

Mestrado Integrado em Medicina

Hepatite autoimune e gravidez

Carina Filipa da Conceição Cruz Pereira

M

2018



HEPATITE AUTOIMUNE E GRAVIDEZ

Dissertação/Pequena série de casos clínicos de candidatura a conclusão de Mestrado Integrado em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, da Universidade do Porto.

- Artigo Original

Ano letivo de 2017/2018

Discente: Carina Filipa da Conceição Cruz Pereira

- Estudante do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

- Nº aluno: 199400312

- Email: carina.mat@gmail.com

Orientador: Doutor António José Costa Lima da Cunha Braga

- Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Materno-Infantil do Norte Prof. Albino Aroso

- Professor Associado Convidado no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universitário do Porto

- Afiliações:

Largo da Maternidade de Júlio Dinis, 4050-651 Porto

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo, n.228,
4050-313 Porto

- Telefone: +351 222 077 500

Junho de 2018

HEPATITE AUTOIMUNE E GRAVIDEZ

Discente:

(Carina Filipa da Conceição Cruz Pereira)

Orientador:

(Doutor António José Costa Lima da Cunha Braga)

Porto, 29 de junho de 2018

DEDICATÓRIA

À família

Aos meus filhos, Francisca e Henrique.

À memória dos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao meu orientador, Doutor António Braga, pela sugestão do tema, apoio e disponibilidade para a realização deste trabalho.

Em especial, ao Emanuel pelo apoio constante, amor e dedicação há mais de 20 anos.

Agradeço também aos meus sogros, irmã e amigos por ajudarem a tornar o caminho mais simples.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Hepatite Autoimune (HAI) é uma doença crónica do fígado, caracterizada por inflamação e necrose hepatocelular contínua, normalmente com fibrose, que pode progredir para cirrose e falência hepática, com início e duração variáveis. É uma doença rara com etiologia desconhecida e, apesar de poder surgir em qualquer idade, é mais frequente no sexo feminino. A associação entre a HAI e a gravidez é rara. A evolução da HAI e as co-morbilidades hepáticas, têm um impacto relevante nos desfechos maternos e fetais.

OBJETIVOS: Analisar os casos clínicos de pacientes grávidas com diagnóstico prévio de HAI, seguidas no Centro Materno Infantil do Norte, Prof. Albino Aroso.

METODOLOGIA: Realizou-se um estudo observacional retrospectivo através da consulta dos registos clínicos das pacientes grávidas com diagnóstico prévio de HAI, seguidas desde janeiro de 2004 a maio de 2018 na consulta de Obstetrícia no CMIN. Para o enquadramento teórico, procedeu-se a uma pesquisa usando termos MeSH (Medical Subject Headings) relacionados com este assunto, em bases de dados como MedLine e ScieLO.

RESULTADOS: Reportaram-se onze gestações em nove pacientes com hepatite autoimune. Quatro pacientes tinham cirrose hepática documentada previamente à gestação e uma paciente já tinha realizado transplante hepático. Neste estudo, 27,3% das pacientes foram tratadas só com prednisolona, 18,2% apenas com azatriopina e as restantes 54,5% com a associação dos dois fármacos anteriores. Foram diagnosticadas 18,2% exacerbações e observada melhoria clínica em 9,1% das gestações. Surgiram três abortos no primeiro trimestre (27,3% das gestações). Nasceram 8 nados vivos (72,3%) e ocorreram três partos pré-termo (27,3% das gestações). A taxa de cesarianas foi de 75%. Não ocorreram mortes maternas ou neonatais.

CONCLUSÃO: O desfecho obstétrico é bom nas pacientes com hepatite autoimune, mesmo que a doença esteja no estado de cirrose hepática compensada. O sucesso destes casos, parece estar relacionado com a gestão multidisciplinar de uma equipa experiente nesta patologia, com o seguimento destas pacientes desde a consulta pré-concepcional até ao puerpério e monitorização constante da doença.

Palavras-chave: hepatite autoimune; gravidez

ABSTRACT

INTRODUCTION: Autoimmune Hepatitis (HAI) is a chronic liver disease characterized by inflammation and continuous hepatocellular necrosis, usually with fibrosis, which can progress to cirrhosis and hepatic failure, with variable onset and duration. It is a rare disease with an unknown etiology and, although it may appear at any age, it is more frequent in females. The association between HAI and pregnancy is rare. The evolution of HAI and hepatic comorbidities have a relevant impact on maternal and fetal outcomes.

OBJECTIVES: To analyze the clinical cases of pregnant patients with previous diagnosis of HAI, followed at the Maternal and Child Health Center of the North, Prof. Albino Aroso.

METHODS: A retrospective observational study was carried out by consulting the clinical records of pregnant patients with previous diagnosis of IHD, followed from January 2004 to May 2018 in the consultation of Obstetrics at the CMIN. For the theoretical framework, a search using MeSH terms (Medical Subject Headings) related to this subject was carried out in databases such as MedLine and ScieLO.

