “gatilhos” ambientais. Esses incluem uma gama de diferentes desencadeantes, incluindo os agentes infecciosos, medicamentos e toxinas.^{2,6,8} A seguir entraremos em detalhes de cada um deles.

1.1.2 Componente ambiental:

É bem estabelecido que existem agentes “gatilhos” na HAI, no entanto são de difícil diagnóstico, sendo assim, muitas vezes acabam não sendo identificados especificamente. Parte disso deve-se ao fato de que a exposição pode ter sido muito anterior ao início das manifestações clínicas da doença, ou seja, o tempo entre a exposição e o desenvolvimento da doença pode ser muito longo, chegando a anos ou até mesmo décadas.⁴ Apesar disso, não devemos desanimar ou deixar de tentar identificar o agente, principalmente por que a retirada desse estímulo pode levar à resolução imediata do quadro, sendo definitivo no tratamento de alguns casos.^{4,8}

1.1.3 Componente imune:

O termo conhecido como mimetismo molecular refere-se a semelhança estrutural entre um patógeno e a estrutura do elemento em questão no corpo humano. A semelhança poderia ser expressa como o compartilhamento de sequências de aminoácidos ou uma estrutura conformacional semelhante entre um patógeno e um auto antígeno. Desta forma, os autoanticorpos produzem proteínas próprias, quebra de tolerância e desenvolvimento da chamada autoimunidade.^{6,7}

Para que essa cascata imune seja desencadeada, o fator denominado comumente como “gatilho” deve apresentar-se a esse sistema. Sabe-se que neste caso os desencadeantes são compostos por fatores externos ao hospedeiro, dos quais podemos citar alguns medicamentos, drogas herbais, vírus, bactérias e algumas vacinas.^{1,8}

1.1.4 Os desencadeantes:

Entre os medicamentos que podem induzir o desenvolvimento de um quadro de HAI podemos citar: minociclina, diclofenaco, infliximab, propiltiouracil, risperidona, doxiciclina, atorvastatina, nitrofurantoína, metildopa, isoniazida, fenitoína e hidralazina, metilfenidato, rifampicina, pirazinamida, indometacina, ezetimibe, dentre outros.^{9,10}

Atenção especial deve ser dada aos agentes biológicos, uma vez que existem relatos de casos na literatura de hepatite autoimune secundária a esses agentes. Além dos medicamentos, estão correlacionados com HAI os produtos herbais, tais como, *efedr -Ma Huang*, *Syo-saiko-to (Xiao-chai-hu-tang)*, *black cohosh* e melatonina.^{6,10}

A associação entre HAI e hepatites virais A, B e C tem sido reportada. Outros vírus envolvidos incluem herpes vírus 6, Epstein-Baar vírus e citomegalovírus.^{1,6}

1.2 Diagnóstico e Classificação:

A HAI é uma doença de apresentação clínica muito variável. Uma parcela dos pacientes poderá permanecer assintomática por período de tempo indeterminado.¹¹ Aproximadamente 30% abrirão um quadro de início súbito, podendo evoluir para insuficiência hepática aguda.¹² No entanto, a grande maioria desenvolve manifestações clínicas de forma insidiosa, o que explica o percentual que apresenta-

se com cirrose estabelecida.¹³ A fadiga, embora inespecífica, é o sintoma mais comum, chegando a acometer até 85% dos pacientes. Icterícia tem uma frequência de apresentação de 77%, dependendo do estágio da doença. Em mulheres, a amenorreia é um achado frequente^{6,13}.

Ao exame físico, o achado mais comum é o de hepatomegalia (78%). Esplenomegalia podem ocorrer na presença (56%) ou na ausência (36%) de cirrose. A HAI pode ser associada à hepatite pelo vírus C, porém alguns pacientes podem ter HAI com anti-HCV falso-positivo. Nos casos de hepatite crônica pelo vírus C, em 89% os títulos de auto anticorpos para o antimusculo liso (AML) e anticorpos antinucleares (FAN) são inferiores a 1:80, raramente ultrapassando a 1:320. Por outro lado, a soropositividade dos dois auto-anticorpos é rara.^{14,15}

O diagnóstico firmado de HAI deve ser avaliado criteriosamente, considerando-se a apresentação clínica do paciente, as alterações bioquímicas, histológicas, bem como a resposta ao tratamento. Ainda, é necessário excluir as causas virais, tóxicas e metabólicas.²

Ainda, fortalecem o diagnóstico o aumento da gamaglobulina, alteração de aminotransferases maior que fosfatase alcalina, presença de FAN, AML, ANTI-LKM em altos títulos, ausência de antimitocôndria (anti-MT) e histologia compatível, ou seja, hepatite de interface, sem lesões biliares, granulomas ou alterações sugestivas de outras patologias.^{1,2}

Uma vez que não existe uma ferramenta específica padrão-ouro no diagnóstico, em 1993, o painel internacional de HAI criou um escore diagnóstico e em 1999 houve uma revisão de tais critérios.¹⁶ Esse escore, na maioria dos casos é suficiente para definir HAI provável, definitiva ou ainda descartar a hipótese diagnóstica (Tabela 1 e 2).¹⁶

A HAI apresenta-se em duas categorias definidas. O tipo I ou clássica, que é o mais frequente, correspondendo a cerca de 80% dos casos de HAI, predominante no sexo feminino e atingindo uma faixa etária bimodal, com o primeiro pico dos 10 aos 20 anos de idade e o segundo dos 45 aos 70 anos.¹⁷ Os anticorpos característicos deste tipo é o AML e ou FAN. A HAI tipo II é a forma de apresentação mais comum nas crianças, entre os 2 e 14 anos, também com uma frequência maior no sexo feminino.¹⁸ O anticorpo anti-microsomal fígado/rim tipo 1 (anti-LKM 1) é o mais específico, embora nem sempre presente.¹⁹ Ainda, foi proposto um terceiro tipo, HAI

tipo III, que acometia a mesma faixa etária do tipo I. Esse tipo está em desuso, uma vez que seu anticorpo característico, anti-SLA é encontrado na HAI tipo I e tipo II.^{4,6}

Em qualquer um dos tipos e em qualquer fase da doença pode ocorrer a associação com outras doenças imunológicas, tais como tireoidite autoimune, doença de Graves, retocolite ulcerativa ou artrite reumatóide.⁶

Os autoanticorpos também são uma ferramenta útil no diagnóstico, uma vez que selam a presença de autoimunidade. Alguns deles apresentam alta especificidade para certas doenças autoimunes. O AML é um anticorpo contra filamentos de actina que apresenta alta especificidade na HAI do tipo I. Caracteristicamente está ausente na HAI tipo II, a qual tem sua marca no Anti-LKM.¹⁹ O anti-MT, típico da cirrose biliar primária pode ocorrer em até 5% dos casos de HAI, mesmo sem alterações biliares, pode desaparecer no curso da doença ou persistir por anos. O anticorpo anti-LC1 (anti cytosol hepático tipo I) correlaciona-se com a severidade da HAI tipo II. O p-ANCA (anti citoplasma de neutrófilos perinuclear) está presente em até 90%, portanto é útil na avaliação dos pacientes que não tem positividade para outros anticorpos.^{2,13}

Os critérios diagnósticos originais foram estabelecidos pelo International Autoimmune Hepatitis Group em 1993 sob a forma de um sistema de escore, os quais foram revisados em 1999¹⁶, e definidos conforme a Tabela 1:

Tabela 1: Escore diagnóstico revisado conforme o Grupo Internacional de Hepatite Autoimune¹⁶

CATEGORIA	VARIÁVEL	ESCORE
Sexo	Feminino	+2
FA/TGO (ou TGP)	> 3,0	- 2
	< 1,5	+2
Gamaglobulina	> 2,0	+3
	1,5 – 2,0*	+2
	1,0 – 1,5*	+1
Titulação do FAN, Anti-músculo liso ou Anti-LKM	> 1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	< 1:40	0

Anti-mitocôndria	positivo	- 4
Marcadores Virais	positivo	- 3
	negativo	+3
Uso de medicamentos	sim	+3
	não	- 4
Alcool	< 25g	+2
	> 60g	- 2
HLA	DR3 ou DR4	+1
Doença imune associada	Tireoidite, Colite Ulcerativa, Outras	+2
Outros auto-anticorpos	Anti-SLA, anti-actina, Anti-LC1, pANCA	+2
Histologia	Hepatite de interface	+3
	Infiltrado Plasmocitário	+1
	Rosetas	+1
	Nenhum dos acima	- 5
	Alterações Biliares	- 3
	Outras alterações	- 3
Resposta ao tratamento	Completa	+2
	Parcial	+3
Escore Pré-tratamento	Definitivo	> 15
	Provável	10-15
Escore Pós-tratamento	Definitivo	> 17
	Provável	12-17

Anti-LC1, anticorpo anti citosol hepático tipo 1; anti-LKM, anticorpo anti-microsossomal fígado-rim; anti Anti-SLA, anticorpo antígeno solúvel hepático; FA/TGP: relação entre fosfatase alcalina e aspartato aminotransferase ou alanino aminotransferase; FAN, fator antinuclear; HLA, antígeno leucocitário humano; p-ANCA, anticorpo anti citoplasma de neutrófilos perinuclear. Modificado de Alvarez, et al.¹⁶

