



## ***Hepatite Autoimune: Explorando os Caminhos da Resposta Imune Contra o Próprio Fígado***

George Oliveira de Sousa, Andressa Campos de Sousa, Caio Márcio Coelho Alves, Julia Beatriz Carvalho Camargo, Ana Paula Rizzi, Carlos Victor Santos braide, Iago Lucas dos Santos Ferreira, Isabelle Oliveira Macêda, Antonia, Georgia Oliveira França, Júlio Abdala Calil Filho, Maria Clara Pereira prado Nunes

### *REVISÃO DE LITERATURA*

#### **RESUMO**

**Introdução:** A hepatite autoimune, uma condição complexa e desafiadora do sistema hepático, tem despertado crescente interesse na comunidade científica devido à sua natureza multifacetada e implicações significativas para a saúde humana. Esta doença hepática inflamatória, caracterizada pela resposta autoimune direcionada contra os hepatócitos, apresenta uma complexidade única tanto em sua etiologia quanto em suas manifestações clínicas. **Metodologia:** A metodologia adotada para esta revisão da literatura sobre hepatite autoimune compreendeu uma busca abrangente de artigos científicos, com início em 01/08/2023 e término em 12/01/2023. A pesquisa foi conduzida utilizando descritores em inglês, específicos do Medical Subject Headings (MeSH), focalizando Hepatitis, Autoimmune, Autoimmune Hepatitis, Immunologic System, Prevalence, and Epidemiology. **Resultado:** A prevalência maior de mulheres afetadas pela hepatite autoimune figura entre as mais pronunciadas nas condições autoimunes. Contudo, os mecanismos subjacentes às disparidades de gênero nas enfermidades hepáticas autoimunes ainda permanecem exclusivamente desconhecidos. **Conclusão:** É importante que os pacientes com hepatite autoimune recebam acompanhamento da equipe de saúde regular para monitorar a progressão da doença e ajustar o tratamento conforme necessário.

**Palavras-chave:** Hepatite, Autoimune, Hepatite Autoimune, Sistema Imunológico, Prevalência e Epidemiologia

# Autoimmune Hepatitis: Exploring the Pathways of the Immune Response Against the Liver.

## ABSTRACT

**Introduction:** Autoimmune hepatitis, a complex and challenging condition of the hepatic system, has garnered increasing interest in the scientific community due to its multifaceted nature and significant implications for human health. This inflammatory liver disease, characterized by an autoimmune response directed against hepatocytes, presents a unique complexity in both its etiology and clinical manifestations.

**Methodology:** The methodology employed for this literature review on autoimmune hepatitis involved a comprehensive search for scientific articles, beginning on 01/08/2023 and concluding on 12/01/2023. The search was conducted using English descriptors specific to the Medical Subject Headings (MeSH), focusing on Hepatitis, Autoimmune, Autoimmune Hepatitis, Immunologic System, Prevalence, and Epidemiology.

**Results:** The higher prevalence of women affected by autoimmune hepatitis stands among the most pronounced in autoimmune conditions. However, the underlying mechanisms behind gender disparities in autoimmune liver diseases still remain exclusively unknown.

**Conclusion:** It is crucial that patients with autoimmune hepatitis receive regular health team follow-up to monitor the progression of the disease and adjust the treatment as necessary.

**Keywords:** Hepatitis, Autoimmune, Autoimmune Hepatitis, Immunologic System, Prevalence, and Epidemiology

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 25 de Janeiro e publicado em 15 de Março de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p1343-1352>

**Autor correspondente:** *George Oliveira de Sousa*



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## **INTRODUÇÃO**

A hepatite autoimune, uma condição complexa e desafiadora do sistema hepático, tem despertado crescente interesse na comunidade científica devido à sua natureza multifacetada e implicações significativas para a saúde humana. Esta doença hepática inflamatória, caracterizada pela resposta autoimune direcionada contra os hepatócitos, apresenta uma complexidade única tanto em sua etiologia quanto em suas manifestações clínicas<sup>1,2</sup>.

A compreensão aprofundada dos mecanismos imunológicos subjacentes, a prevalência da condição e sua variabilidade epidemiológica são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias eficazes de diagnóstico, tratamento e gestão clínica. Neste contexto, este trabalho visa realizar uma revisão abrangente da literatura, abordando aspectos contemporâneos relacionados à hepatite autoimune, explorando os avanços recentes na pesquisa, e fornecendo uma visão crítica das abordagens atuais de diagnóstico e tratamento<sup>3,4</sup>.

Ao investigar a interseção complexa entre o sistema imunológico e o fígado, este trabalho busca contribuir para a expansão do conhecimento científico e para aprimorar as estratégias clínicas destinadas a enfrentar os desafios apresentados por essa patologia autoimune específica<sup>1,3</sup>.