RESULTS: Eleven pregnancies were reported in nine patients with autoimmune hepatitis. Four patients had documented liver cirrhosis prior to pregnancy and one patient had already undergone liver transplantation. In this study, 27.3% of the patients were treated with prednisolone alone, 18.2% with azathioprine only and the remaining 54.5% with the combination of the two previous drugs. 18.2% of exacerbations were diagnosed and clinical improvement was observed in 9.1% of pregnancies. Three abortions occurred in the first trimester (27.3% of pregnancies). There were 8 live births (72.3%) and three preterm deliveries (27.3% of pregnancies) occurred. The cesarean rate was 75%. There were no maternal or neonatal deaths.

CONCLUSION: Obstetric outcome is good in patients with autoimmune hepatitis, even if the disease is in the state of compensated liver cirrhosis. The success of these cases seems to be related to the multidisciplinary management of a team experienced in this pathology, with the follow-up of these patients from the preconception to the puerperium and constant monitoring of the disease.

KEYWORDS: autoimmune hepatitis; pregnancy

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferase
ANA	Anticorpos Antinucleares
anti LC-1	Anticitosol Hepático Tipo 1
anti-LKM1	Anticorpo Antimicrosomal Fígado/Rim Tipo 1
anti-SLA/LP	Antígeno Hepático Solúvel/Antifígado-Pâncreas
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CMIN	Centro Materno Infantil do Norte
GIHAI	Grupo Internacional de Hepatite Autoimune
HAI	Hepatite Autoimune
IAIHG	International Autoimmune Hepatitis Group
SAF	Síndrome anti-fosfolípídeo
SMA	Anticorpo antimúsculo Liso
%	Percentagem

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	ii
ABSTRACT	iii
LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS	iv
LISTA DE TABELAS	vi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Hepatite autoimune	1
1.2. Hepatite autoimune e gravidez	4
1.3. Objetivos	5
2. METODOLOGIA	6
3. RESULTADOS	8
3.1. Características das pacientes	8
3.2. Atividade de HAI durante a gravidez	8
3.3. Desfecho obstétrico	9
4. DISCUSSÃO	10
5. CONCLUSÕES	11
APÊNDICE	12
BIBLIOGRAFIA	17

LISTA DE TABELAS

Tabela I – Sistema de pontuação para o diagnóstico de HAI revisado pelo GIHAI

Tabela II – Sistema de pontuação simplificado para o diagnóstico de HAI do GIHAI

Tabela III – Quadro síntese dos principais estudos

Tabela IV – Gestações com HAI no CMIN, entre janeiro de 2004 a maio de 2018

1. INTRODUÇÃO

Sendo a HAI uma doença rara, a associação da HAI e gravidez é um evento ainda mais raro. Até à data atual, existem apenas cerca de 300 casos relatados na literatura de gestações em pacientes com HAI e ainda não foram estabelecidas *guidelines* definitivas.

Este estudo pretende ampliar o único estudo de uma série de casos clínicos, de gestações em pacientes com HAI diagnosticada antes da conceção, efetuado em Portugal.

1.1. Hepatite autoimune

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença hepática inflamatória crónica, rara e com baixa incidência (1/100 000) na população geral e a sua prevalência na Europa varia de 16 a 18 casos por 100 000 habitantes.^{1,2} A destruição do parênquima hepático é imunomediada, podendo resultar em cirrose, falência hepática e morte.³

A primeira referência da HAI data de 1950, quando o sueco Waldenström reportou um grupo de mulheres jovens afetadas por uma hepatite contínua, severa e flutuante associada a artralgia, disfunção endócrina, estrias cutâneas e acne, e níveis muito elevados de imunoglobulinas no soro que se correlacionavam com um excesso de plasmócitos no fígado.^{2,4} Em 1955, demonstrou-se a presença do fenómeno celular do lúpus eritematoso e de seropositividade do anticorpo anti núcleo (ANA) nestes doentes e, por conseguinte, em 1956, Mackay introduziu o termo "hepatite lupoides" assim como a ideia que a causa subjacente advinha da perda de tolerância imunológica.⁴

No início da década de 60, constatou-se o impacto positivo da terapia com esteroides no tratamento da HAI e sobrevida dos doentes. O reconhecimento de que a "hepatite autoimune crónica ativa", como era então conhecida, constituía uma entidade clínica distinta, dirigiu a investigação para a sua caracterização clínica, laboratorial e imunopatologia molecular.⁴

Em 1993, um grupo formado por médicos e patologistas com interesse na investigação da doença, reuniu-se para rever o critério de diagnóstico da doença criando-se o Grupo Internacional de HAI (GIHAI). Neste encontro, a doença passou a ter a designação de "hepatite autoimune", como originalmente proposto por Mackay em 1965, devido ao uso de termos diferentes e inadequados e pela razão

da doença frequentemente se apresentar de forma aguda e muitas vezes ter um curso flutuante, caracterizado por remissão espontânea, sendo ocasionalmente inativa.^{2,4} Neste encontro, o grupo de trabalho, estabeleceu um sistema de pontuação com os critérios de diagnóstico da HAI.