1.3 Indicações atuais de tratamento:

O tratamento da HAI é medicamentoso, no entanto, nem sempre está indicado, tendo-se em vista que em alguns casos os riscos superam os benefícios.²⁰ Pacientes assintomáticos ou com sintomas leves, com alterações laboratoriais discretas, tem uma sobrevida maior que 80% no período de 10 anos. Portanto, nesses casos não é imperativo que se institua um tratamento medicamentoso.^{2,22} Por outro lado, a literatura ainda carece de dados a cerca do prognóstico desses pacientes, o que sugere que cada caso deve ser individualizado.^{1,2} Atualmente, as indicações para tratamento são divididas em absolutas e relativas. A tabela abaixo mostra as indicações de tratamento conforme a *American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)*²:

Tabela 2: Indicações de tratamento na HAI

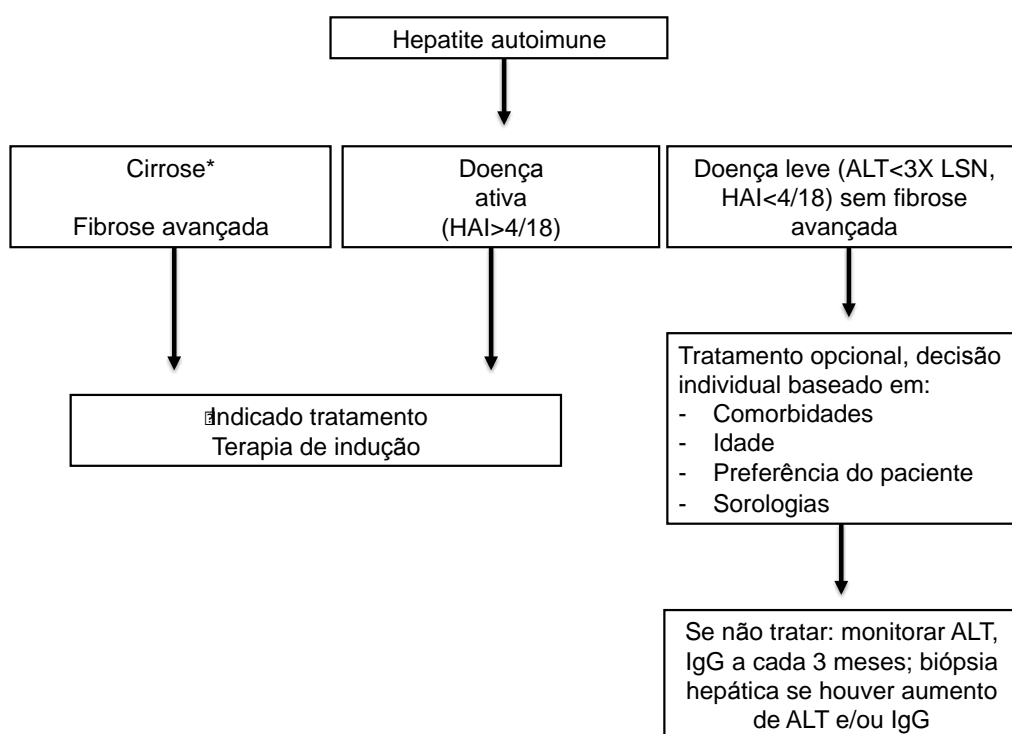
Indicações Absolutas	Incertas	Não indicado
AST maior que 10x limite superior da normalidade (LSN)	Artralgia, fadiga ou qualquer sintoma não incapacitante	Assintomático sem alteração significativa de AST ou gama- globulina
AST maior que 5x LSN associado a gama-globulina maior que 2x LSN	AST ou gama-globulina menor que os critérios absolutos	Cirrose inativa ou inflamação portal leve
Sintomas incapacitantes e evidências de atividade inflamatória	Hepatite de interface	
Necrose em ponte ou multiacinar na histologia hepática	Osteopenia, hipertensão (HAS), Diabetes mellitus (DM) ou citopenias	

* AST, aspartato amino transferase; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; LSN, limite superior da normalidade.

Adaptado de Manns, et al.²

Por outro lado, a *European association for the study of liver* (EASL) divide as indicações de tratamento conforme a atividade da doença, conforme a Figura abaixo:

Figura 1: Algoritmo terapêutico recomendado pela EASL¹



Adaptado de Chazouillères et al.¹

*Tratamento provavelmente não está indicado em cirrose descompensada a menos que tenha um escore inflamatório alto na biópsia.

1.4 Objetivos do tratamento:

Os objetivos do tratamento podem ser divididos em duas categorias.

1.4.1 Objetivos clínicos:

O aumento da expectativa de vida e a melhora da qualidade de vida estão entre os principais. Os pacientes tratados com sucesso devem apresentar pelo menos remissão parcial dos sintomas, contribuindo assim para uma melhora da qualidade de vida geral. Além disso, a mortalidade dos pacientes com doença ativa não tratados chega a cerca de 60% em 6 meses. Os pacientes sintomáticos poderão ter uma redução na produtividade e consequente aumento nos custos de saúde.^{1,2}

1.4.2 Objetivos histológicos e/ou laboratoriais:

A diminuição da atividade inflamatória à biópsia hepática e a normalização dos

níveis das aminotransferases são os parâmetros almejados ao se iniciar a terapia medicamentosa.^{2,22} Os achados de necrose em ponte ou multiacinar na avaliação histológica inicial tem importância prognóstica. Se pacientes com essas características à biópsia não forem tratados evoluirão para cirrose em 80% dos casos, com mortalidade de 45% em 5 anos. A prevenção de recaídas é o alvo após o controle da doença.²³

Remissão é definida por normalização dos níveis de gamaglobulina e aminotransferases em paciente assintomático. A remissão da atividade da doença demonstrada na biópsia hepática, com no máximo infiltrado portal leve e sem hepatite de interface é o desfecho final.²⁴ A melhora histológica em geral é precedida pela melhora clínica e bioquímica. Por isso, recomenda-se que após dois anos de tratamento com resposta terapêutica, seja avaliada a histologia, e então, considerada possibilidade de suspensão do tratamento.^{2,25} No entanto, essa decisão deve ser individualizada e preferencialmente discutida em centros de alta qualidade. Ainda, o paciente deve estar ciente dos riscos e benefícios para a tomada de decisão conjunta.² Até 20% dos pacientes irão apresentar recidiva da doença, caracterizada principalmente por aumento de ALT duas vezes acima do limite superior da normalidade, gama-globulina e ainda recrudescência dos sintomas. Os pacientes com cirrose podem apresentar encefalopatia e/ou ascite. A piora histológica também deve ser considerada.^{23,25} Se o tratamento for interrompido em vigência de atividade histológica a probabilidade de recidiva ultrapassa a linha dos 80%. Após a segunda recaída, a chance de resposta sustentada sem tratamento imunossupressor é muito baixa, portanto o ideal é que esses pacientes mantenham um tratamento contínuo.²

Dhaliwal HK et al. avaliaram os achados histológicos em 120 pacientes após 6 meses de remissão bioquímica. Cinquenta e cinco pacientes (46%) persistiam com atividade histológica. No seguimento esses pacientes mantiveram-se em média com aminotransferases discretamente maiores que o grupo com remissão histológica, sendo a ALT 24 vs. 18 IU/l ($p=0.003$) e AST 27 vs. 23 IU/l ($p=0.03$). Na análise multivariada, a atividade histológica persistente foi associada com aumento em todas as causas de morte e indicação para transplante hepático.²⁶

1.5 O tratamento convencional:

A maioria dos pacientes entra em remissão da doença com o uso de corticoide,

sendo esse considerado a base do tratamento inicial.²⁷ Na década de 70, dois estudos controlados, mostraram que o tratamento com corticoides aumenta a sobrevida, reduz os sintomas, normaliza as aminotransferases, a gamaglobulina, as bilirrubinas, aumenta a albumina sérica e diminui a atividade inflamatória na biópsia hepática.^{2,20}. A associação com azatioprina torna-se o padrão ouro uma vez que existe alta chance de resposta e permite a redução da dose da prednisona, prevenindo seus efeitos colaterais. A AASLD² recomenda esquema inicial com prednisona em alta dose, conforme a Tabela 3. Se associada à azatioprina essas doses devem ser reduzidas pela metade, conforme a Tabela 4.

Tabela 3: Doses de prednisona sugeridas no tratamento inicial da hepatite autoimune

SEMANA	DOSE DE PREDNISONA
Semana 1	60mg
Semana 2	40mg
Semana 3	30mg
Semana 4	30mg
Manutenção	20mg ou menos

Modificado de Manns et al.²

Tabela 4: Terapia Combinada no tratamento inicial da HAI

SEMANA	DOSE DE PREDNISONA (mg/dia)	DOSE DE AZATIOPRINA (USA) (mg/dia)	DOSE DE AZATIOPRINA (UE) (mg/Kg/dia)
Semana 1	60mg	50	1-2
Semana 2	40mg	50	1-2
Semana 3	30mg	50	1-2
Semana 4	30mg	50	1-2
Manutenção	20mg ou menos	50	1-2

USA, Estados Unidos da América; UE, União Europeia

Modificado de Manns et al.²

A EASL também propõe esquema muito semelhante com prednisona em altas doses nas primeiras semanas, porém sugere início de azatioprina em doses menores e redução um pouco mais gradual da prednisona no seguimento.

