


**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE  
– UFCSPA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**



**Deficiência de vitamina D  
na hepatite autoimune**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Fernando Sehbe Fichtner**

**Porto Alegre 2019**

# **Deficiência de vitamina D na hepatite autoimune**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Gabriela Perdomo Coral

**Porto Alegre**

**2019**

## Catalogação na Publicação

Sehbe Fichtner, Fernando  
Deficiência de vitamina D na hepatite autoimune /  
Fernando Sehbe Fichtner. -- 2019.  
49 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2019.

Orientador(a): Gabriela Perdomo Coral.

1. Hepatite autoimune . 2. Deficiência de  
vitamina D . 3. Prevalência. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

Fernando Sehbe Fichtner

# Deficiência de vitamina D na hepatite autoimune

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Gabriela Perdomo Coral

Aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2019.

Banca examinadora:

\_\_\_\_\_  
Dr(a). \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Dr(a). \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Dr(a). \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Porto Alegre 2019

## **Agradecimentos**

Agradeço a todos que colaboraram, direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Agradecimento especial aos meus pais, Luiz Fernando Rizzo Fichtner, que foi um grande exemplo de caráter e honestidade que levo comigo, e minha mãe, Elizabeth Sehbe Fichtner, pela educação e afeto até hoje. Agradeço a minha orientadora Prof. Dra. Gabriela Perdomo Coral pela paciência, orientação e conselhos dados durante esses anos.

Agradeço também a minha namorada Mariana Tochetto Bertoldo pelo apoio durante esses anos e aos meus colegas e amigos também pelo apoio nos momentos difíceis.

Meu muito obrigado a todos!

## Resumo

**Introdução:** a hepatite autoimune (HAI) é uma doença hepática inflamatória crônica, de causa desconhecida, que afeta predominantemente as mulheres. Estudos tem apontado uma relação entre deficiência de vitamina D e doenças autoimunes, incluindo a HAI. **Objetivo:** determinar a prevalência da deficiência de vitamina D em pacientes com HAI e avaliar as variáveis associadas com esta deficiência. **Pacientes e métodos:** Estudo transversal que incluiu pacientes com HAI atendidos nos ambulatórios de gastroenterologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e São Lucas da PUCRS entre outubro de 2016 a dezembro de 2018. Foram analisados 23 pacientes com HAI e 27 pacientes controles, sem doença hepática, sendo dosado níveis séricos de 25OHD e avaliando as seguintes variáveis: sexo, idade, cirrose, trombocitopenia, fibrose avançada e atividade inflamatória. **Resultados:** Dos 23 pacientes com HAI, 12 (52%) apresentaram deficiência de 25OHD e 20 (87%) eram do sexo feminino. A mediana da idade foi de 41 (16-69) anos, a mediana dos níveis de 25OHD entre todos os pacientes com HAI foi de 19,2 (11-44,5) ng/ml e 15 pacientes (65,2%) tinham cirrose hepática. No grupo de 27 participantes usados como controle, 19 (70%) eram do sexo feminino, com uma mediana de idade de 55 (17-82) anos e mediana de 25OHD de 26 (11-45) ng/ml. Análise multivariada demonstrou que HAI foi um fator de risco para deficiência de vitamina D (OR 6,27, IC 1.64-23.97;  $p=0,01$ ). Não foi encontrada associação entre deficiência de vitamina D e as seguintes variáveis: sexo, idade, cirrose, trombocitopenia, fibrose avançada e atividade inflamatória. **Conclusão:** A HAI foi um preditor importante de deficiência de 25OHD, sugerindo uma associação entre essas duas doenças. Além disso, a mediana de vitamina D menor que 20 nos pacientes com HAI reforça a necessidade de monitoramento adequado e reposição de vitamina, quando indicado.

**Palavras chave:** Hepatite autoimune, deficiência de vitamina D, prevalência.

## Abstract

**Introduction:** Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory liver disease of unknown cause that predominantly affects women. Studies have pointed towards a relationship between Vitamin D deficiency and autoimmune diseases, including AIH.

**Objective:** to determine the prevalence of Vitamin D deficiency in patients with AIH, as well as evaluate the variables associated with this deficiency. **Patients and**

**Methods:** This cross-sectional study included patients with AIH from the gastroenterology outpatient clinics of the Irmandade Santa Casa de Misericórdia of Porto Alegre and São Lucas Hospital of PUCRS, between October 2016 and December 2018. A total of 23 patients with AIH and 27 control patients, without liver disease, were analyzed; the participant's serum levels of 25OHD and the following variables were evaluated: age, gender, presence of cirrhosis, thrombocytopenia, advanced fibrosis, and inflammation. **Results:** Of the 23 patients with AIH, 12 (52%) had 25OHD deficiency and 20 (87%) were female. The median age was of 41 (16-69) years, the median 25OHD levels among all patients with AIH was 19.2 (11-44.5) ng/ml, and 15 patients (65.2%) had liver cirrhosis. Of the 27 participants in the control group, 19 (70%) were female, with a median age of 55 (17-82) years, and they presented a median 25OHD levels of 26 (11-45) ng/ml. Multivariate analysis showed that AIH was a risk factor for Vitamin D deficiency (OR 6.27, CI 1.64-23.97;  $p=0.01$ ). No association was found between Vitamin D deficiency and the following variables: gender, age, cirrhosis, thrombocytopenia, advanced fibrosis, and inflammatory activity. **Conclusion:** AIH was an important predictor of 25OHD deficiency, suggesting an association between these two diseases. Moreover, Vitamin D levels with a median lower than 20 in patients with AIH reinforces the need for adequate monitoring and vitamin replacement, when indicated.