Em 1999, o sistema definido foi revisto e resultou o sistema de pontuação que classifica o diagnóstico de HAI em provável ou definitivo (Tabela I). É um sistema abrangente, em que considera todas as características clínicas, laboratoriais e histológicas da HAI, incluindo a resposta ao tratamento com corticosteroides.² A avaliação clínica deve incluir a avaliação do nível de consumo de álcool e drogas que causem dano hepatotóxico.^{2,5} Quanto à avaliação laboratorial deve-se fazer um painel que incluam os parâmetros séricos da alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST), a fosfatase alcalina (FA), a albumina, as gama-globulinas, IgG e os níveis de bilirrubina (conjugada e não conjugada).⁵ Na avaliação histológica, a biópsia hepática é recomendada para estabelecer o diagnóstico e guia para implementar o tratamento.⁵ A avaliação serológica convencional deve incluir os seguintes parâmetros: anticorpos anti-nucleares (ANA), anticorpos do músculo liso (SMA), anticorpos anti-microsomas do rim e fígado (anti-LKM1) e anticorpos anti-citosol do fígado tipo 1 (anti-Lc1).^{2,5} Este sistema surgiu da necessidade da definição de coortes homogêneas de doentes com HAI para os ensaios clínicos.²

Mais recentemente, em 2008, foi definido um sistema simplificado (Tabela II), projetado para uso na prática clínica.⁴ Este sistema, utiliza quatro parâmetros: presença e titulação de anticorpos, concentração de IgG no soro, presença de histologia típica ou compatível e ausência de marcadores de hepatite viral. Em comparação com o sistema de pontuação original revisto, a pontuação simplificada tem uma sensibilidade relativamente menor (95% vs. 100%), mas uma maior especificidade (90% vs. 73%) e precisão (92% vs. 82%).²

Não existem marcadores bioquímicos específicos para definir o diagnóstico da HAI. O diagnóstico é baseado nos achados clínicos, laboratoriais e histológicos, tendo que se fazer a exclusão de outras condições que possam provocar hepatite crónica e cirrose.^{2,5,6}

Para a classificação da HAI foram feitas várias propostas baseadas em diferentes autoanticorpos, mas a classificação em dois tipos (HAI-tipo1 e HAI-tipo2) tem sido baseada nos marcadores serológicos, mas não são consideradas entidades distintas a nível clínico e patológico.⁵

Um terceiro tipo de HAI considerado, tem sido abandonado, já que o marcador serológico do antígeno hepático solúvel/anti-fígado-pâncreas (anti-SLA/LP) também foi encontrado nos dois tipos de HAI supramencionados.⁵

A HAI tipo 1 é caracterizada pela presença de ANA e/ou SMA em 80% dos casos. O pico de incidência situa-se entre os 16 e os 30 anos de idade. A presença de outras doenças autoimunes é comum (15%-34%), tais como tireoidite autoimune, sinovite, doença celíaca e colite ulcerosa. Cerca de 25% dos doentes à data do diagnóstico já apresentam cirrose.⁵

Na HAI tipo 2 o painel de anticorpos que a caracteriza é o anti-KLM1 e/ou anti-LC1 e ou anti-KLM3. A idade de apresentação é mais comum na infância. Os níveis serológicos das imunoglobulinas estão geralmente elevados exceto para a IgA que costumam estar reduzidos. Tal como para a HAI tipo 1, na HAI tipo 2 podem estar presentes outras doenças autoimunes, ocorre progressão para a cirrose e é possível apresentar-se de forma aguda e severa.⁵

O SLA tem sido proposto como um possível marcador de prognóstico, pois pode identificar os pacientes com HAI severa que são mais suscetíveis a exacerbações da doença após a suspensão dos corticosteroides.⁵

O objetivo do tratamento na HAI é a obtenção de remissão completa da doença, nomeadamente a remissão clínica, bioquímica e histológica, para evitar a progressão da doença hepática.²

O tratamento é feito com imunossuppressores, sendo a associação de prednisona com a azatioprina o esquema terapêutico mais utilizado, face à boa resposta obtida pela maioria dos pacientes. Esta associação visa minimizar os efeitos colaterais da corticoterapia, pois permite reduzir a dose desta no tratamento a longo prazo.²