A condição é mais comum em mulheres do que em homens e geralmente se manifesta durante a idade adulta, embora possa ocorrer em qualquer fase da vida. Os sintomas da hepatite autoimune podem variar, mas incluem fadiga, desconforto abdominal, icterícia (coloração amarelada da pele e dos olhos), perda de peso e febre baixa. Em alguns casos, a hepatite autoimune pode progredir para cirrose hepática.

O diagnóstico geralmente envolve exames de sangue para detectar marcadores específicos, como anticorpos e enzimas hepáticas elevadas. Uma biópsia hepática também pode ser realizada para avaliar a extensão do dano ao fígado<sup>4,5</sup>.

O tratamento da hepatite autoimune geralmente envolve o uso de medicamentos imunossupressores, como corticosteroides e outros agentes que ajudam a reduzir a resposta autoimune. A terapia imunossupressora busca controlar a inflamação e prevenir danos adicionais ao fígado. Em alguns casos, pode ser necessário

realizar transplante de fígado se a doença progredir para estágios avançados e irreversíveis<sup>6</sup>.

## **METODOLOGIA**

A metodologia adotada para esta revisão da literatura sobre hepatite autoimune compreendeu uma busca abrangente de artigos científicos, com início em 01/08/2023 e término em 12/01/2023. A pesquisa foi conduzida utilizando descritores em inglês, específicos do Medical Subject Headings (MeSH), focalizando Hepatitis, Autoimmune, Autoimmune Hepatitis, Immunologic System, Prevalence, and Epidemiology.

A seleção dos artigos considerou um período de publicação nos últimos 5 anos, de 2019 a 2023, com o objetivo de garantir a relevância e atualidade das informações. Inicialmente, foram identificados 28 resultados, dos quais 10 foram posteriormente utilizados na revisão.

O processo de exclusão foi conduzido de forma criteriosa, levando em consideração tanto a leitura do currículo quanto a análise do tema dos artigos. Quatorze artigos foram excluídos após a leitura do currículo, enquanto outros 4 foram excluídos após a análise mais aprofundada do tema abordado.

Os critérios de exclusão foram definidos para assegurar a pertinência estrita ao contexto da hepatite autoimune. Foram excluídos artigos que tratavam exclusivamente de elastografia, focavam em doença cardiovascular, tinham como foco a cultura de tecido do timo em pacientes com atimia congênita, ou se concentravam em inibidores de checkpoint.

Além disso, foram excluídos artigos com enfoque em carcinoma hepatocelular, hepatite B, hepatite E, hepatite aguda, lesão hepática causada, vacinação e algoritmo experimental. Essas exclusões foram fundamentadas na necessidade de manter a coesão temática da revisão, concentrando-se estritamente na hepatite autoimune e seus aspectos relacionados.

## **RESULTADOS**

Há uma ligação entre doenças autoimunes e um aumento no risco de desenvolver câncer. Especificamente, doenças autoimunes que afetam órgãos estão mais fortemente associadas ao risco de cânceres locais em comparação com cânceres

em outras partes do corpo<sup>1</sup>.

As associações variam entre diferentes doenças autoimunes, sendo predominantemente específicas para órgãos, embora também tenham sido observadas associações com certos tipos de câncer em órgãos próximos e distantes, ou mesmo em sistemas diferentes. Essas descobertas sustentam a ideia de que a regulação imunológica local e sistêmica desempenha um papel no desenvolvimento do câncer<sup>1</sup>.

A hepatite autoimune é uma condição imunológica crônica no qual o sistema imunológico direciona sua resposta contra o fígado. Essa condição possui uma origem genética, contribuindo para a variação epidemiológica observada em testes sorológicos e nas manifestações clínicas em diferentes grupos populacionais. A incidência da hepatite autoimune aumenta com a idade, atingindo seu pico aos 70 anos, e parece estar em ascensão em termos de prevalência<sup>2</sup>.

A maioria dos pacientes apresenta resultados positivos para anticorpos antinucleares, ASMA (antimitocôndria) ou anti-LKM (antimúsculo liso), mas aproximadamente 20% dos pacientes não apresentam esses marcadores sorológicos. Na manifestação clínica, os pacientes podem variar de sintomas a sintomas, podendo também desenvolver insuficiência hepática aguda ou cirrose descompensada<sup>2</sup>.

Além disso, a idade avançada também está associada a mudanças no sistema imunológico, influenciando a manifestação de hepatopatias mediadas pela resposta imune do hospedeiro, como hepatite viral, hepatite autoimune, e carcinoma hepatocelular<sup>3</sup>.