**Keywords:** Autoimmune hepatitis, Vitamin D deficiency, prevalence

## Lista de figuras

Revisão de Literatura:

Figura 1 – Síntese da Vitamina D.....23

## Lista de quadros e tabelas

### Revisão de Literatura:

Quadro 1 - Sistema de escore diagnóstico de HAI.....19

Quadro 2 - Critérios simplificados para o diagnóstico de HAI.....19

### Artigo Científico:

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes.....43

Tabela 2 - Características gerais dos pacientes com hepatite autoimune.....44

Tabela 3 - Variáveis analisadas em relação à deficiência de vitamina D na população total do estudo (análise multivariada).....44

Tabela 4 - Variáveis analisadas em relação à deficiência de vitamina D entre os pacientes com HAI (análise multivariada).....45

**Lista de siglas e abreviações**

25OHD	25-hidroxivitamina D
ALT	Alanino aminotransferase
Anti-LC1	Anticitosol hepático
Anti-LKM-1	Antimicrosoma de fígado e rim tipo 1
Anti-SLA/LP	Anticorpo antiantígeno hepático solúvel/antifígado pâncreas
APC	Célula apresentadora de antígeno
AR	Artrite reumatoide
AST	Aspartato transaminase
AZA	Azatioprina
CBP	Cirrose biliar primária
CEP	Colangite esclerosante primária
FAN	Anticorpo antinúcleo
HAI	Hepatite autoimune
HLA	Antígenos de leucócitos humanos
GIHAI	Grupo Internacional de Hepatite Autoimune
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucinas
IS	Sistema internacional
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
MHC	Molécula de complexo maior de histocompatibiliade

NK	<i>Natural killers</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
SMA	Antimúsculo liso
Th	<i>T helper</i>
TNF	Fatore de necrose tumoral
Treg	T reguladores
VDR	Receptores de vitamina D

## Sumário

<b>1- Revisão de Literatura.....</b>	<b>13</b>
1.1. Introdução.....	13
1.2. Hepatite autoimune.....	14
1.2.1. Epidemiologia.....	14
1.2.2. Fisiopatologia.....	14
1.2.3. Manifestações Clínicas.....	15
1.2.4. Auto Anticorpos.....	16
1.2.5. Diagnóstico.....	17
1.2.6. Tratamento.....	20
1.3. Vitamina D.....	22
<b>2- Justificativa.....</b>	<b>26</b>
<b>3- Objetivos.....</b>	<b>27</b>
<b>4- Referências Bibliográficas.....</b>	<b>28</b>
<b>5- Artigo Científico.....</b>	<b>36</b>
<b>6- Conclusões e Perspectivas futuras.....</b>	<b>48</b>

## 1. Revisão de literatura

### 1.1. Introdução

Hepatite autoimune (HAI) é uma doença inflamatória crônica do fígado, caracterizada pela perda da tolerância contra os hepatócitos levando a destruição do parênquima hepático<sup>1</sup>. Inicialmente a doença foi associada a outras doenças autoimunes e sendo denominada "hepatite lupoide" devido à presença de anticorpos antinucleares e células do lúpus eritematoso<sup>2</sup>. Essas observações levaram à suposição de que a base dessa patologia era secundária à alteração imunológica. O termo HAI foi introduzido por Mackay e colegas em 1965 quando o conceito de autoimunidade foi reconhecido em um consenso internacional<sup>3</sup>.

Atualmente a HAI é reconhecida como uma doença hepática inflamatória crônica, relativamente rara, de causa desconhecida, que afeta predominantemente as mulheres. Caracteriza-se pela presença de hepatite de interface e infiltração linfoplasmocítica em exame histológico, hipergamaglobulinemia e autoanticorpos. O diagnóstico é feito mediante sistemas de escore diagnóstico<sup>4,5,6</sup> que permitem caracterizar a HAI como provável ou definitiva, envolvendo a combinação de achados clínicos, laboratoriais e histológicos, com exclusão de outras causas de doença hepática crônica, como a doença de Wilson, hepatite viral, doença hepática induzida por fármaco, doença hepática gordurosa não alcoólica e colangiopatias imunes [cirrose biliar primária (PBC) e colangite esclerosante (CEP)]<sup>7</sup>.

A vitamina D é um hormônio lipossolúvel cuja principal ação biológica é regular a homeostase mineral e esquelética, porém exerce também um papel imunomodulador e anti-inflamatório<sup>8</sup>. Pode ser obtida a partir de fontes exógenas (vitamina D2) ou pode ser sintetizada endogenamente a partir do colesterol (vitamina D3) e é metabolizada em 25-hidroxivitamina D no fígado, podendo ter sua atividade alterada em pacientes com hepatopatia. Pacientes com disfunção hepática severa podem ter comprometida a hidroxilação da vitamina D e ter os níveis circulantes de 25-hidroxivitamina D diminuídos<sup>8</sup>.

## 1.2. Hepatite autoimune

### 1.2.1. Epidemiologia

A HAI é uma doença hepática crônica, que pode afetar todas as populações e grupos etários, porém com uma prevalência maior entre as mulheres. É caracterizada por hipergamaglobulinemia, mesmo na ausência de cirrose, bem como pela circulação de auto anticorpos e associação com antígenos de leucócitos humanos (HLA), tais como DR3 ou DR4. Outras características dessa doença são a presença de atividade de interface na biópsia hepática e uma resposta favorável à imunossupressão. Quando não tratada, a doença resulta frequentemente em cirrose, insuficiência hepática e morte<sup>9,10</sup>.

A HAI é considerada relativamente rara, com prevalência variando entre 15 a 25 casos por 100 000 habitantes na Europa, porém com aumento recente da prevalência tanto nos homens quanto nas mulheres<sup>9</sup>. No Brasil, apesar dos poucos estudos realizados, é responsável por 5-19% das doenças hepáticas dos principais centros e por menos de 5% dos pacientes em lista de transplante<sup>10</sup>.