Em alguns casos deve-se dar preferência para o uso isolado de prednisona, como nas citopenias, deficiência de metiltransferase, gestação, malignidade e estimativa de uso menor do que 6 meses.² Enquanto que nos pacientes com osteoporose, diabetes mellitus, acne, hipertensão, labilidade emocional, obesidade ou status pó-menopausa a associação com azatioprina torna-se mais adequada.¹ Nos pacientes com cirrose a prednisolona é uma alternativa pela não necessidade de metabolização hepática. Ainda, é importante ressaltar que a indicação de tratamento baseia-se no grau de atividade inflamatória na biópsia hepática, independente do grau de disfunção hepatocelular. Sendo assim pacientes sem atividade à biópsia e com alteração das provas de função hepática não terão resposta a terapia imunossupressora.²⁷

A chance de resposta com a combinação prednisona e azatioprina varia entre 80-90%, ou seja, uma significativa parcela dos pacientes irá apresentar falha terapêutica em algum momento da doença. Um segundo grupo de pacientes a serem considerados é aquele com resposta incompleta, ou seja, que apresentam melhora clínica, bioquímica e histológica, contudo sem resposta completa após 3 anos de tratamento contínuo.² Os pacientes com ausência de resposta ou com resposta incompleta são aqui denominados “refratários”. Ainda, um terceiro grupo terá toxicidade à essas drogas e/ou efeitos colaterais que não permitem a continuidade do tratamento. Esse grupo é denominado “intolerante”.

A toxicidade por medicamento é mais comumente associada à prednisona, com seus efeitos colaterais bem conhecidos, tais como acne, hirsutismo, osteoporose, obesidade, diabetes mellitus, hipopotassemia, fraqueza muscular, insônia, alteração do humor entre outros.²⁸ A azatioprina também tem uma série de efeitos adversos, tais como o aumento na sensibilidade a infecções virais, fúngicas e bacterianas, incluindo infecções graves e atípicas, como varicela, herpes zoster e por outros agentes infecciosos. Há aumento no risco de neoplasias benignas e malignas, incluindo linfomas não-Hodking, câncer de pele (melanoma e não-melanoma), sarcomas (Kaposi e não-Kaposi), câncer de colo do útero in situ, leucemia mielóide aguda e mielodisplasia. A depressão da função da medula óssea é muito comum,

apresentando-se como leucopenia e/ou trombocitopenia.^{20,2}

Essa parcela de pacientes intolerantes ou “refratários” necessita de tratamentos alternativos, considerados os imunossuppressores não convencionais. Atualmente, a literatura ainda carece de dados sobre essas drogas, não estando claro qual a melhor alternativa.¹

1.6 Tratamento não convencional:

Os imunossuppressores não convencionais são aqui denominados como qualquer tratamento imunossupressor testado em estudos clínicos ou séries de casos no tratamento da HAI, que não prednisona e/ou azatioprina.

1.6.1 Micofenolato mofetil (MMF):

O MMF é uma prodroga do ácido micofenólico. Após a sua metabolização é rapidamente convertido em ácido micofenólico, o qual é um potente, seletivo, não competitivo e reversível inibidor da enzima desidrogenase inosinomonofosfato.²⁹ Essa enzima é responsável pela síntese de purinas que fazem parte do DNA de linfócitos. O ácido micofenólico causa então um efeito citostático principalmente sobre os linfócitos T e B, sendo esse o seu principal efeito imunossupressor^{30,31}. Por atuar como inibidor da síntese de purinas é um forte imunossupressor, reduz a proliferação e diferenciação linfocitária, a adesão de linfócitos ao endotélio, o recrutamento de outras células inflamatórias e a síntese de interleucinas (IL) 1 e IL-2. Além disso, possui poucos efeitos colaterais.³² O MMF tem sido utilizado no seguimento após transplante cardíaco, hepático e renal sem mostrar hepatotoxicidade.^{32,33} Os efeitos adversos mais comuns são os hematológicos e gastrointestinais. A leucopenia é um dos mais comuns, ocorrendo em cerca de 20-35% dos casos. Fibrose pulmonar e neoplasias malignas são raras.^{29,30,32}

1.6.2 Ciclosporina (Cya):

Inibidor de calcineurina, isolada do fungo *Tolypocladium inflatum*, habitante do solo. Atua como imunomodulador específico com ação na inibição de linfócitos T. A ciclosporina liga-se a ciclofilina, inibindo a calcineurina, que normalmente remove um grupo fosfato do fator nuclear das células T ativadas (NF-AT). Este movimento promove normalmente a desfosforilação do NF-AT ao núcleo, onde estimula a

expressão dos genes para outras citocinas estimuladoras de IL-2. A inibição da expressão das citocinas evita uma resposta imune. O fármaco foi introduzido em 1977, como imunossupressor altamente seletivo. Inibe acentuadamente e de modo seletivo a proliferação de linfócitos T mantendo a imunidade humoral. Não promove depressão da medula óssea. Os principais efeitos colaterais são a disfunção renal, hipertensão arterial e malignidade.³⁴

1.6.3: 6-mercaptopurina:

Metabólito ativo da azatioprina, com atividade e toxicidade diferente. É considerado um antimetabólito análogo da purina. A sua estrutura básica é constituída por uma purina (composta por um anel pirimidina fundido a um anel imidazólico) ligada a um átomo de enxofre. Este fármaco foi desenvolvido nos anos de 1950 e passou a ser considerado o agente mais potente no combate à leucemia. Por ser um análogo da purina, a 6-mercaptopurina possui grande semelhança com as bases nitrogenadas adenina e guanina, unidades estruturais que compõem o DNA e o RNA. Devido a esta semelhança, ela altera a síntese e a função dos ácidos nucleicos (DNA e RNA), levando à morte celular. A função imunossupressora é considerada um efeito colateral da droga, secundário à redução da proliferação celular.^{26,35,36}

1.6.4: Tacrolimus (TAC):

O tacrolimus é um antibiótico macrolídeo que se liga a proteína ligadora de FK 12kD, formando um complexo inibidor da calcineurina. Através desse processo inibe a função das células T e produção de citocinas. O processo é semelhante à ação da ciclosporina e possui efeitos colaterais similares, tais como hipertensão, nefrotoxicidade e aumento da susceptibilidade às infecções. A chance de neoplasia maligna é muito baixa, mas existente.^{37,38,39}

1.6.5: Budesonida e Deflazacort:

A budesonida e o deflazacort são corticosteroides. A budesonida é classificada como de 2ª geração, pois tem grande potência e alta depuração na primeira passagem hepática. Possui pouca disponibilidade sistêmica e os seus metabólitos não possuem atividade glicocorticoide.^{4,6}

Ainda são necessários estudos controlados sobre o real papel desse agente na

hepatite autoimune.² O deflazacort é um derivado oxazolínico da predisolona.⁴¹ Dentre os corticosteroides é o que tem menos efeitos colaterais. Ambas as drogas têm atividade anti-inflamatória e imunossupressora comum aos corticoesteróides, composta por inibição da expressão do MHC-II, inibição da síntese de citocinas e produção de IL-2. Como consequência obtêm-se a redução da proliferação de Linfócitos T e supressão das células natural killers. Os corticóides limitam o recrutamento celular local diante de atividade inflamatória.^{4,42,43,44}

1.6.6 Ciclofosfamida:

É um agente citotóxico resultante da alquilação de vários produtos celulares. Seu mecanismo de ação leva à imunossupressão secundária à depleção de tecidos linfóides, supressão da função imunocelular tanto das células B quanto T e diminuição da produção de anticorpos. A ciclofosfamida pode levar a neoplasias malignas, principalmente as mieloproliferativas e linfoproliferativas. O risco aumenta com a duração do uso e com a dose administrada. Outras complicações incluem cistite hemorrágica e câncer de bexiga. É importante frisar que altera o sistema reprodutor feminino e pode levar a infertilidade masculina⁴.

2. Justificativa

O tratamento padrão atual da HAI é a combinação da azatioprina com prednisona, uma vez que a combinação controla a doença em cerca de 80% dos casos. No entanto, entre 10 a 20% dos pacientes não desenvolvem remissão completa e ainda outros apresentam contra-indicações ao uso do tratamento padrão, sendo definidos como refratários ou intolerantes ao tratamento convencional. Na tentativa de tratar esse grupo de pacientes, existem vários outros imunossupressores. No entanto, à luz do presente conhecimento, não existem estudos que comprovem qual a melhor abordagem entre esses diferentes imunossupressores.

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral:

Avaliar a eficácia dos fármacos imunossupressores utilizados na segunda linha terapêutica da hepatite autoimune através de uma revisão sistemática da literatura com metanálise.

3.2 Objetivos específicos:

- Identificar os imunossupressores relatados na literatura para tratamento de segunda linha da hepatite autoimune
- Identificar estudos comparativos diretos entre diferentes regimes imunossupressores de segunda linha
- Na ausência de estudos comparativos diretos, identificar estudos observacionais que relatem desfechos dos esquemas imunossupressores usados em segunda linha.
- Avaliar a frequência dos seguintes desfechos: taxa de remissão, mortalidade e necessidade de transplante hepático.
- Avaliar criticamente a qualidade metodológica dos trabalhos

Referências Bibliográficas

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis European Association for the Study of the Liver *Journal of Hepatology* 2015;63:971-1004.
2. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51:2193-213.
3. Czaja AJ, Bianchi FB, Carpenter HA, Krawitt EL, Lohse AW, Manns MP, McFarlane IG, Mieli-Vergani G, Toda G, Vergani D, Vierling J, Zeniya M. Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2005;41:207-15.
4. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. In: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt Bf et al. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. 9th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2014;271-76.
5. Czaja AJ, Souto E, Bittencourt PL, Cancado ELR, Porta G, Goldberg AC, et al. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *J Hepatol*. 2002;37:302-8.
6. Sherlock S & Dooley J. Chronic hepatitis. In: Scherlock S & Dooley J. 12th ed. Diseases of the liver and biliary system Blackwell Science Ltd, Oxford, 2011; 452-75.
7. Walport, M. J. Complement. First of two parts *N Engl J Med* 2001;344:1058-66
8. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006;354: 54–66.
9. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: a diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol* 2014;6:160–168.
10. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51:2040–2048.
11. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2015;19:57-79.
12. Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, Muratori P, Muratori L, Lenzi M, et al. type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the 'acute' type. *QJM* 2004;97:407–412.
13. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171–182.
14. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis – Current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:887–913.
15. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, D. et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193–2213.
16. Alvarez et al. Berg PA, Bianchi FB et al. International Autoimmune Hepatitis Group* Report:

Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-938.

17. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis - Update 2015. *J Hepatol* 2015;62:S1–S186.

18. Teufel, A., P. R. Galle, et al. "Update on autoimmune hepatitis." *World J Gastroenterol* 2009;15:1035-1041.

19. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O. et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology*. 1987;7:1333–1339.

20. Strassburg, C. P. and M. P. Manns "Treatment of autoimmune hepatitis." *Semin Liver Dis* 2009 29:273-285.

21. Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. In: Drawitt EL, Wiesner RS, Nishioka M. *Gastroenterology* 2000;119:1312-1316

22. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60: 1611–1629.

23. Roberts Sk, Theneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 110:848-57.

24. Baggenstoss AH, Soloway RD, Summerskill WH, Elveback LR, Schoenfield LJ. Chronic active liver disease. The range of histological lesions, their response to treatment and evaluation. *Hum Pathol* 1972; 3:183-198.

25. Cooksley WGE, Bradbear RA, Robinson W, Harrison M, Halliday JW, Powell LW, et al. The prognosis of chronic active hepatitis without cirrhosis in relation to bridging necrosis. *Hepatology* 1986;6:345-348.

26. Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK et al. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2015 May 26. doi: 10.1038/ajg.2015.139

27. Roberts Sk, Theneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 848-57.

28. Cotler SJ; Jakate S, Jensen DM, et al. Resolution of cirrhosis in autoimmune hepatitis with corticosteroidtherapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32:428–30. 19.

29. 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-naive patients. *J Hepatol*. 2011;55:636–46.

30. K Sharzehi, MA Huang, IR Schreiber, KA Brown. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010;24:88-592.

31. Villarroel, M.C., Hidalgo, M., Jimeno, A Mycophenolate mofetil: An update

Drugs Today (Barc). 2009;45:52132.

32. Oo YH & Neuberger J. et al. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Liver Intern* 25, 2005;25:687-691.

33. Richardson, P.D.; James, P.D.; Ryder, S.D. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J. Hepatol.* 2000, 33,371–375.

34. Gary J. Nabel A transformed view of cyclosporine *Nature*, 1999 397, 471-472.

35. Lennard, L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43:329–339.

36. Hindorf, U., Jahed, K., Bergquist, A. et al, Characterisation and utility of thiopurine methyltransferase and thiopurine metabolite measurements in autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2010;52:106–111.

37. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:805–809.

38. Larsen, F.S., Vainer, B., Eefsen, M. et al, Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3232–3236.

39. Tannous MM, Cheng J, Muniyappa K, et al. Use of tacrolimus in the treatment of autoimmune hepatitis: a single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:405–407.

40. Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Alim Pharm Ther* 1994;8:585-90.

41. Rebollo Bernardez J, et al. Deflazacort for long-term maintenance of remission in type I autoimmune hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:630–638.

42. Wiegang J, Schuler A, Kanzler S, et al. et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Intern* 2005 25:927–934

43. Czaja AJ. Nonstandard drugs and feasible new interventions for autoimmune hepatitis: part I. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012;11:337-50.

44. Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:585–590.

4. ARTIGO

Artigo elaborado de acordo com as normas da revista Liver International

Eficácia dos Imunossupressores Não Convencionais no Tratamento da Hepatite Autoimune: Revisão Sistemática e Metanálise

Título Resumido: Imunossupressores Não Convencionais no Tratamento da Hepatite Autoimune

Michele de Lemos Bonotto¹, Cristiane Valle Tovo², Ane Micheli Costabeber³, Angelo Alves de Mattos⁴, André Luis Ferreira Azeredo-da-Silva⁵

¹ Médica Gastroenterologista, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

² Professora Adjunta-Doutora do Departamento de Clínica Médica: Gastroenterologia e do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da UFCSPA.

³ Médica Gastroenterologista, Mestre em Medicina: Hepatologia pela UFCSPA.

⁴ Professor Titular-Doutor do Departamento de Clínica Médica: Gastroenterologia e do Programa de Pós Graduação em Medicina: Hepatologia pela UFCSPA.

⁵ Médico Doutor em Epidemiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Dados para correspondência: Michele de Lemos Bonotto

Rua Doutor Poty Medeiros, 110/503 CEP 90570030. Porto Alegre / RS.

Telefone: (+55) 51-81418522

Email: mime.b@icloud.com

RESUMO

Introdução: A hepatite autoimune (HAI) é uma doença de etiologia multifatorial. O tratamento padrão é a combinação de prednisona e azatioprina. No entanto, entre 10-20% dos pacientes não respondem a este tratamento. **Objetivos:** Avaliar a eficácia dos esquemas imunossupressores não convencionais no tratamento da HAI. **Métodos:** Foi feita uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), Lilacs, Cochrane e Scielo. A estratégia de busca foi composta por termos descritores (MeSH) referentes a hepatite autoimune. Os termos foram cruzados com cada imunossupressor de interesse. Quando tecnicamente possível, os desfechos foram combinados em metanálise. **Resultados:** **No total, foram encontrados 1532 artigos após exclusão de duplicatas. Destes, foram excluídos 1492 pela leitura do título e resumo. Os 40 estudos restantes foram avaliados por leitura integral do texto, sendo excluídos 25 estudos, restando um total de 15 para análise final.** A taxa média de melhora das transaminases foi de 94,3% (IC95% 76,0-99,0) com tacrolimus e prednisona; 78,7% (IC 95% 56,8-91,2) com micofenolato e prednisona; 91,3% (IC95% 53,6-99,0) com ciclosporina e prednisona e 85,5% (IC95% 63,3-95,3) para a budesonida. A melhora histológica foi avaliada com o micofenolato e prednisona, sendo a taxa média 89,6% (IC 95% 67,5-96,7%). A média da necessidade de transplante hepático com o uso de ciclosporina foi de 11,4% (IC95% 4,8–24,6). A taxa de mortalidade média para o esquema micofenolato e prednisona foi estimada em 7,2% (IC95% 3,0–16,1). **Conclusão:** A droga mais estudada na literatura é o micofenolato. O risco de morte com o esquema micofenolato e prednisona estimado foi 7,2%, sendo que 11,4% dos pacientes necessitaram transplante hepático durante o tratamento e 89,6% tiveram remissão histológica. A experiência acumulada na literatura indica uma probabilidade de melhora das transaminases entre 78,7% e 94,3% entre pacientes tratados para hepatite autoimune com esquemas imunossupressores não convencionais.

Palavras-Chave: hepatite autoimune, imunossupressores, micofenolato, tacrolimus, budesonida, metotrexate, ciclofosfamida, prednisona.

ABSTRACT

Clinical impact of second line therapy in autoimmune hepatitis:

Systematic review and metanalysis

Introduction: Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic disease of unknown etiology. The current standard treatment is a combination of prednisone plus azathioprine. Therefore, subgroups of patients are unresponsive to this treatment. Numerous agents have all been used for these cases. Moreover, the clinical report is limited. **Aim:** The main aim is to compare clinical outcomes between second line immunosuppressive therapy to hepatitis autoimmune. **Design:** Systematic review and meta-analysis of observational studies. **Methods:** Databases MEDLINE (PubMed), Lilacs, Cochrane and Scielo was searched. The terms used were "Hepatitis, Autoimmune" and Mesh. These terms were crossover with each immunosuppressant of interesting. Meta-analysis were performed when technically feasible. **Results:** In total, 1532 studies were identified after exclusion duplicates, among these 1492 were excluded by reading the title and abstract. Forty studies (40) were evaluated by full text reading and a total of 15 were included to final analysis. The mean of ALT/AST levels decrease was 94.3% (95% CI 76.0 to 99.0) with tacrolimus plus prednisone; 78.7% (95% CI 56.8 to 91.2) for mycophenolate plus prednisone; 91.3% (95% CI 53.6 to 99.0) cyclosporine plus prednisone and 85.5% (95% CI 63.3 to 95.3) for budesonide. Histologic improvement was evaluated for mycophenolate and prednisone with the mean rate of 89.6% (95% CI 67.5 to 96.7%). The mean of liver transplantation indication with cyclosporine was 11.4% (95% CI 4.8 to 24.6). The mortality rates for mycophenolate plus prednisone regimen was estimated at 7.2% (95% CI 3.0 to 16.1). **Conclusion:** The most studied immunosuppressant in the literature is mycophenolate. The risk of death with mycophenolate and prednisone was estimated in 7.2%, 11.4% of patients required liver transplantation during this treatment and 89.6% had histologic remission. The experience accumulated in the literature indicates a likelihood of transaminases improvement between 78.7% and 94.3% among patients treated for autoimmune hepatitis with second line therapy. However....