O diagnóstico precoce e um seguimento regular dos pacientes faz com que a utilização destes medicamentos possa permitir uma expectativa de vida praticamente normal. O não tratamento atempado ou falhas na dosagem pode levar à progressão rápida de cirrose ou até mesmo à necessidade de transplante devido a falência hepática. Devido à grande variabilidade de apresentação clínica, o diagnóstico e terapêuticas atempadas são ainda das principais dificuldades no controlo da doença. Se todos os fatores estiverem sob controlo é expectável uma qualidade e esperança de vida praticamente normal, com baixo risco de necessidade de transplante hepático. (CITAÇÃO)

1.2. Hepatite autoimune e gravidez

A HAI é mais frequente em mulheres (75%) e exibe dois picos de apresentação (10 – 30 e 40 – 50 anos). Por conseguinte, várias mulheres padecem da doença nos seus anos reprodutivos.^{7,8} Não obstante, muitas destas mulheres desejam ter filhos e frequentemente deparam-se com questões relativas à evolução e desfecho da gravidez, assim como qual o melhor tratamento e melhores estratégias de vigilância materno-fetal.⁹

A gestão da gravidez em mulheres com HAI é desafiante já que estas podem apresentar um quadro clínico bastante variável, desde estado assintomático até à ocorrência de falência hepática aguda. No entanto, o número de gravidezes descritas com esta patologia está a aumentar devido a uma melhoria no acompanhamento clínico das pacientes.⁸⁻¹⁰

A progressão da doença durante a gravidez ainda não está esclarecida e a informação na literatura atual é confusa. Alguns autores descreveram o agravamento da doença como uma potencial consequência após a conceção. Controversamente, outros autores defendem que a regressão ou até mesmo um estado inalterado também é possível durante a gravidez.¹

Heneghan et al, defendem que o curso da doença previamente à gestação não permite prever qual será a evolução da HAI durante a gestação.¹¹

Conforme a tabela III (em anexo), dos principais estudos pode-se inferir que a morte materna e as complicações severas variam entre os 0%-7,5% e os 0%-13%, respetivamente, havendo um agravamento das complicações nas pacientes que também apresentavam sinais clínicos de cirrose (variação entre 33% a 78% das pacientes).^{9,12-14}

A taxa de perda fetal variou entre os 14,3% e os 24 %, valores que se assemelham a outras patologias autoimunes, mas superiores aos da população geral.^{12,13}

As ocorrências de exacerbações da HAI na gravidez podem precipitar descompensação hepática podendo mesmo levar à necessidade de transplante de fígado ou até mesmo à morte da paciente e/ou do seu feto.

Durante o período de gestação, a HAI frequentemente torna-se menos ativa, havendo um aumento de risco de ocorrência de exacerbação caso haja um ajustamento da medicação. (CITAÇÃO)

O tratamento desta patologia baseia-se essencialmente em corticosteroides, que se consideram de uso seguro durante a gravidez e ou medicação com imunomoduladores, cuja utilização pode causar o risco de malformações como fenda do palato ou lábio leporino.⁷ O uso da azatioprina durante a gestação, está ainda envolto em alguma polémica, já que a experiência clínica, mesmo considerando outras doenças autoimunes, sugerem que não se pode excluir totalmente o risco de malformações, mesmo que ainda não esteja identificado um padrão específico de malformações.⁷ Apesar do efeito, a azatioprina permite a redução das doses de corticosteroides necessários para reduzir os casos de exacerbações.¹² Nos casos, em que também há um quadro clínico de cirrose, faltam estudos suficientes para indicar a segurança da continuidade da gravidez.

Aparentemente existe uma correlação negativa entre a taxa de nascimentos vivos e o número de mães com cirrose no período de concepção. Existe também uma maior taxa de internamento dos neonatos nos casos de mães com cirrose. Existe também uma correlação positiva entre o número de mortes fetais e o número de mães que tiveram episódios de exacerbações durante a gravidez. Verifica-se também que não há correlação estatística entre nascimentos prematuros e tratamentos das mães que fizeram medicação durante a gestação.¹²

O risco de ocorrência de exacerbações é bastante superior nos primeiros seis meses pós-parto (mais de 50 % das pacientes), devendo a medicação que fora reduzida durante a gestação ser aumentada nas primeiras semanas do puerpério.⁹ A gravidez pode ser mesmo a causa principal da atenuação da eficácia do sistema imune. Aparentemente, mesmo com o aumento proactivo da dosagem de corticosteroides e de azatioprina, as exacerbações da doença aparecem em cerca de 12% dos casos. Há também uma maior probabilidade de admissão neonatal na Unidade de Cuidados Intensivos.¹⁴

Num estudo anterior, demonstrou-se que os filhos de pacientes com HAI apresentam uma taxa de malformações, peso à nascença ou até mesmo idade gestacional muito semelhante à amostra representativa do resto da população sueca.⁷

1.3. Objetivos

Analisar os casos clínicos de pacientes grávidas com diagnóstico prévio de HAI, seguidas no Centro Materno Infantil do Norte (CMIN).