### 1.2.2. Fisiopatologia

A HAI ocorre como consequência de uma predisposição genética, exposição antigênica à vários fatores que afetam a exibição de auto antígenos, ativação imune e proliferação de células que perpetuam esse processo. Os fatores desencadeantes incluem agentes infecciosos, medicamentos e toxinas. O tempo de atraso entre a exposição ao gatilho antigênico e o início da doença pode ser longo e a presença do agente desencadeante não é necessário para perpetuar a doença. A célula CD4+ T *helper* é a principal célula efetora e sua ativação é o passo inicial na via patogênica<sup>11</sup>.

Os antígenos são apresentados para os linfócitos T *helper* em uma molécula de complexo maior de histocompatibilidade (MHC) classe II de uma célula apresentadora de antígeno (APC), seja num linfonodo regional ou no próprio fígado. Os alelos do MHC determinam a sua propriedade de apresentação de certo antígenos. Na HAI, a predisposição genética está relacionada aos genes dos HLA da classe II, mais especificamente ao locus HLA-DRB1<sup>11</sup>.

O linfócito T *helper* (Th) ativado se diferencia em linfócitos Th1 e Th2, na presença de interleucinas (IL) 12 ou 14, de acordo com a natureza do antígeno. Isso desencadeia uma série de reações imunes determinada pelas citocinas que essas células produzem. Linfócitos Th1 secretam IL-2 e interferon- $\gamma$ , que irão estimular linfócitos T citotóxicos, aumentar a expressão de moléculas HLA classe II, induzir a expressão de moléculas HLA classe II nos hepatócitos e ativar macrófagos. Os macrófagos liberam IL-1 e fatores de necrose tumoral (TNF), enquanto os linfócitos Th2 secretam IL-4, IL-10 e IL-13, estimulando a produção de auto anticorpos através de linfócitos B. Linfócitos T reguladores (Treg) são derivados dos linfócitos Th na presença de fatores de crescimento transformadores. Na presença de linfócitos Treg defeituosos a destruição do hepatócito ocorre pela ativação de mecanismos causadores de lesão, incluindo linfócitos T citotóxicos, citocinas liberadas por linfócitos Th1, macrófagos ativados e ativação de complemento ou adesão de células *natural killers* (NK) aos hepatócitos revestidos por auto anticorpos<sup>11</sup>.

A suscetibilidade genética para HAI tipo 1 está associada aos HLAs DR3 e DR4 em pacientes caucasianos e orientais. No Brasil, entretanto, a suscetibilidade está relacionada primariamente ao HLA DR13. Pacientes com HLA DR13 apresentam idade precoce de apresentação em relação aqueles com HLA DR3. No Brasil essa suscetibilidade está relacionada apenas aos pacientes com reatividade para o anticorpo antimicrofilamentos, não sendo observada relação com o anticorpo antinúcleo (FAN). Esses achados permitem inferir que a doença na América do Sul apresente características particulares<sup>12</sup>.

A predisposição genética também difere nos dois tipos de HAI nas diferentes regiões geográficas. No Brasil a suscetibilidade genética da HAI tipo 2 está relacionada ao HLA DR7 e ao DR3 nos pacientes com DR7 ausente<sup>12</sup>.

### 1.2.3. Manifestações Clínicas

HAI é uma síndrome clinicamente distinta, que pode apresentar variações em sua apresentação clínica, laboratorial e histológica. Sua apresentação clínica varia desde assintomática à aguda/grave ou até mesmo fulminante, quase idêntica a um episódio de hepatite viral. A manifestação clínica mais comum da doença é a fadiga, observada em até 86% dos pacientes<sup>7</sup>. A doença pode também apresentar-se insidiosamente, sem qualquer sintoma aparente ou associado aos seguintes sintomas

inespecíficos: dor no quadrante superior direito, letargia, mal-estar, anorexia, perda de peso, náuseas, prurido, icterícia flutuante e poliartralgia (envolvendo as pequenas articulações, sem artrite), por vezes, com anos de pré-existência. Um terço dos doentes no momento do diagnóstico já desenvolveu cirrose, independentemente da presença de sintomas, devido ao atraso no diagnóstico<sup>13,14,15</sup>.

A HAI deve ser considerada na presença de doença hepática crônica ou nos casos com manifestação aparentemente aguda, especialmente se associada a hipergamaglobulinemia e em associação com outras doenças autoimunes. O diagnóstico é geralmente estabelecido durante a investigação da elevação de aminotransferases séricas em exames de rotina ou realizados durante a investigação de outras doenças<sup>7,11,15</sup>.

O exame físico pode ser normal, porém quando a cirrose está presente, o paciente pode apresentar hepatomegalia, icterícia, esplenomegalia, eritema palmar e aranhas vasculares. Em estágios avançados o quadro clínico de hipertensão portal predomina, incluindo ascite, varizes esofágicas e/ou gástricas, gastropatia hipertensiva portal, citopenias secundárias à hiperesplenismo, bem como encefalopatia hepática<sup>7,15</sup>.

#### 1.2.4. Auto Anticorpos

Pacientes com HAI apresentam títulos significativos de auto anticorpos, maiores ou iguais a 1/40 nos testes com imunofluorescência indireta. Porém, a titulação de auto anticorpos não reflete a extensão da resposta imune ou a gravidade da doença, podendo estar ausentes em até 10% dos casos e negatizar com o tratamento<sup>10</sup>.

Os auto anticorpos pesquisados na investigação da HAI são o antinúcleo (FAN), antimúsculo liso (SMA), antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (LKM-1) e anticitosol hepático (anti-LC1). Anticorpo antiantígeno hepático solúvel/antifígado pâncreas (anti-SLA/LP) e o anticorpo antireceptor asialoglicoproteína não precisam ser pesquisados de rotina<sup>10</sup>.