Keywords: autoimmune hepatitis, immunosuppressants, micofenolato, tacrolimus,

budesonide, methotrexate, cyclophosphamide and prednisone.

Introdução

A hepatite autoimune é uma doença crônica de etiologia multifatorial, caracterizada por hipergamaglobulinemia, presença de autoanticorpos específicos e principalmente por hepatite de interface entre outros achados histológicos. A mortalidade a curto prazo entre pacientes com doença grave excede os 30%.¹ O espectro clínico da HAI é heterogêneo, variando desde um quadro assintomático até insuficiência hepática severa. Atualmente, existem vários escores no intuito de facilitar o diagnóstico.² O tratamento padrão atual é a combinação da azatioprina com prednisona, que controla a doença em cerca de 80% dos casos.⁴ No entanto, entre 10 a 20% dos pacientes não apresentarão remissão completa, além daqueles que terão contraindicações ao uso de um ou outro medicamento. Esses grupos são definidos como refratários ou intolerantes ao tratamento convencional. Na tentativa de tratar esse grupo de pacientes, são utilizados diversos esquemas imunossupressores alternativos. Entretanto, ainda não há uma definição clara de qual a melhor abordagem a ser empregada nessa situação clínica. O objetivo do presente estudo é avaliar a eficácia dos fármacos imunossupressores utilizados na segunda linha terapêutica da hepatite autoimune através de uma revisão sistemática da literatura com metanálise.

Métodos

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca sistemática na literatura para identificar ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, comparativos ou não, relatando a frequência de remissão de hepatite autoimune e outros desfechos de interesse entre pacientes que não toleraram ou que sofreram falha à terapêutica com azatioprina e prednisona. As buscas foram realizadas nas bases de dados Pubmed, MEDLINE, Lilacs, Cochrane e Scielo. Foram utilizadas combinações abrangentes de termos descritores (MeSH ou DecS) e palavras-texto simples utilizando-se como base o termo "Hepatitis, Autoimmune". Os termos foram cruzados com estratégias de busca para cada imunossupressor de interesse, incluindo "Ciclosporina"[MeSH], "Tacrolimus"[MeSH], "Budesonide"[MeSH], "Azathioprine" [MeSH], "Prednisone"[MeSH], "Methotrexate"[MeSH], "Cyclophosphamide"[MeSH] e "micofenolato mofetil" [MeSH]. A estratégia de busca completa encontra-se no

material suplementar, anexo 1.

Crítérios de elegibilidade dos estudos

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que avaliaram a eficácia dos agentes imunossupressores não-imunobiológicos na hepatite autoimune. A limitação a essa classe de imunossupressores foi definida após uma busca preliminar na literatura, a qual demonstrou que a maioria dos estudos e relatos de caso eram relacionados à indução de hepatite autoimune e não ao seu uso terapêutico. Além disso, trata-se de uma classe específica de medicamentos, para as quais não faria sentido o agrupamento metanalítico dos desfechos com os imunossupressores convencionais.

Foram admitidos estudos que incluíram pacientes adultos com hepatite autoimune e que receberam tratamento imunossupressor que não a combinação convencional de azatioprina e prednisona. Os critérios de exclusão foram: estudos que não relatavam os desfechos de interesse, estudos que envolviam a faixa etária pediátrica, *overlap*, hepatite viral concomitante e subgrupo de transplantados. Não foram utilizados filtros para delineamentos específicos. Não houve restrição de data ou de idioma

Seleção dos estudos e extração de dados

A seleção dos artigos para os critérios de elegibilidade pré-definidos foi realizada em duas etapas. A primeira etapa consistiu na triagem através da leitura do título e resumo utilizando-se o programa EndNote versão X7. Essa etapa foi realizada por dois revisores independentes (MLB e ACB). A segunda etapa consistiu na avaliação do texto integral dos estudos selecionados e também foi realizada em duplicidade e de forma independente (MLB e ALFAS). Após a busca inicial, as séries de casos com um número de pacientes menor do que 5 foram excluídas. A extração de dados foi feita de forma sistematizada através de planilhas no Microsoft Excel também por dois pesquisadores de forma independente (MLB e ALFAS).

Desfechos de interesse

As informações extraídas incluíram: ano de publicação, país, delineamento do estudo, características dos pacientes como número total da amostra, sexo, idade, tempo de seguimento médio e máximo, critérios de inclusão, esquema

imunossupressor, presença de outras hepatites, uso de corticosteroides para os grupos intervenção e controle; número de mortes, necessidade de transplante hepático, número de pacientes com remissão histológica, melhora das aminotransferases e gamaglobulinas.

Análise estatística

Ensaio clínico randomizado e estudos observacionais comparativos que relatavam os desfechos de interesse foram submetidos a metanálise de riscos relativos, utilizando-se o inverso da variância para ponderação dos estudos (o peso dos estudos).

Estudos transversais e estudos de coorte sem grupo controle foram submetidos a metanálise de braço único para se obter uma estimativa global da frequência de eventos no conjunto dos estudos que avaliaram a mesma questão de pesquisa. A frequência média dos desfechos avaliados foi calculada utilizando-se o método do inverso da variância para ponderação.

Para a realização de uma metanálise são necessários dois ou mais estudos com delineamentos semelhantes, que respondam a uma mesma pergunta de pesquisa e que tenham avaliado pelo menos um desfecho em comum. Por essa razão, foi possível realizar metanálise dos seguintes desfechos melhora das transaminases para os esquemas tacrolimus mais prednisona, micofenolato mais prednisona, ciclosporina mais prednisona e budesonida, remissão histológica, necessidade de transplante e mortalidade com o esquema micofenolato mais prednisona. A maioria dos estudos utilizou a prednisona como coadjuvante no tratamento, portanto para que os desfechos metanalíticos fossem entre estudos equiparados, foram incluídos apenas estudos com o esquema prednisona mais imunossupressor de interesse, excetuando-se os estudos com a budesonida, tendo em vista ser um corticoesteroide.

Resultados

A estratégia de busca inicial nas bases de dados encontrou 1.532 estudos após a exclusão de 12 duplicatas. Através da leitura dos títulos e resumos foram excluídos 1.492 artigos. Os 40 estudos restantes foram avaliados em seu texto integral, sendo 25 excluídos por motivos vários (Figura 1).

Dentre os 15 estudos incluídos na análise final havia um ensaio clínico

randomizado² e 14 estudos observacionais, sendo 4 estudos prospectivos^{3,4,5,6, 8} retrospectivos^{7,8,9,10,11,12,13,14} e 2 séries de casos^{15,16}.

Entre as drogas usadas no tratamento da hepatite autoimune, o micofenolato mofetil foi o mais utilizado em 8 estudos^{6,7,9,10,11,12,14,16}.

As características principais dos estudos estão mostradas na Tabela 1 e os desfechos na Tabela 2.

O número total de pacientes entre os estudos avaliados foi 283. A média de idade foi 52 anos (30 a 63 anos). As proporção de média de mulheres/homens foi 3:1. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi 22 (3 a 46) meses. A redução das transaminases ocorreu em 239 entre os 283 pacientes avaliados, variando entre 33 e 100% nos estudos. A melhora da gamaglobulina foi analisada em apenas 4 dos estudos, sendo que nesses o percentual de melhora foi de 50 a 100%. Remissão histológica foi analisada em quatro estudos, sendo que 48 obtiveram essa remissão entre 52 pacientes (92,3%). Apenas 6 pacientes (3,7%) necessitaram transplante hepático de um total de 176 estudados.

O critério para definição de remissão foi diferente entre os estudos. A remissão no estudo de Chatur et al.¹⁰ foi baseada na normalização das aminotransferases, sendo considerado resposta completa a normalização sustentada destas enzimas, com taxa de remissão de 62,5%. O estudo de Hennes et al.¹² considerou remissão quando a TGP mantinha-se menor do que duas vezes o limite superior da normalidade, com taxa de remissão de 38,8%. O estudo de Zachou et al.⁶ considerou resposta completa quando as aminotransferases e a gama-globulina retornavam aos valores normais associado ao desaparecimento de sintomas e histologia hepática mostrando mínima ou nenhuma inflamação. A taxa de remissão conforme este estudo foi de 59,3%.

Entre os estudos que avaliaram as taxas de remissão com a budesonida, o estudo Wiegang et al.⁴ considerou remissão completa a queda das aminotransferases para níveis duas vezes menores que a normalidade com taxa de remissão de 58%, enquanto que o estudo de Zandieh et al.¹³ definiu como resposta completa a normalização sustentada das aminotransferases com taxas de remissão de 77,7%. Tendo em vista a disparidade entre os critérios de remissão entre os estudos, a melhora das transaminases e a remissão histológica foram analisadas através de metanálises tecnicamente possíveis. A fim de homogeneizar os desfechos, foram

incluídos na metanálise os estudos que avaliaram esquemas terapêuticos com imunossuppressores de segunda linha + prednisona. A melhora das transaminases com os esquemas tacrolimus + prednisona, micofenolato + prednisona, ciclosporina, prednisona e budesonida está representada na Figura 2. A remissão histológica foi passível de metanálise com o esquema micofenolato + prednisona, conforme a Figura 3.

A taxa de transplante hepático para a ciclosporina foi de 20%, com apenas 1 evento em uma amostra de 5 pacientes na série de casos relatada por Fernandes et al.¹⁵ A média metanalítica para necessidade de transplante hepático durante o tratamento com micofenolato foi 11,4% (Figura 4). A necessidade de transplante hepático não foi relatada nos estudos que avaliaram a budesonida.