2. METODOLOGIA

Para o enquadramento teórico, procedeu-se a uma pesquisa usando termos MeSH (Medical Subject Headings) relacionados com este assunto, em bases de dados como MedLine e ScieLO. Não foi estabelecido qualquer limite de tempo quanto à data de publicação dos artigos consultados, mas deu-se preferência às publicações mais recentes, escritas em português ou inglês.

Realizou-se um estudo observacional retrospectivo através da consulta dos registos clínicos de todas as pacientes grávidas com diagnóstico prévio à conceção de HAI, seguidas desde janeiro de 2004 a maio de 2018 na consulta de Obstetrícia no CMIN.

Foi obtido parecer favorável para a realização desta análise pelo conselho de administração do CHP; pela Comissão de Ética para a Saúde do CHP; pelo Gabinete de Coordenação de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP, bem como pela Direção Clínica do mesmo. Uma vez que este estudo observacional não exigiu nenhuma alteração às práticas clínicas, não foi necessária a requisição do consentimento informado.

Foram incluídas no estudo, onze gravidezes de nove pacientes para a análise da evolução do curso da gravidez, do parto e do puerpério. Foram excluídas, as gestações que não permitiam esta análise por falta de dados.

O diagnóstico da HAI foi estabelecido de acordo com os critérios da GIHAI, pelo grupo do departamento de Medicina Interna/Hepatologia. As pacientes com cirrose foram identificadas de acordo com achados histológicos de biópsias hepáticas prévias.

Todas as gestações foram geridas por uma equipa multidisciplinar, formada por obstetras dedicados a Medicina Materna e Hepática e hepatologias.

As consultas pré-natais ocorreram, de acordo com o protocolo específico verificando-se uma consulta, uma vez por mês até às 28 semanas de gravidez, a cada duas semanas até às 32 semanas e, posteriormente, uma vez por semana.

A avaliação da função hepática foi realizada na consulta pré-concepcional e mensalmente no curso da gestação em simultâneo com a avaliação analítica.

Quanto às pacientes com cirrose hepática e hipertensão portal, foi executada a avaliação das varizes esofágicas durante o segundo trimestre e o tratamento profilático aplicado quando indicado.

A avaliação ultrassonográfica fetal foi realizada rotineiramente em todas as gestações e em todos os trimestres.

Os esquemas terapêuticos dos fármacos imunossupressores foram recolhidos e registados.

As complicações maternas e obstétricas durante a gestação e puerpério foram registadas.

Neste estudo, os conceitos seguintes, estão de acordo com os definidos no estudo de **BRAGA 2016**:

- desfecho adverso, compreende:

- aborto espontâneo: perda fetal antes da 20^a semana de gestação,
- parto pré-termo: parto antes da 37^a semana de gestação),
- desenvolvimento de distúrbios hipertensivos da gravidez e,
- morte perinatal: morte fetal ou neonatal.

- exacerbação da HAI: aumento de duas vezes nas transaminases séricas ou no aparecimento de sintomas.

- Remissão da HAI: melhoria analítica com normalização dos níveis de transaminases séricas

O parto por cesariana foi realizado apenas por indicações obstétricas, exceto quando na presença de cirrose.

A análise estatística foi realizada através do *software* Microsoft Excel 2016. Na caracterização da amostra foi utilizada estatística descritiva. Os dados analisados foram posteriormente comparados com a literatura publicada.

3. RESULTADOS

3.1. Características das pacientes

O estudo consta de onze gestações em nove pacientes.

O tempo médio entre o diagnóstico da HAI e a gravidez foi de 8,4 anos (2-19 anos). A idade média das pacientes no momento da concepção era de 31,1 anos (25-43 anos).

Todas as pacientes tinham uma biópsia hepática prévia à concepção a confirmar o diagnóstico de HAI, das quais 77,8% estavam classificadas no tipo 1. Através destes resultados histológicos foram identificadas quatro pacientes com cirrose hepática.

Uma paciente já tinha sido submetida a transplante hepático e teve recidiva da HAI no órgão transplantado.

Quanto à presença de outras doenças autoimunes, uma paciente apresentava síndrome de sobreposição hepática com Cirrose Biliar Primária, duas padeciam de Síndrome dos anticorpos anti fosfolípidos e duas de Doença de Crohn.

Os esquemas terapêuticos para a HAI antes das gestações distribuíam-se da seguinte forma: 27,3% em monoterapia com prednisolona, 18,2% em monoterapia com azatriopina e as restantes 54,5% gestações a associação dos dois fármacos anteriores.

As características detalhadas das pacientes são mostradas na tabela IV.