Através do padrão de autoanticorpos detectados, propôs-se uma subclassificação da doença em dois ou três subtipos<sup>7,15-18</sup>:

- HAI tipo 1: caracteriza-se pela presença de FAN e/ou SMA. É o tipo mais frequente de HAI (90% dos casos), acomete pacientes de qualquer idade e apresenta grande variabilidade de gravidade clínica e histológica. Costuma apresentar boa resposta ao tratamento, mas com taxas de recidiva variáveis após retirada da medicação e necessidade de manutenção da medicação a longo prazo<sup>7,15-18</sup>.

- HAI tipo 2: caracteriza-se pela detecção de anti-LKM1 e/ou anti-LC1. Representa até 10% dos casos de HAI e geralmente acomete pacientes na infância ou idade adulta jovem. A gravidade de sua apresentação clínica e histopatológica é frequentemente aguda e avançada, podendo apresentar falhas de tratamento e surtos frequentes após retirada da medicação. A necessidade de manutenção de tratamento a longo prazo é muito comum<sup>7,15-18</sup>.

A descoberta de anticorpos anti-SLA/LP levou a definição de um terceiro subtipo de HAI, uma forma mais grave, com a necessidade de imunossupressão permanente ao longo da vida, segundo alguns autores<sup>16,17,18</sup>.

A validade destas classificações ainda permanece questionável<sup>15</sup>.

#### 1.2.5 Diagnóstico

A HAI é uma doença que não possui características patognomônicas ou marcadores com sensibilidade e especificidade suficientes para definir o seu diagnóstico isoladamente. Apesar da positividade dos auto anticorpos ser importante para o diagnóstico e classificação da doença, eles podem estar presentes em outras doenças hepáticas, infecciosas e reumatológicas, e ausentes em até 10% dos casos. Assim sendo, o diagnóstico definitivo é feito mediante a combinação de achados clínicos, laboratoriais e histológicos, com exclusão de outras causas de doença hepática<sup>5,6,7,21</sup>.

HAI deve ser considerada em pacientes com alanino aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST) elevadas, aumento de imunoglobulina G (IgG), alto títulos de anticorpos circulantes, testes sorológicos para hepatites virais negativos e exclusão de hepatite tóxica. No entanto, nem todos esses achados laboratoriais precisam estar presentes em um único paciente. Elevação sérica da IgG é um achado comum em pacientes com HAI, mas níveis normais podem ser encontrados em até 30% desses pacientes<sup>19,20,21</sup>.

A biópsia hepática é considerada um pré-requisito para o diagnóstico de HAI, além de fornecer avaliação histológica da gravidade da doença, excluir outras causas de hepatite e orientar decisões de tratamento, devendo ser realizada antes de se iniciar o tratamento, desde que não haja contraindicações<sup>4,5,6</sup>. Não existem critérios histológicos específicos que confirmem o diagnóstico de HAI, mas a hepatite de interface é considerada a marca histológica da HAI, sendo definida como um processo de infiltração inflamatória e necrose do parênquima hepático em sua interface com o espaço porta<sup>22,23</sup>. É encontrada em 84-98% dos pacientes com HAI<sup>24,25,26</sup>, mas também pode ser vista em pacientes com hepatite viral ou induzida por drogas. Os infiltrados do espaço-porta, septo e parênquima consistem predominantemente de linfócitos e plasmócitos. Por outro lado, os plasmócitos não estão invariavelmente presentes e sua ausência, portanto, não exclui o diagnóstico de HAI, podendo estar ausentes em até um terço dos pacientes<sup>26,27</sup>.

Em um estudo recente, a emperipolesse e a formação de rosetas se demonstraram preditores histológicos superiores de HAI quando comparadas com as características histológicas típicas de hepatite de interface e infiltrado plasmocítico<sup>28</sup>. A presença de roseta hepatocitária representa acentuada atividade regenerativa.

Para uniformizar e melhor definir o diagnóstico da doença, um grupo de especialistas, denominados de Grupo Internacional de Hepatite Autoimune (GIHAI), propôs um sistema de pontuação e critérios diagnósticos em 1993<sup>4</sup>, sendo revisto em 1999<sup>5</sup>, onde estabeleceram um sistema de escore diagnóstico que permite caracterizar a HAI como provável ou definitiva (tabela 1).

Quadro 1. Sistema de escore diagnóstico de HAI<sup>5</sup>

Escore Diagnóstico para HAI					
<b>Sexo</b>		<b>Marcadores virais</b>		<b>Fenótipos HLA</b>	
feminino	+2	Positivos	-3	DR3 ou DR4	+1
<b>Fosfatase alcalina / AST (ou ALT)</b>		Negativos	+3		
> 3 vezes	-2	<b>Outros marcadores</b>			
< 1,5 vezes	+2	anti SLA, anti actina, anti LC1, pANCA	+2	<b>Resposta ao tratamento</b>	
1,0 - 1,5 vezes o normal	+1	<b>Álcool</b>		Completa	+2
< 1,0 vezes o normal	0	< 25 g/d	+2	Recidiva	+3
<b>FAN, AML ou anti-LKM1</b>		> 60 g/d	-2		
> 1:80	+3	<b>Outra doença autoimune</b>		<b>Escore Diagnóstico</b>	
1:80	+2	tireoidite, colite ou outra	+2	<b>Pré-tratamento</b>	
1:40	+1	<b>Achados histopatológicos</b>		definitivo	> 15
< 1:20	0	hepatite de interface	+3	provável	10-15
<b>Anticorpo anti-mitocôndria</b>		Infiltrado plasmacítico	+1	<b>Pós-tratamento</b>	
positivo	-4	Rosetas	+1	definitivo	> 17
<b>Drogas</b>		nenhum dos acima	-5	provável	12-17
sim	-4	alterações biliares	-3		
não	+1	alt. sugest. de outra patologia	-3		

\*<sup>5</sup>Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. (MODIFICADA)

Mais recentemente, foi proposto um sistema com formato simplificado para uso clínico de rotina baseado em quatro variáveis: presença e nível de anticorpos, elevação de IgG, marcadores histológicos típicos e ausência de marcadores virais (tabela 2)<sup>6</sup>.