O estudo de Chatur et al.¹⁰ foi o único que avaliou dois imunossuppressores não-convencionais associados. Os pacientes foram divididos em três grupos. O primeiro grupo usou micofenolato associado a tacrolimus, o segundo grupo recebeu tacrolimus isolado e o terceiro micofenolato isolado. Todos os grupos foram incluídos na análise do estudo. Entre os três estudos que avaliaram o tacrolimus^{5,8,10}, o estudo de Van Thiel et al.⁵ não relatou o número de mortes no seguimento, impossibilitando a realização de metanálise para mortalidade, enquanto que os estudos de Aquel et al.⁸ e Chatur et al.¹⁰ não observaram mortes. Entre os dois estudos que avaliaram a budesonida^{4,13} um deles não observou mortes e outro não relatou o número de eventos para a mortalidade, impedindo a realização da análise metanalítica.

Com relação ao desfecho mortalidade, foi possível realizar metanálise para o esquema micofenolato prednisona, mostrada na Figura 5. Foram avaliados dois estudos^{6,10} os quais tiveram taxas de mortalidade de 9% e 6,7% respectivamente, sendo a média de 7,0% com IC95% de 1,0 a 13,0. Na avaliação da mortalidade associada a ciclosporina foram identificados 2 estudos, Nasser et al.² e Fernandes et al.¹⁵, que encontraram resultados discrepantes com frequência de mortes de 20% e 2,0% respectivamente. A principal diferença entre eles foi que o estudo de Nasser et al.² não utilizou corticoide no esquema de tratamento.

A comparação indireta entre essas metanálises permite levantar a hipótese de que a taxa de mortalidade por micofenolato poderia ser menor do que com a ciclosporina. No entanto, esse tipo de comparação entre metanálises de braço único não permite o estabelecimento de conclusões definitivas, sendo essa

observação realizada em caráter de hipótese de pesquisa a ser investigada em estudos futuros.

Discussão

Embora a hepatite autoimune seja uma doença descrita há décadas, ainda há uma escassez de estudos controlados comparativos diretos entre as terapias de segunda linha, sejam elas randomizadas ou não. O estudo do tema ainda é muito limitado, sendo a escolha entre essas drogas baseada em relato de casos ou opinião de especialistas, ou seja, com baixa qualidade de evidência.

O guideline da American Association of Study Liver Disease² sugere que a falência ao tratamento deva ser tratada inicialmente com altas doses de prednisona antes de se considerar outras terapias, como tacrolimus, ciclosporina ou micofenolato. Ainda, na falência ao tratamento, cita que o uso de micofenolato ou ciclosporina têm sido empírico e o micofenolato parece ser o agente mais promissor, baseado na opinião de especialistas.

Da mesma forma, a European Association for the Study of the Liver¹⁷, ressalta em seu último guideline que as drogas de segunda linha, as quais incluem o micofenolato, a ciclosporina e o tacrolimus, têm sido usadas com sucesso, porém não há nenhum estudo randomizado controlado. A escolha entre essas drogas muitas vezes é uma extrapolação do uso em pacientes transplantados. Portanto, essa é a primeira metanálise que compara as drogas de segunda linha no tratamento da hepatite autoimune.

Na revisão da literatura foram encontrados essencialmente estudos observacionais não comparativos (estudos de braço único, ou seja, não comparativos que permitam relatar a frequência de eventos). Além disso, a baixa qualidade metodológica dos estudos é evidente, sendo a maioria deles de difícil compreensão, uma vez que são heterogêneos no relato do desfecho remissão, não utilizam a realização de biópsia hepática na avaliação da resposta terapêutica, muito provavelmente porque apresentam limitações no tempo de seguimento, bem como na qualidade da avaliação. Um outro fator limitante nos estudos é a heterogeneidade clínica e metodológica, sendo que nas metanálises de braço único em que houve alta heterogeneidade não foi possível a estimativa do efeito sumário, não podendo ser considerada representativa da frequência média do desfecho entre os estudos,

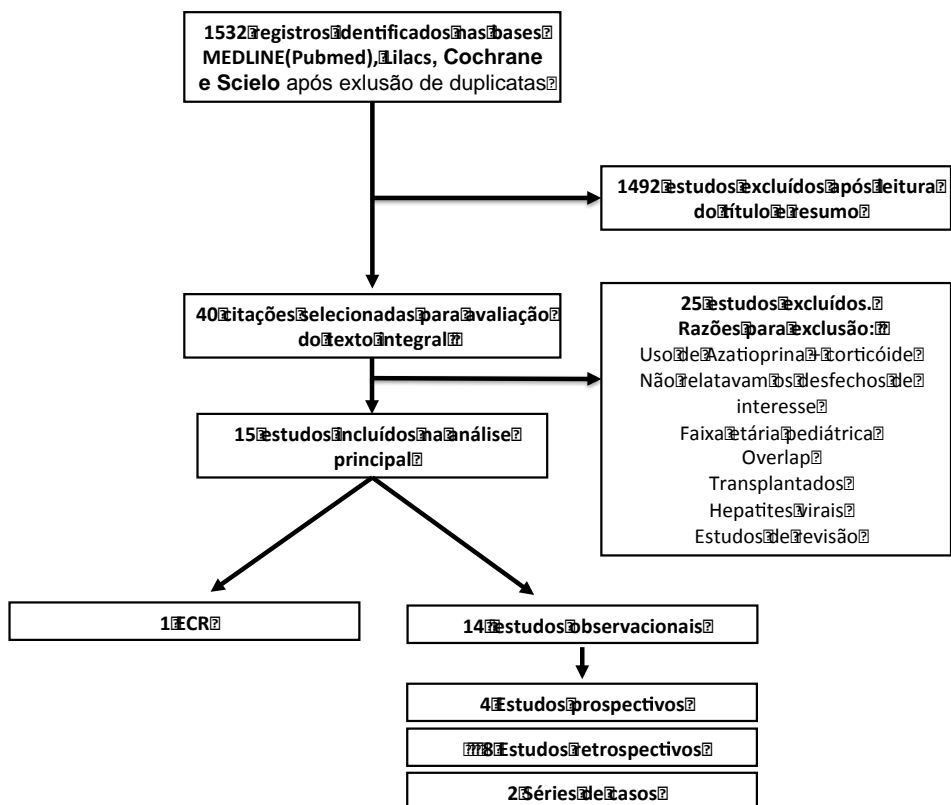
devendo esses estudos serem considerados individualmente. A taxa de remissão da HAI, por exemplo, carece de critérios homogêneos na maioria dos estudos, o que limita a avaliação desse desfecho. A maioria dos estudos não fez o seguimento a longo prazo e não avaliou a taxa de remissão histológica.

Nos casos de estudos com heterogeneidade baixa é possível aceitar a estimativa metanalítica como uma estimativa da frequência do evento entre os diferentes estudos encontrados na literatura.

Esses resultados permitem levantar a hipótese de um desempenho semelhante entre as diferentes drogas.

Em conclusão, entre todos os imunossupressores não convencionais pesquisados, o fármaco mais estudado na literatura é o micofenolato. Ainda existe a necessidade da realização de estudos de comparação direta para os esquemas de segunda linha no tratamento da hepatite autoimune.

Figura 1: Fluxograma da seleção de estudos



Estudo	Ano	País	Desenho do Estudo	Tratamento	Pacientes (n)	Mulheres (%)	Seguimento médio (meses)
Van Thiel	1995	EUA	coorte prospectiva	TAC + Pred	21	81	12
Fernandes	1998	EUA	série de casos	CyA + Pred	5	80	36
Richardson	1999	UK	coorte retrospectiva	MMF + Pred	7	NR	46
Malekzadeh	2001	Irã	coorte prospectiva	CyA + Pred	19	63	6
Aqel	2004	EUA	coorte retrospectiva	TAC + Pred	11	91	16
Devlin	2004	CA	série de casos	MMF + Pred	5	80	18
Chatur	2005	CA	coorte retrospectiva	TAC + CyA	2	81,25	26
				TAC	3	81,25	26
				MMF + Pred	11	81,25	26
Czaja	2005	EUA	coorte retrospectiva	MMF + Pred	8	75	19
Wiegand	2005	Alemanha/Holanda	coorte prospectiva	BUD	12	67	3
Inductivo	2007	EUA	coorte retrospectiva	MMF + Pred	15	73	41
Hennes	2008	Alemanha	coorte retrospectiva	MMF + Pred	36	86	16
Zandieh	2008	CA	coorte retrospectiva	BUD	9	100	6
Sharzehi	2010	CA	coorte retrospectiva	MMF + Pred	21	81	42
Zachou	2011	Grécia	coorte prospectivo	MMF + Pred	59	70	28
Nasseri	2013	Irã	ECR	CyA	39	87	12

Tabela 1: Características do estudos selecionados na revisão sistemática.

BUD, budesonida; CA, Canadá; CyA, ciclosporina; ECR; ensaio clínico randomizado; EUA, Estados Unidos da América; MMF, micofenolato mofetil; NR, não relatado; TAC, tacrolimus; UK, Reino Unido.