3.2. Atividade de HAI durante a gravidez

Das 11 gestações em estudo, verificou-se que em duas gestações (18,2%), de pacientes diferentes, ocorreu uma exacerbação da atividade da HAI. Uma paciente teve a exacerbação na 27^a semana de gestação (final do 2^o trimestre), que não se resolveu com o aumento da imunossupressão, tendo sido necessário, na 33^a semana de gestação, a interrupção da gravidez para controlar a doença hepática, clínica e analiticamente. Na outra paciente, a exacerbação ocorreu no 1^o trimestre da gestação, duas semanas antes do aborto espontâneo, contudo resolveu-se espontaneamente após o aborto, verificando-se remissão analítica e clínica da doença em poucas semanas. Nas restantes gestações a doença manteve-se estável, exceto uma em que a paciente revelou melhoria analítica após o segundo trimestre.

3.3. Desfecho obstétrico

Todos os pacientes iniciaram o seguimento obstétrico antes da 10^a semana de gestação.

Houve três abortos no primeiro trimestre (27,3% das gestações). Dois destes três abortos ocorreram numa paciente e a investigação subsequente a estes eventos concluiu um resultado positivo de anticorpos antifosfolípidos. Por conseguinte, na terceira e última gestação foi medicada com ácido acetilsalicílico (AAS) 100mg/dia e enoxaparina 40mg/dia. Esta paciente teve uma exacerbação da HAI na 27^a semana de gestação, como descrito anteriormente.

Ocorreram três partos pré-termo (27,3% das gestações), um destes casos devido à não remissão da exacerbação da HAI, já descrito anteriormente e dois casos em pacientes com diagnóstico de cirrose. Portanto, verificou-se que nas pacientes com cirrose ocorreram 50% de partos pré-termo. Estas últimas pacientes entraram em trabalho de parto espontâneo, uma na 36^a e outra na 30^a semana de gestação.

A duração média gestacional foi de 36,5 semanas (30 - 40). O peso médio dos recém-nascidos foi de 2771 grama (1320 - 3750).

Não houve outras complicações obstétricas, como distúrbios hipertensivos da gravidez, restrição do crescimento fetal, natimortos, malformações fetais ou mortes neonatais.

Verificou-se uma taxa de natalidade de 72,3%. A taxa de cesarianas foi de 75%.

4. DISCUSSÃO

A associação da HAI e gravidez é rara em Portugal, dado que a HAI é uma doença rara no nosso país.⁸

Reportou-se dois casos de exacerbação da HAI no curso da gestação (18,2%). Um caso, da paciente com a forma severa da HAI (SLA), resultou em aborto espontâneo, mas evoluiu com a remissão da doença, sem incremento da terapêutica imunossupressora. A forma severa da HAI, já tinha sido proposta como um possível fator de risco para a exacerbação da doença na gravidez.^{9,12}

Nas restantes pacientes, em que estavam presentes pacientes com cirrose e uma com transplante hepático, as gestações evoluíram sem exacerbações da doença. Isto parece estar relacionado não só com a manutenção da terapêutica prévia à conceção, mas também caso a HAI esteja estável com remissão completa.

No puerpério, não se verificaram exacerbações da HAI, o que não está de acordo com a maioria dos estudos na literatura. Esta realidade, parece estar relacionada, conforme sugerido pelo estudo português⁸, ao incremento da dose de imunossupressores durante o pós-parto com o objetivo de diminuir as exacerbações da doença no puerpério

Reportou-se uma taxa de partos pré-termo (27,3%) superior aos estudos de Westbrook, 2012¹², Scramm, 2006⁹, Buchel, 2002¹⁴ e Terrabuio, 2009¹³ (7,1% - 20,3%). Esta diferença pode ser justificada, pela taxa de natalidade, que neste estudo foi de 100% enquanto nos estudos destes autores citados varia de 67% a 92%.

Nas pacientes com cirrose, reportou-se que metade tiveram o parto pré-termo e todas as gestações foram viáveis. Já no estudo de westbrook, 2012¹², apenas 26% das pacientes com cirrose tiveram um parto pré-termo, contudo 42% das gestações não foram viáveis.

5. CONCLUSÕES

O desfecho obstétrico parece bom nas mulheres com HAI, mesmo que a doença esteja no estado de cirrose hepática compensada.

O sucesso destes casos, parece estar relacionado com a gestão multidisciplinar de uma equipa experiente nesta patologia, com o seguimento destas pacientes desde a consulta pré-concepcional até ao puerpério e monitorização constante da doença.

A manutenção da terapêutica pré-concepcional durante a evolução da gestação e incremento no pós-parto contribuem para evitar exacerbações da doença.