Quadro 2. Critérios simplificados para o diagnóstico de HAI<sup>6</sup>

Varável	Resultado	Pontuação
<b>FAN ou AML</b>	≥ 1/40	1
<b>FAN ou AML ou LKM ou SLA</b>	≥ 1/80 ≥ 1/40 Positivo	2
<b>IgG ou γ-globulina</b>	> Limite superior da normalidade	1
	> 1,1x limite superior da normalidade	2
<b>Histologia hepática<sup>%</sup></b>	Compatível com HAI <sup>#</sup>	1
	Típica de HAI <sup>&amp;</sup>	2
<b>Hepatite viral</b>	Ausente	2
<b>Interpretação</b>	Diagnóstico Provável ≥ 6 / Definitivo ≥ 7	

<sup>%</sup>Condição necessária – evidência de hepatite  
<sup>#</sup> Achados histológicos de hepatite crônica com infiltrado linfocitário, sem todos os achados considerados típicos  
<sup>&</sup> Achados histológicos simultâneos de hepatite de interface, infiltrado portal linfocitário/linfoplasmocitário com extensão para o parênquima e rosetas

\*<sup>6</sup> Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48:169–176 (MODIFICADA)

O sistema de pontuação original possui maior sensibilidade para o diagnóstico do que o sistema simplificado (100% vs. 95%), mas o sistema simplificado possui maior especificidade (90% vs. 73%) e valor preditivo (92% vs. 82%)<sup>29,30,31,32</sup>.

#### 1.2.6. Tratamento

O tratamento da HAI visa obter a remissão completa da doença e evitar a progressão da doença hepática. Isso requer principalmente tratamento de manutenção permanente ou, em alguns poucos pacientes, indução de uma remissão sustentada após a retirada do tratamento<sup>15</sup>.

Quando não tratada, a HAI apresenta mau prognóstico, com taxas de sobrevida em 5 e 10 anos de 50% e 10%, respectivamente<sup>32</sup>. Até 40% dos pacientes com doença grave não tratada evoluem para óbito dentro de seis meses do diagnóstico e há evolução para cirrose hepática em pelo menos 40% dos pacientes<sup>33</sup>. A sobrevida dos pacientes com resposta completa ao tratamento é semelhante à da população normal e excede 80% em 20 anos<sup>33,34,35</sup>.

Segundo os *guidelines* atualizados pela *European Association for the Study of the Liver* em 2015, *British Society of Gastroenterology* em 2011 e a *American Association for the Study of Liver Diseases* em 2010, as indicações absolutas para tratamento são níveis de AST maiores ou iguais a 10 vezes o valor normal, aumento maior ou igual a 5 vezes das aminotransferases associados ao nível de gamaglobulinas maior que 2 vezes o valor normal ou achados histológicos de necrose em ponte ou necrose panacinar<sup>15,34,36</sup>.

Apesar das indicações absolutas de tratamento, a tendência atual é tratar a maioria dos pacientes, levando em conta o julgamento clínico e pesando-se os riscos e os benefícios advindos da imunossupressão em longo prazo. O tratamento deve ser questionado nos casos de cirrose hepática descompensada sem atividade inflamatória importante e em pacientes em lista de transplante, pelo risco de mortalidade por causa infecciosa associada à imunossupressão<sup>33,34,37</sup>.

O tratamento convencional atual consiste em uma indução com prednisona na dose de 1mg/kg, não excedendo de 60mg/dia na monoterapia, seguida de redução gradativa do corticoide e adição subsequente de azatioprina (AZA) na dose de 1-2mg/Kg/dia, para terapia de manutenção com dose mínima de corticoide. Quando o

tratamento é iniciado com terapia combinada com AZA utiliza-se a dose de 30 mg/dia de prednisona, com taxa de resposta semelhante a monoterapia com corticoide. Após a normalização de ALT e AST, a prednisona pode ser reduzida gradativamente em 10 mg por semana, até atingir a dose de 20 mg ao dia. Nos pacientes tratados com terapia combinada pode-se reduzir a prednisona em 5 mg por semana até a dose de 15 mg/dia. A partir desse ponto uma redução mais lenta é recomendada<sup>34,38</sup>. A opção por esses tratamentos é baseada em estudos controlados realizados há três décadas, que indicaram o efeito benéfico do corticoide no tratamento da HAI, aumentando a sobrevida, melhorando a sintomatologia e reduzindo ou normalizando as alterações laboratoriais e a histologia hepática<sup>33,34,37</sup>.

Em até 10% dos pacientes com HAI a terapia convencional com prednisona e azatioprina não é bem sucedida devido a efeitos colaterais ou ausência de resposta clínica<sup>34,36</sup>. Nos pacientes com falha à terapia convencional, opções terapêuticas com ciclosporina, tacrolimus, metotrexate, ciclofosfamida e micofenolato têm sido utilizadas na substituição da azatioprina, com resultados promissores<sup>39-46</sup>.