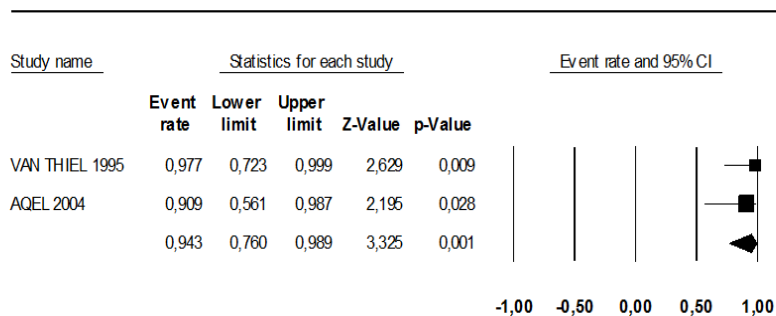
Tabela 2: Frequência dos desfechos avaliados nos estudos.

Estudo	Pacientes (n)	Tratamento	Melhora das Aminotransferases n(%)	Melhora da Gama-globulina n(%)	Remissão Histológica n(%)	Transplante Hepático n(%)	Mortes n(%)
Van thiel	21	TAC + Pred	21(100)	NR	NR	NR	NR
Fernandes	5	CyA + Pred	4(80)	NR	NR	1(20)	1(20)
Richardson	7	MMF + Pred	7(100)	NR	7(100)	0	0
Malekzade	19	CyA + Pred	19(100)	NR	14(73)	NR	NR
Aqel	11	TAC + Pred	10(90)	NR	4(36)	NR	0
Devlin	5	MMF + Pred	4(80)	NR	NR	0	0
Chatur	2	TAC + MMF	1(50)	1(50)	IC	0	0
Chatur	3	TAC	2(80)	NR	NR	NR	0
Chatur	11	MMF + Pred	7(63)	NR	NR	NR	1(9)
Czaja	8	MMF + Pred	5(62)	NR	NR	1(12)	0
Wiegand	12	BUD	10(83)	10	NR	NR	0
Inductivo	15	MMF + Pred	11(73)	NR	13(86)	0	NR
Hennes	36	MMF + Pred	14(38)	NR	NR	4(11)	NR
Zandieh	9	BUD	8(90)	NR	NR	NR	NR
Sharzehi	21	MMF + Pred	20(95)	NR	IC	NR	NR
Zachou	59	MMF + Pred	59(100)	59(100)	IC	0	4(7)
Nasseri	39	CyA	37(94)	30(77)	NR	0	1(2)

BUD, budesonida; CyA, ciclosporina; ECR; ensaio clínico randomizado; IC; imcompleto; MMF, micofenolato; NR, não relatado; TAC, tacrolimus.

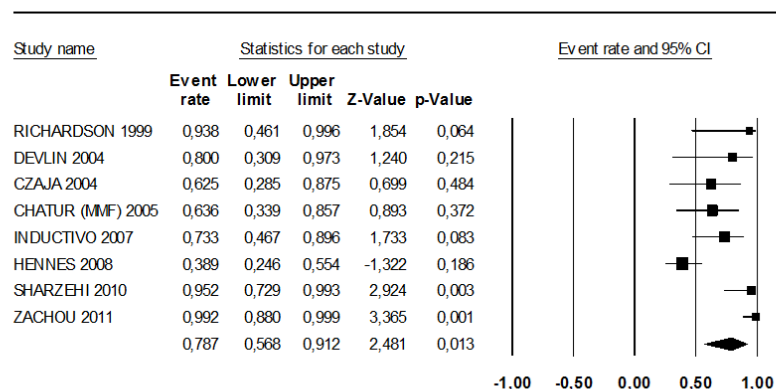
Figura 2: Melhora das transaminases com esquema terapêutico Tacrolimus + Prednisona (A), Micofenolato + Prednisona (B), Ciclosporina+ Prednisona (C) e Budesonida (D). Metanálise das frequências de eventos por modelo dos efeitos randômicos

(A) Tacrolimus + Prednisona, $I^2=0\%$



(B)

Micofenolato + Prednisona, $I^2=0\%$



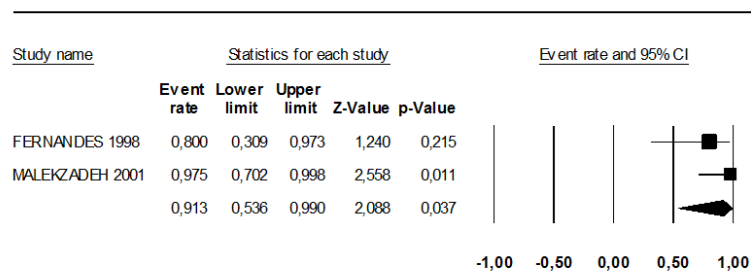
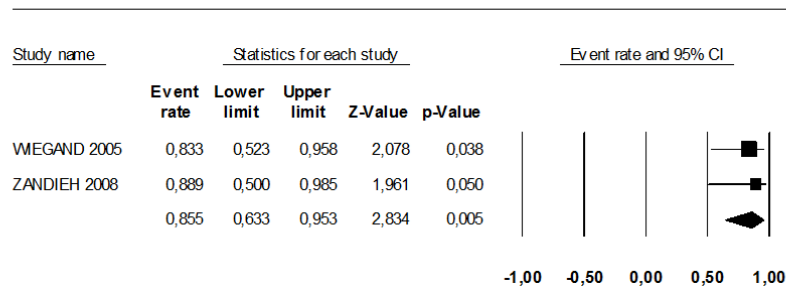
(C) Ciclosporina+ Prednisona, $I^2=0\%$ (D) Budesonida, $I^2=0\%$ 

Figura 3: Melhora histológica com esquema terapêutico Micofenolato + Prednisona. Metanálise das frequências de eventos por modelo dos efeitos randômicos, $I^2=0\%$

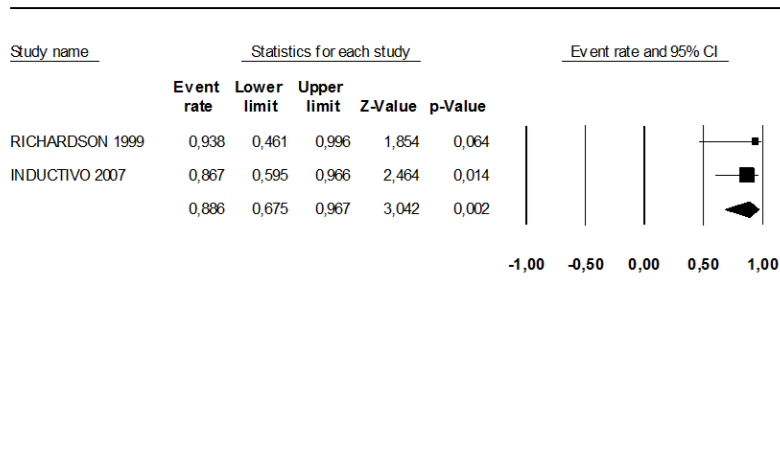


Figura 4: Necessidade de transplante hepático com Micofenolato. Metanálise das frequências de eventos por modelo dos efeitos randômicos, $I^2=0\%$

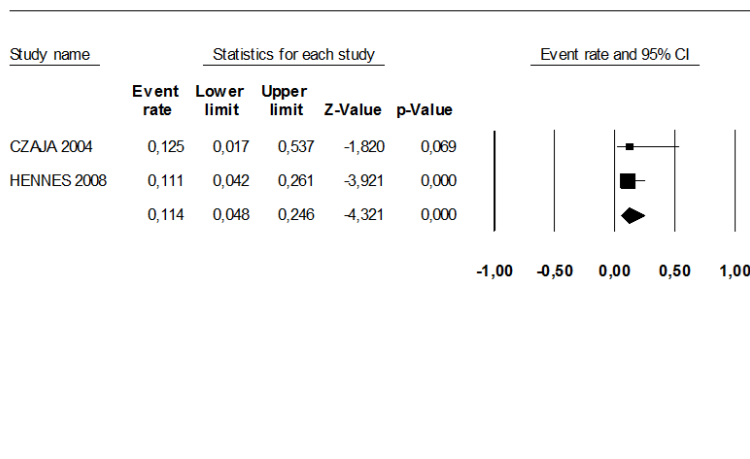
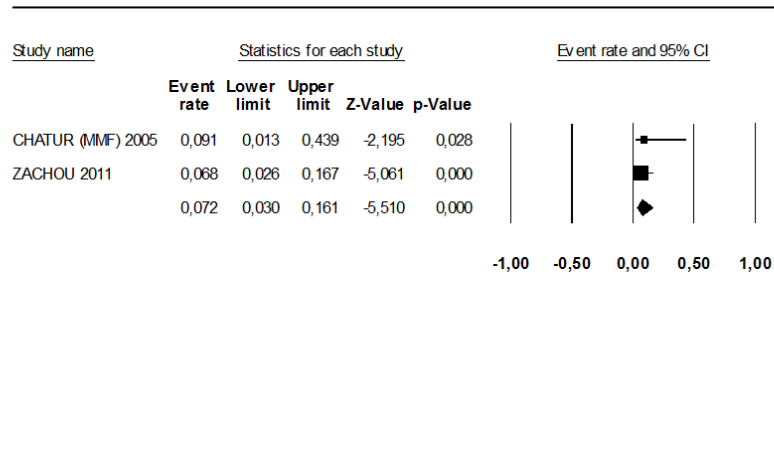


Figura 5: Mortalidade entre pacientes tratados com esquema terapêutico Micofenolato + Prednisona. Metanálise das frequências de eventos realizada por modelo dos efeitos randômicos, $I^2=0\%$



Referências Bibliográficas

1. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51:2193-213.
2. Nasser Siavosh Moghaddam, Sepideh Nikfam, Saied Karimian, Patricia Khashayar, Reza Malekzadeh. Cyclosporine-A versus prednisolone for induction of remission in autoimmune hepatitis: Interim analysis report of a randomized controlled trial middle east *J of Dig Dis* 2013;5:4.
3. Malekzadeh, R. ;Nasser-Moghaddam, S. ; Kaviani et al. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis *Dig Dis Sci* 2005;46: 1321-7.
4. Wiegang J, Schuler A, Kanzler S, et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Intern* 5, 2005;25:927-34.
5. Van Thiel, D. H. ;Wright, H. ;Carroll, P. et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90:771-6.
6. 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-naive patients. *J Hepatol*. 2011;55:636–46.
7. Richardson, P.D.; James, P.D.; Ryder, S.D. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J. Hepatol*. 2000;33:371–375.
8. Aqel, B. A. Machicao, V.; Rosser, B. et al. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2004;38(9):805-9
9. Czaja, A. J.; Carpenter, H. A. Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil: comparison with conventional treatment for refractory disease *J Clin Gastroenterol* 2005;39(5):819-25.
10. Chatur N, Ramji A, Bain VG, et al. Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: The Canadian Association for the Study of the Liver (CASL) experience with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Liver Int*. 2005;25:723–7.
11. Inductivo-Yu, I.; Adams, A. ;Gish, R. G. et al. Mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis patients not responsive or intolerant to standard immunosuppressive therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007;5:799-802.