APÊNDICE

Tabela I – Sistema de pontuação para o diagnóstico de HAI revisto pelo GIHA^{2,6}

Parâmetro	Característica	Pontuação
Sexo	Feminino	+2
Razão ALP:AST (ou ALT)	> 3	-2
	1,5 - 3	0
	< 1,5	+2
Globulinas séricas ou IgG (número vezes acima do normal)	> 2	+3
	1,5 - 2	+2
	1 - 1,5	+1
	< 1	0
Títulos ANA, SMA ou anti-LKM-1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA	Positivo	-4
Marcadores víricos de infecção ativa	Positivo	-3
	Negativo	+3
História de fármacos hepatotóxicos	Sim	-4
	Não	+2
Média consumo de álcool	< 25 g/dia	+2
	> 60 g/dia	-2
Características histológicas	Hepatite de interface	+3
	Células plasmáticas	+1
	Rosetas	+1
	Nenhuma das anteriores	-5
	Alterações biliares	-3
	Outras alterações	-3
Doenças autoimunes	Tiroidite, colite, outras	+2
HLA	DR3 ou DR4	+1
Seropositividade para outros anticorpos		+2
Resposta à terapêutica	Remissão completa	+2
	Exacerbação	+3
Interpretação		
Pontuação pré-tratamento	HAI definitiva	>15
	HAI provável	10 - 15
Pontuação pós-tratamento	HAI definitiva	>17
	HAI provável	12 - 17

Tabela II – Sistema de pontuação simplificado para o diagnóstico de HAI do GIHAI^{2,6}

Parâmetro	Cutt-off	Pontuação
ANA ou SMA	≥1:40	1
ANA ou SMA	≥1:80	2*
Ou anti-LKM-1	≥1:40	
Ou SLA/LP	Positivo	
IgG	> limite superior normal	1
	> 1,10 vezes limite superior normal	2
Histologia hepática	Compatível com HAI	1
	Típica da HAI	2
Ausência de hepatite vírica	Sim	2
		≥ 6 HAI provável
		≥ 7 HAI definitiva

* Soma da pontuação obtida para todos os auto anticorpos não pode exceder o máximo de 2 pontos

Tabela III – Quadro síntese dos principais estudos

Autor, ano:	Westbrook, 2012¹²	Schramm, 2006⁹	Terrabuio, 2009³	Buchel, 2002¹⁴
Gestações/ Pacientes	81 / 53	42 / 22	54 / 39	14 / 5
Morte Materna	4	1	0	0
Complicação Severa	9 / 81	3/22	4 / 51	0 / 14
Descompensação Transplante	6	2	2	0
Com Cirrose	21	4	26	2
Morte Materna com Cirrose	3 / 4	0 / 1	0	0
% Complicação com Cirrose (%)	78	33	50	–
Exacerbação da HAI (%)	26 (33%)	31 (73%)	28 (54%)	12 (86%)
Taxa de natalidade	73	83	67	92
Aborto espontâneo (%)	9,9%	16,7%	24,1%	6,6%