Na Europa o uso de prednisolona tem sido preferido, principalmente nos casos de hepatite aguda fulminante, pois ela não necessita de conversão intra-hepática para sua forma metabólica ativa, apesar de não apresentar diferença nos desfechos<sup>47-49</sup>. Budesonida é outro glicocorticoide que tem sido utilizado em combinação com azatioprina como opção terapêutica, apresentando menos efeitos colaterais e normalização de transaminases mais frequente quando comparado a prednisona. Seu uso parece ser mais apropriado em pacientes não cirróticos, obesos, com diabetes mellitus, hipertensos, com osteoporose ou virgens de tratamento<sup>50-52</sup>.

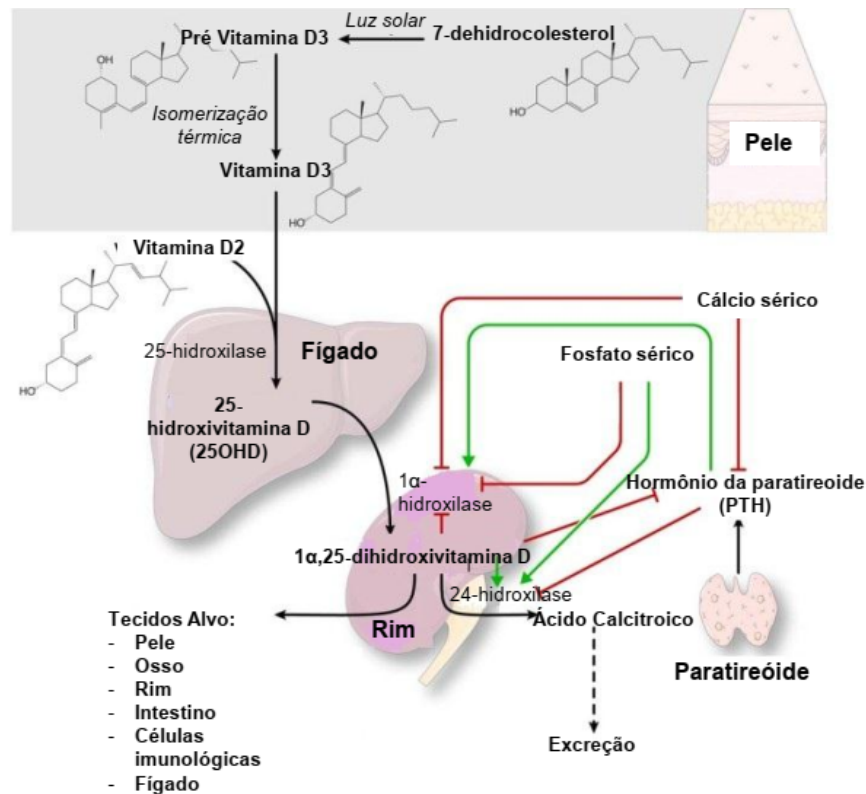
### 1.3. Vitamina D

A vitamina D é um hormônio lipossolúvel cuja principal ação biológica é regular a homeostase mineral e esquelética. Pode ser obtida a partir de fontes exógenas (vitamina D<sub>2</sub>) ou pode ser sintetizada endogenamente a partir do colesterol (vitamina D<sub>3</sub>)<sup>53</sup>.

A epiderme é a principal fonte de vitamina D, responsável por 80% da necessidade diária, e a dieta os demais 20%, principalmente na forma de vitamina D<sub>2</sub>. A síntese endógena da vitamina D é realizada na pele através da conversão de 7-deidrocolesterol para forma de pré-vitamina D<sub>3</sub> pela radiação ultravioleta. Esse passo inicial é seguido por uma isomerização da pré-vitamina D<sub>3</sub> à vitamina D<sub>3</sub>. Independentemente da sua origem, a vitamina D é metabolizada em 25-hidroxivitamina D no fígado pela 25-hidroxilase. Por fim, a forma ativa da vitamina D, 1, 25-dihidroxivitamina D, é produzida no rim através de um processo de hidroxilação envolvendo a 1 $\alpha$ -hidroxilase, também conhecida como citocromo CYP27B1. A homeostase da vitamina D é regulada através do controle hormonal e mineral. O nível de fosfato sérico regula diretamente a síntese de vitamina D, enquanto a regulação do cálcio é mediada pelo hormônio da paratireoide. Por fim, a 1 $\alpha$ ,25-dihidroxivitamina D exerce um controle de *feedback* na sua própria síntese e também regula positivamente o seu catabolismo (Fig. 1)<sup>53</sup>.

A forma ativa da vitamina D circulante é transferida para os tecidos alvo e regula inúmeras funções, em vários tipos de células, através da ligação aos receptores de vitamina D (VDR)<sup>54</sup>. O VDR é expresso em quase todas as células imunes, mediando as propriedades imunoreguladoras da vitamina D. De fato, a vitamina D através dos seus receptores, interfere diretamente com células T inibindo a produção de citocinas das células Th1, enquanto promove as citocinas do subtipo Th2. Além disso, a vitamina D inibe a diferenciação das células dendríticas resultando também em um decréscimo no desenvolvimento de células Th1. Em conjunto, essas observações indicam que a vitamina D, através dos seus receptores, diminui a resposta das células T efetoras sugerindo que o eixo vitamina D-VDR possa estar envolvido em doenças autoimunes<sup>53</sup>.

**Figura 1 – Síntese da Vitamina D<sup>53</sup>**



\*53 Zúniga S, Firrincieli D, Housset C, Chignard N. Vitamin D and the vitamin D receptor in liver pathophysiology. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2011; 35: 295-302

O fígado desempenha um papel importante na conversão da vitamina D, uma disfunção hepática severa pode comprometer a sua hidroxilação e diminuir os níveis circulantes de 25-hidroxivitamina D<sup>8</sup>.