12. Hennes, E. M. ;Oo, Y. H.; Schramm, C.; Denzer, U. et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol*, 2008; 103:3063-70.
13. Zandieh, I.;Krygier, D.; Wong, V.;Howard, J. et al. The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada *Can J Gastroenterol* 2008; 22:388-92.
14. Sharzehi, K. ;Huang, M. A. ;Schreibman, I. R. et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010;24:588-92.
15. Fernandes, N. F. ;Redeker, A. G. ;Vierling, et al. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241-8.
16. Devlin, SM; Swain, MG; Urbanski, SJ et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2004;18:321-326.
17. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis European Association for the Study of the Liver *Journal of Hepatology* 2015;63:971-1004.

5. Conclusão

Ainda atualmente há escassez de estudos de boa qualidade que avaliem o uso de imunossuppressores de segunda linha no tratamento da HAI. A frequência de eventos associados aos esquemas terapêuticos de segunda linha e comparação direta entre as drogas são desconhecidas. A presente revisão sistemática responde parcialmente a questão de pesquisa sobre os tratamentos de segunda linha ao sumarizar a frequência de eventos associados a diferentes opções terapêuticas de acordo com dados disponíveis na literatura. No entanto, há espaço para a realização de estudos originais observacionais e experimentais controlados.

A presente revisão sistemática identificou os principais agentes imunossuppressores de segunda linha utilizados para o tratamento da hepatite autoimune, sendo o micofenolato mofetil o mais estudado quando comparado à ciclosporina, 6-mercaptopurina, tacrolimus, budesonida e deflazacort. Não há estudos comparativos diretos entre os diferentes regimes imunossuppressores de segunda linha. A baixa qualidade metodológica dos estudos atuais da literatura não permite a afirmação dessas hipóteses. Ainda são necessários estudos comparativos diretos e de boa qualidade metodológica que permitam a melhor escolha entre os tratamentos de segunda linha atuais para a hepatite autoimune.

Anexo 1: Estratégia de busca utilizada na base de dados Medline (Pubmed)

Pacientes:

"Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] OR "Hepatitis Autoimmune" OR "Autoimmune hepatitis" OR "autoimmune hepatitides" OR "Autoimmune Hepatitides" OR "Hepatitides, Autoimmune" OR "Autoimmune Chronic Hepatitis" OR "Autoimmune Chronic Hepatitides" OR "Chronic Hepatitides, Autoimmune" OR "Chronic Hepatitis, Autoimmune" OR "Hepatitides, Autoimmune Chronic" OR "Hepatitides Autoimmune Chronic" OR "Hepatitis, Autoimmune Chronic" OR "immune hepatitis" OR "auto-immune hepatitis" OR "auto-immune chronic hepatitis" OR "auto-immune acute hepatitis" OR "autoimmune acute hepatitis" OR "auto-immune liver disease" OR "auto-immune liver" OR "autoimmune liver" OR "immune hepatitides" OR "auto-immune hepatitides" OR "auto-immune chronic hepatitides" OR "auto-immune acute hepatitides" OR "autoimmune acute hepatitides" OR "auto-immune hepatitides"

Intervenções:

"**Cyclosporine**"[Mesh] OR "Cyclosporine" OR "Ciclosporin" OR "Cyclosporine A" OR "Cyclosporin A" OR "Cyclosporin" OR "Neoral" OR "OL 27-400" OR "OL 27 400" OR "OL 27400" OR "Sandimmun Neoral" OR "Neoral, Sandimmun" OR "CyA-NOF" OR "CyA NOF" OR "Sandimmune" OR "Sandimmun" OR "CsA-Neoral" OR "CsA Neoral" OR "CsANeoral" OR "Restasis"

"**Tacrolimus**"[Mesh] OR "Tacrolimus" OR "Prograf" OR "Janssen Brand of Tacrolimus" OR "Janssen Tacrolimus" OR "Brand of Tacrolimus" OR "Brand Tacrolimus" OR "Cilag Tacrolimus" OR "Cilag Brand of Tacrolimus" OR "Prograft" OR "Fujisawa Brand of Tacrolimus" OR "Fujisawa Tacrolimus" OR "FR-900506" OR "FR 900506" OR "FR900506" OR "Anhydrous Tacrolimus" OR "Tacrolimus, Anhydrous" OR "Tacrolimus Anhydrous" OR "Anhydrous, Tacrolimus" OR "FK-506" OR "FK 506" OR "FK506"

"**Budesonide**"[Mesh] OR "Budesonide" OR "Pulmicort" OR "Budesonide, (S)-Isomer" OR "Budesonide, (R)-Isomer" OR "Horacort" OR "Rhinocort"

"**Azathioprine**"[Mesh] OR "Azathioprine" OR "Azothioprine" OR "Imurel" OR "Imuran" OR "Immuran" OR "Azathioprine Sodium" OR "Sodium, Azathioprine" OR "Azathioprine Sodium Salt" OR "Azathioprine Sulfate"

"**Prednisone**"[Mesh] OR "Prednisone" OR "Dehydrocortisone" OR "delta-Cortisone" OR "Prednison Hexal" OR "Hexal Prednisone" OR "Sone" OR "Fawns and McAllan Prednisone" OR "Sterapred" OR "Merz Prednisone" OR "Ultracorten" OR "Winpred" OR "ICN Prednisone" OR "Apo-Prednisone" OR "Apotex Prednisone" OR "Cortan" OR "Halsey Drug Prednisone" OR "Cortancyl" OR "Panafcort" OR "Aventis Prednisone" OR "Cutason" OR "mibe Prednisone" OR "Decortin" OR "Merck Prednisone" OR "Dacortin" OR "Decortisyl" OR "Hoechst Prednisone" OR "Deltasone" OR "Pharmacia Prednisone" OR "Encortone" OR "Encorton" OR "Enkorton" OR "Kortancyl" OR "Liquid Pred" OR

"Meticorten" OR "Schering-Plough Prednisone" OR "Orasone" OR "Solvay Prednisone" OR "Panasol" OR "Seatrace Prednisone" OR "Predni Tablinen" OR "Lichtenstein Prednisone" OR "Prednidib" OR "Diba Prednisone" OR "Predniment" OR "Ferring Prednisone" OR "Prednison acsis" OR "acis Prednisone" OR "Prednison Galen" OR "GALENpharma Prednisone" OR "Pronisone" OR "Rectodelt" OR "Trommsdorff Prednisone"

"Methotrexate"[Mesh] OR "Methotrexate" OR "Amethopterin" OR "Methotrexate, (D)-Isomer" OR "Methotrexate, (DL)-Isomer" OR "Mexate" OR "Methotrexate Sodium" OR "Sodium, Methotrexate" OR "Methotrexate, Disodium Salt" OR "Methotrexate, Sodium Salt" OR "Methotrexate Hydrate" OR "Hydrate, Methotrexate" OR "Methotrexate, Dicesium Salt" OR "Dicesium Salt Methotrexate"

"Cyclophosphamide"[Mesh] OR "Cyclophosphamide" OR "Cytophosphane" OR "Cyclophosphamide Monohydrate" OR "Monohydrate, Cyclophosphamide" OR "Cyclophosphane" OR "Cyclophosphamide Anhydrous" OR "Anhydrous, Cyclophosphamide" OR "Cyclophosphamide, (R)Isomer" OR "Cyclophosphamide, (S)-Isomer" OR "Cytophosphan" OR "Endoxan" OR "Neosar" OR "NSC-26271" OR "NSC 26271" OR "NSC26271" OR "Procytox" OR "Sendoxan" OR "B-518" OR "B 518" OR "B518" OR "Cytosan"

"Mycophenolate mofetil"[Mesh] OR "mycophenolate mofetil" OR "mycophenolate" OR "ethyl O-(N-(4carboxyphenyl)carbamoyl)mycophenolate" OR "Mycophenolic Acid" OR "Mycophenolic Acid" OR "Acid, Mycophenolic" OR "mycophenolic acid morpholinoethyl ester" OR "RS 61443" OR "RS-61443" OR "Mycophenolate Sodium" OR "SodiumMycophenolate" OR "Myfortic" OR "Cellcept" OR "mycophenolate mofetil hydrochloride"