Tabela IV – Gestações com HAI no CMIN, entre janeiro de 2004 a maio de 2018⁸

Paciente	Gravidez	Idade	História Obstétrica	Doença Materna	Medicação anterior à gravidez	Medicação durante a gravidez	Evolução da gravidez	Recém-nascido	Evolução após a gravidez
A	1	25	G 2 P 1+0	HAI tipo1 diagnosticada em 2004 (4 anos antes da gravidez) Cirrose hepática (Child-Pugh A)	Azatioprina 50mg id Prednisolona 5mg/dia	Azatioprina 50mg id Prednisolona 4mg/dia Ácido acetilsalicílico (ASA) 100mg/dia	Ø complicações	Trabalho espontâneo; Parto vaginal; 36 semanas 2800g; Índice Apgar 9/10 1º/5º minutos	Ø complicações
B	2	25	G 1 P 0	HAI tipo1 diagnosticada em 2000 (9 anos antes da gravidez) Talassemia Menor	Azatioprina 50mg 2id Prednisolona 7,5mg/dia	Azatioprina 50mg 2id Prednisolona 7,5mg/dia	Aborto no 1º trimestre	-	Ø complicações
	3	28	G 2 P 0+1	HAI tipo1 diagnosticada em 2000 (10 anos antes da gravidez) Talassemia Menor	Prednisolona 7,5mg/dia	Prednisolona 7,5mg/dia ASA 100mg/dia	Aborto no 1º trimestre	-	Ø complicações
	4	29	G 3 P 0+2	HAI tipo1 diagnosticada em 2000 (10 anos antes da gravidez) Talassemia Menor Positividade para anticorpos anti fosfolípídeo	Prednisolona 7,5mg/dia Hidroxicloroquina 400mg/dia	Prednisolona 7,5mg/dia (aumento da dose no fim do 2º trimestre para 60 mg/dia) Hidroxicloroquina 400mg/dia Enoxaparina 40mg/dia Azatioprina 50mg 2x/dia (início à 27ª semana) ASA 100mg/dia	Exacerbação analítica e clínica com início às 27 semanas de gestação	Cesariana eletiva por razão materna à 33ª semana de gestação 1950g; Índice Apgar 8/9 1º/5º minutos	Boa evolução clínica e analítica durante as primeiras semanas pós-parto
C	5	43	G 4 P 3+0	HAI tipo1 diagnosticada em 2007 (2 anos antes da gravidez)	Prednisolona 7,5mg/dia Ácido ursodeoxicólico 250mg 3id	Prednisolona 7,5mg/dia Ácido ursodeoxicólico 250mg 3id	Ø complicações	Cesariana de urgência na 38ª semana de gestação, secundária a sofrimento fetal (verdadeiro nó umbilical); 3065g; Índice Apgar 2/71º/5º minutos	Ø complicações
D	6	27	G 1 P 0	HAI tipo 1 diagnosticada em 1992 (19 anos antes da gravidez) Cirrose hepática com hipertensão portal (Child-Pugh A)	Azatioprina 50mg 2id Propranolol 40mg 3xid Prednisolone 7,5mg/day	Azatioprina 50mg 2id Propranolol 40mg 3xid Prednisolone 7,5mg/day	Ø complicações	Cesariana de urgência na 38ª semana de gestação, secundária a sofrimento fetal após ruptura espontânea de membrana; 2550g Índice Apgar 7/8 1º/5º minutos	Ø complicações
E	7	34	G 1 P 0	HAI tipo3 diagnosticada em 2001 (12 anos antes da gravidez)	Azatioprina 50mg 2id Prednisolona 5mg/day	Azatioprina 50mg 2id Prednisolona 5mg/day	Aborto no 1º trimestre Exacerbação analítica 2 semanas antes do aborto	-	Boa evolução clínica e analítica durante as primeiras semanas após o aborto
F	8	38	G 5 P 3+1	HAI tipo1 diagnosticada em 2009 (3 anos antes da gravidez)	Azatioprina 50mg 2id	Azatioprina 50mg 2id	Ø complicações	Cesariana eletiva na 38ª semana de gestação, apresentação pélvica; 3618g; Índice Apgar 8/9 1º/5º minutos	Ø complicações
G	9	33	G 1 P 0	HAI tipo1 diagnosticada em 2009 (5 anos antes da gravidez)	Azatioprina 50mg 2id Prednisolona 5mg/dia	Azatioprina 50mg 2id Prednisolona 5mg/dia	Melhoria analítica durante o 2º trimestre	Parto vaginal 3750g Índice Apgar 9/10 1º minuto/5º minuto	Ø complicações
H	10	30	G 1 P 0	HAI tipo1 diagnosticada em 2014 (3 anos antes da gravidez) Cirrose hepática Doença de Crohn Positividade para anticorpos anti cardiolipina	Azatioprina 75mg id Prednisolona 5mg/dia	Azatioprina 75mg id Enoxaparina sódica 40mg/0,4ml AAS 100mg/dia (suspendeu à 35ª semana de gestação) Mesalazina 40mg/dia	Ø complicações	Cesariana eletiva na 39ª semana 3115g Índice Apgar 9/10 1º/5º minutos	Ø complicações
I	11	30	G 1 P 0	HAI tipo2 diagnosticada em 2002 (15 anos antes da gravidez) Cirrose hepática Transplante hepático em 2004 Doença de Crohn	Tacrolimus 5,5 + 5mg/dia Azatioprina 50mg id Prednisolona 5mg/dia	Tacrolimus 5,5+5mg/dia (aumento da dose à 25ª semana de gestação para 6,5+5 mg/dia) Azatioprina 50mg Prednisolona 5mg/dia AAS 100mg/dia	Ø complicações	Cesariana de urgência na 30ª semana de gestação, secundária a trabalho de parto espontâneo; 1320g; Índice Apgar 8/9 1º/5º minutos	Ø complicações

BIBLIOGRAFIA

1. Orgul G, Ozkan EU, Celik HT, Beksac MS. Autoimmune hepatitis and pregnancy: report of two cases with different maternal outcomes. *Clin Exp Hepatol* 2017;3:212-4.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004.
3. Lammert C, Loy VM, Oshima K, Gawrieh S. Management of Difficult Cases of Autoimmune Hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:9.
4. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;41:126-39.
5. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2010;51:2193-213.
6. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis--Update 2015. *J Hepatol* 2015;62:S100-11.
7. Danielsson Borssten A, Wallerstedt S, Nyhlin N, et al. Pregnancy and childbirth in women with autoimmune hepatitis is safe, even in compensated cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:479-85.
8. Braga AC, Vasconcelos C, Braga J. Pregnancy with autoimmune hepatitis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016;9:220-4.
9. Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:556-60.
10. Aggarwal N, Chopra S, Suri V, Sikka P, Dhiman RK, Chawla Y. Pregnancy outcome in women with autoimmune hepatitis. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:19-23.
11. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97-102.
12. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012;38:J239-44.
13. Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Cancado EL. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:350-6.
14. Buchel E, Van Steenberg W, Nevens F, Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3160-5.