Apesar dessas mudanças, a função hepática total e os valores laboratoriais tendem a ser bem mantidos em idosos saudáveis, de modo que toda variação enzimática em um paciente geriátrico deve ser investigada com a mesma atenção que em um paciente mais jovem<sup>3</sup>.

Um diagnóstico adequado e precoce é de grande importância, considerando o curso mais agressivo das hepatopatias relacionadas à idade e o fato de que a idade em si não parece ser um limite para a maioria das opções de tratamento<sup>3</sup>.

A prevalência maior de mulheres afetadas pela hepatite autoimune figura entre as mais pronunciadas nas condições autoimunes. Contudo, os mecanismos subjacentes às disparidades de gênero nas enfermidades hepáticas autoimunes ainda

permanecem exclusivamente desconhecidos<sup>4</sup>.

Pacientes com COVID e hepatite autoimune não parecem ter maior gravidade dos sintomas e nem maior probabilidade de apresentar eventos duros, como a morte<sup>5</sup>.

Há a relação de hepatite autoimune com hepatite B. Sendo relacionada com problemas renais, é importante destacar que algumas condições autoimunes podem afetar não apenas o fígado, mas também outros órgãos, incluindo os rins<sup>6</sup>.

A identificação de ANA e ASMA continua prevalente em pacientes coinfectados com HCV/HIV após a aplicação da terapia antirretroviral combinada, mesmo diante de uma recuperação imunológica razoável<sup>7</sup>.

Esses resultados sustentam a importância de uma vigilância dos níveis de ANA antes da administração de inibidores de pontos de controle imunológicos nesses pacientes, especialmente para aqueles com concentração mais baixa de células T CD4 no ponto mais baixo<sup>7</sup>.

A diversidade sem risco e a intensidade de diversas doenças autoimunes, cânceres e infecções está intimamente ligada às variações nos polimorfismos dos loci HLA classe I. Essas conexões genéticas oferecem uma oportunidade para aprofundar a compreensão da origem das doenças humanas. Explorar esses polimorfismos nos locais HLA classe I pode lançar luz sobre os mecanismos subjacentes e abrir caminhos para estratégias mais estratégias de prevenção e tratamento<sup>8</sup>.

A presença do MAdCAM-1 em biópsias hepáticas foi identificada em apenas uma parcela reduzida de pacientes no momento do diagnóstico da Hepatite Autoimune (HAI), indicando que esse não desempenha um papel central em sua fisiopatologia<sup>9</sup>.

A ocorrência de doença hepática autoimune é pouco frequente em crianças. Os atributos sistêmicos de crescimento, próprios da idade, e a interação do sistema imunológico determinam a natureza da doença hepática autoimune em crianças, resultando em manifestações clínicas e transição prognóstica que podem diferir das observadas em adultos<sup>10</sup>.

Quadro 1 – Resumo do encontrado na literatura sobre hepatite autoimune

TÍTULO	CONCLUSÃO
Doenças imunomediadas	Há uma ligação entre doenças autoimunes e um

associadas a riscos de câncer <sup>1</sup>	aumento no risco de desenvolver câncer.
Hepatite Autoimune: Epidemiologia, Subtipos e Apresentação <sup>2</sup>	A incidência da hepatite autoimune aumenta com a idade, atingindo seu pico aos 70 anos, e parece estar em ascensão em termos de prevalência.
Doenças hepáticas em idosos <sup>3</sup>	Toda variação enzimática em um paciente geriátrico deve ser investigada com a mesma atenção que em um paciente mais jovem.
Fatores relacionados ao sexo nas doenças hepáticas autoimunes <sup>4</sup>	A prevalência maior de mulheres afetadas pela hepatite autoimune figura entre as mais pronunciadas nas condições autoimunes.
Infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com hepatite autoimune <sup>5</sup>	Pacientes com COVID e hepatite autoimune não parecem ter maior gravidade dos sintomas e nem maior probabilidade de apresentar eventos duros, como a morte
Frequência de OBI entre pacientes com hepatite autoimune <sup>6</sup>	Em relação à hepatite autoimune e problemas renais, é importante destacar que algumas condições autoimunes podem afetar não apenas o fígado, mas também outros órgãos, incluindo os rins. Além disso, podendo se associar com hepatite B.
Nadir CD4 está negativamente associado à detecção de anticorpos antinucleares em pacientes coinfectados com HCV/HIV <sup>7</sup>	A identificação de ANA e ASMA continua prevalente em pacientes coinfectados com HCV/HIV após a aplicação da terapia antirretroviral combinada, mesmo diante de uma recuperação imunológica razoável.
Identificando as interações imunológicas subjacentes às associações de doenças HLA classe I <sup>8</sup>	A diversidade sem risco e a intensidade de diversas doenças autoimunes, cânceres e infecções está intimamente ligada às variações nos polimorfismos dos loci HLA classe I.
MAdCAM-1 não desempenha um papel central na fisiopatologia inicial da hepatite autoimune <sup>9</sup>	A presença do MAdCAM-1 em biópsias hepáticas foi identificada em apenas uma parcela reduzida de pacientes no momento do diagnóstico da Hepatite Autoimune, indicando que esse não desempenha um papel central em sua fisiopatologia.
Um avanço atualizado da hepatite autoimune em crianças <sup>10</sup>	A ocorrência de doença hepática autoimune é pouco frequente em crianças.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante que os pacientes com hepatite autoimune recebam



acompanhamento da equipe de saúde regular para monitorar a progressão da doença e ajustar o tratamento conforme necessário. O prognóstico varia de pessoa para pessoa, e muitos pacientes conseguem levar uma vida normal com o devido tratamento. No entanto, a hepatite autoimune é uma condição séria que requer gerenciamento cuidadoso para prevenir complicações.

## REFERÊNCIAS

1. He MM, Lo CH, Wang K, Polychronidis G, Wang L, Zhong R, Knudsen MD, Fang Z, Song M. Immune-Mediated Diseases Associated With Cancer Risks. *JAMA Oncol.* 2022 Feb 1;8(2):209-219. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5680. PMID: 34854871; PMCID: PMC8640951. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34854871/>.
2. Shiffman ML. Autoimmune Hepatitis: Epidemiology, Subtypes, and Presentation. *Clin Liver Dis.* 2024 Feb;28(1):1-14. doi: 10.1016/j.cld.2023.06.002. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37945151. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37945151/>
3. Durazzo M, Ponzo E, Bonetto S, Fagoonee S, Pellicano R. Liver diseases in the elderly. *Minerva Med.* 2019 Feb;110(1):35-51. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05858-5. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30334441. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30334441/>
4. Schwinge D, Schramm C. Sex-related factors in autoimmune liver diseases. *Semin Immunopathol.* 2019 Mar;41(2):165-175. doi: 10.1007/s00281-018-0715-8. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30276446. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30276446/>.
5. Marjot T, Buescher G, Sebode M, Barnes E, Barritt AS 4th, Armstrong MJ, Baldelli L, Kennedy J, Mercer C, Ozga AK, Casar C, Schramm C; contributing Members and Collaborators of ERN RARE-LIVER/COVID-Hep/SECURE-Cirrhosis; Moon AM, Webb GJ, Lohse AW. SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2021 Jun;74(6):1335-1343. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.021. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33508378; PMCID: PMC7835076. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33508378/>.
6. Hayat Davoudi G, Makvandi M, Teimoori A, Samarbafzade A, Biparva Haghighi S,





- Bavi A, Alavinejad P, Keyvani H. Frequency of OBI among Patients with Autoimmune Hepatitis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020 Sep 1;21(9):2555-2559. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.9.2555. PMID: 32986352; PMCID: PMC7779448. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32986352/>
7. Poizot-Martin I, Rosenthal E, Gilbert C, Cano CE, Simon A, Lascoux-Combe C, Alric L, Gervais A, Neau D, Esterle L, Salmon D, Sogni P, Wittkop L; ANRS CO13 HEPAVIH Study Group. Nadir CD4 Is Negatively Associated With Antinuclear Antibody Detection in HCV/HIV-Coinfected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019 Apr 1;80(4):461-466. doi: 10.1097/QAI.0000000000001940. PMID: 30570526. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570526/>
  8. Debebe BJ, Boelen L, Lee JC; IAVI Protocol C Investigators; Thio CL, Astemborski J, Kirk G, Khakoo SI, Donfield SM, Goedert JJ, Asquith B. Identifying the immune interactions underlying HLA class I disease associations. *Elife*. 2020 Apr 2;9:e54558. doi: 10.7554/eLife.54558. PMID: 32238263; PMCID: PMC7253178. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238263/>
  9. van den Brand FF, Masrati H, Jordanova ES, Bloemena E, Lissenberg-Witte BI, de Boer YS, Bontkes HJ, Mebius R, Bouma G. MAdCAM-1 does not play a central role in the early pathophysiology of autoimmune hepatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2023 Apr;47(4):102099. doi: 10.1016/j.clinre.2023.102099. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36841352. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36841352/>.
  10. Lu Y. [An updated advance of autoimmune hepatitis in children]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2021 Jan 20;29(1):9-12. Chinese. doi: 10.3760/cmaj.cn501113-20201213-00652. PMID: 33541017. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33541017/>