A forma utilizada para monitorar o nível de vitamina D é o seu metabólito inativo, 25-hidroxivitamina D (25OHD), que é considerado um marcador apropriado de exposição total (endógeno e externo a partir de alimentos e suplementos) do corpo para vitamina D. A 25OHD tem uma meia vida plasmática de 3 semanas, enquanto o seu metabólito ativo, calcitriol, tem uma meia vida muito mais curta, de aproximadamente 5 a 8 horas<sup>53</sup>.

Alguns laboratórios clínicos usam unidades convencionais para 25OHD (ng /ml) enquanto outros usam unidades do sistema internacional (IS) (nmol / L). O fator de conversão para unidades IS é: 1 ng /ml = 2.496 nmol /L.

Disponibilidade de ensaios simples, precisos e reproduzíveis para detectar os níveis de vitamina D nos fluidos biológicos é fundamental para identificar com precisão os pacientes que podem se beneficiar da suplementação com vitamina D. Os dois tipos principais de métodos para medir a 25OHD sérica são, respectivamente, o

imunoensaio competitivo e separação cromatográfica seguido por detecção direta não imunológica (HPLC, LC-MS / MS)<sup>55</sup>.

A sociedade americana de endocrinologia define deficiência de vitamina D quando a 25OHD está abaixo de 20 ng/ml, insuficiência de 20 a 29 ng/ml e suficiência com valores de 30 a 100 ng/ml<sup>56</sup>. Os níveis séricos mínimos de 25OHD adequados para se prevenir fraturas variam de 20 a 32 ng/ml<sup>57</sup>. Níveis séricos de 25OHD para se alcançar resposta imunomodulatória e efeitos anti-inflamatórios ou anti-fibróticos em pacientes com doença hepática ainda não foram definidos e são incertos.

Diversos estudos investigando o papel da vitamina D em doenças autoimunes se concentraram em avaliar os níveis de vitamina D em pacientes comparando com controles saudáveis ou avaliando pacientes com polimorfismos nos VDR. Níveis mais baixos de vitamina D foram encontrados em doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico (LES)<sup>58</sup>, artrite reumatoide (AR)<sup>59</sup>, esclerose sistêmica<sup>60</sup>, doenças autoimunes da tireóide<sup>61</sup>, diabetes mellitus<sup>62</sup> e doença de Crohn<sup>63</sup>. Contudo, há poucos estudos envolvendo doenças hepáticas autoimunes. Entre estes, dois demonstraram deficiência da vitamina D e implicações prognósticas, com doença mais grave e pior resposta ao tratamento, nos pacientes com HAI<sup>64,65</sup>.

A observação que a incidência de doenças autoimunes aumenta em climas mais frios contribuiu para a hipótese que a vitamina D poderia estar relacionada ao desenvolvimento dessas doenças<sup>66,67</sup>. Estudos epidemiológicos que demonstraram a mais baixa incidência de hepatite autoimune no sul de Israel (0,67 casos por 100.000 pessoas por ano) e a maior prevalência na população nativa do Alasca (42,9 casos por 100.000 habitantes) sugerem essa associação<sup>68,69</sup>. Níveis baixos de vitamina D podem alterar a regulação das células dendríticas, células T regulatórias e células Th1 em indivíduos com predisposição genética<sup>70</sup>. Níveis séricos de vitamina D abaixo de 30 ng/ml foram encontrados em um número significativo de pacientes com doença autoimune, mas também em cerca de 30 a 77% de indivíduos saudáveis. Deficiência severa de vitamina D (abaixo de 10 ng/ml) está associada também com a piora da sintomatologia de doenças autoimunes<sup>70</sup>.

Além da possibilidade de desempenhar um importante papel na patogênese da hepatite autoimune, a vitamina D pode potencializar os efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticóides através de mediadores. Os glicocorticóides induzem a produção de mediadores anti-inflamatórios em células mononucleares no sangue humano

periférico e a 25OHD potencializa essa resposta anti-inflamatória em monócitos humanos<sup>8</sup>.

O papel imunomodulador e anti-inflamatório da vitamina D, além de uma alta prevalência de sua deficiência em doença autoimunes, sugerem uma investigação maior sobre seu papel nessas doenças. Embora estudos recentes tenham demonstrado associação entre a deficiência de vitamina D e pior prognóstico nos pacientes com HAI<sup>64,65</sup>, atualmente, não há evidências suficientes na literatura para recomendar suplementação a todos os pacientes com essa doença, bem como para validar seu uso como biomarcador.

## 2. JUSTIFICATIVA

Considerando que estudos recentes demonstram associação entre HAI e a deficiência de vitamina D, bem como uma provável implicação prognóstica, o presente estudo foi desenhado para esclarecer essa associação e sua importância no nosso meio.

### **3. OBJETIVOS**

Primário: Determinar a prevalência da deficiência de vitamina D em pacientes com HAI.

Secundário: Analisar se as variáveis idade, sexo, cirrose, trombocitopenia, fibrose avançada e grau de inflamação possuem associação com a deficiência de vitamina D em pacientes com HAI.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnaagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520
2. Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956; 271:1323-1326
3. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 124: 767-780
4. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998–1005
5. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 1999; 31: 929–938
6. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48:169–176
7. Czaja AJ. Autoimmune Hepatitis. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editores. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 10<sup>a</sup> ed. Estados Unidos: Elsevier, 2016; 90: 1493-1511
8. Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Evolving Role of Vitamin D in Immune-Mediated Disease and Its Implications in Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2019; 64(2): 324-344
9. Chazouillères O, Dalekos G, Drenth J, Heneghan M, Hofer H, Lammert F, Lenzi M. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis *Journal of Hepatology*, 2015; 63: 971-1004
10. Cancado ELR, Porta G. Autoimmune hepatitis in South America. Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U. *Immunology and Liver*. Falk Symposium 114. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000; 82-92

11. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015, *Journal of Hepatology* 2015; 62: 100–111
12. Bittencourt PL, Golberg AC, Cançado ELR, Porta G, Carrilho FJ, Farias AQ, Palacios AS, Chiarella JM, Abrantes-Lemos CP, Baggio VL, Laudanna AA, Kalil J. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2, *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 1906-1913
13. 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: 207-215
14. McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Seminars in Liver Disease* 2002; 22: 317-324
15. Chazouillères O, Dalekos G, Drenth J, Heneghan M, Hofer H, Lammert F, Lenzi M. EASL Clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 971–1004
16. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Büschenfelde KH. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987; 1: 292– 294
17. Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, Lohr HF, Galle PR, Meyer zum Büschenfelde KH, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 1999; 31: 635–640
18. Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *American Journal of Gastroenterology* 2002; 97: 413–419
19. Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, Antoniazzi S, Ferrara F, Carderi I, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006; 24:1051–1057

20. Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *Journal of Gastroenterology* 2011; 46: 1136-1141
21. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2011; 55: 171-182
22. Kumagi T, Alswat K, Hirschfield GM, Heathcote J. New insights into autoimmune liver diseases. *Hepatology Research* 2008; 38: 745-761
23. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological findings in chronic hepatitis C with autoimmune features. *Hepatology* 1997; 26: 459
24. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral center. *Journal of Hepatology* 2006; 45: 575-583
25. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 140-147
26. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1824-1832
27. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520
28. De Boer YS, van Nieuwkerk CM, Witte BI, Mulder CJ, Bouma G, Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology* 2015; 66: 351-362
29. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 1540-1548

30. Abdollahi MR, Somi MH, Faraji E. Role of international criteria in the diagnosis of autoimmune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19: 3629-3633
31. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, Heneghan MA. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 538-545
32. Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G, Jiang H, Tu C, Guo J, Zhang S, Wang J, Lu Y, Han Y, Shen L, Chen X, Hu X, Wang X, Chen C, Fu Q, Ma X. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *Journal of Hepatology* 2011; 54: 340-347
33. Strassburg CP, Manns MP. Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Seminars Liver Disease*. 2009; 29:273-285
34. 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
35. Yeoman AD, Longhi MS, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis: modern management. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010; 31:771-787
36. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611-1629
37. Czaja AJ. Special Clinical Challenges in Autoimmune Hepatitis: The Elderly, Males, Pregnancy, Mild Disease, Fulminant Onset, and Nonwhite Patients. *Seminars Liver Disease*. 2009; 29: 315-330
38. Oo YH, Hubscher SG, Adams DH. Autoimmune hepatitis: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Hepatology International* 2010; 4: 475-493

39. Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Digestive Disease Sciences* 2001; 46: 1321-1327
40. Person JL, McHutchison JG, Fong TL, Redeker AG. A case of cyclosporine-sensitive, steroid-resistant, autoimmune chronic active hepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1993; 17: 317-320
41. Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology* 2007; 13: 3232-3236
42. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2004; 38: 805-809
43. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *Journal of Hepatology* 1998; 29: 990-993
44. Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis--report of three cases. *Z Gastroenterology* 1997; 35: 571-578
45. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegard C, Kanzler S, Schuchmann M, Boecher W, Galle PR, Adams DH, Lohse AW. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *American Journal of Gastroenterology* 2008;103:3063-3070
46. Schramm C, Lohse AW. Role of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2011; 55: 510-511
47. Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Digestive Disease Sciences* 2013; 58: 897-914
48. Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: Part A - Steroids. *Expert Rev Gastroenterology & Hepatology* 2012; 6: 603-15

49. Czock D, Keller F, Rasche FM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clinical Pharmacokinetics* 2005; 44: 61-98
50. Czaja AJ. Advances in the current treatment of autoimmune hepatitis. *Digestive Disease Sciences* 2012; 57:1996-2010
51. Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: Part A— Steroids. *Expert Rev Gastroenterology & Hepatology* 2012; 6: 603-615
52. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis: Focusing on treatments other than steroids. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2012; 26: 615-620
53. Zúniga S, Firrincieli D, Housset C, Chignard N. Vitamin D and the vitamin D receptor in liver pathophysiology. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2011; 35: 295-302
54. Smyk DS, Orfanidou T, Invernizzi P, Bogdanos DP, Lenzi M. Vitamin D in autoimmune liver disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2013; 37: 535-545
55. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *Journal of Autoimmunity* 2017; 1-20
56. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96: 1911-1930
57. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International* 2005; 16: 713–716
58. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Reviews* 2006; 5:114-117
59. Welsh P, Peters MJ, Sattar N. Is vitamin D in rheumatoid arthritis a magic bullet or a mirage? The need to improve the evidence base prior to calls for supplementation. *Arthritis & Rheumatology* 2011; 63:1763-1769

60. Seriola B, Molfetta L, Cutolo M. Seasonal variations in sérum levels of 25 hydroxyvitamin D in patients with systemic sclerosis. *Clinical Rheumatology* 2011; 30: 445-446
61. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Danko K. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & Molecular Immunology* 2011; 8: 243-247
62. Boucher BJ. Vitamin D insufficiency and diabetes risks. *Current Drug Targets* 2011; 12: 61-87
63. McCarthy D, Duggan P, O'Brien M, Kiely M, McCarthy J, Shanahan F. Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2005; 21:1073-1083
64. Efe C, Kav T, Aydin C, Cengiz M, Imga NN, Purnak T, Smyk DS, Torgutalp M, Turhan T, Ozenirler S, Ozaslan E, Bogdanos DP. Low Serum Vitamin D Levels Are Associated with Severe Histological Features and Poor Response to Therapy in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Digestive Disease Sciences*, 2014; 59: 3035–3042
65. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Lytvyak E, Mason A, Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Severe vitamin D deficiency is a prognostic biomarker in autoimmune hepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2019; 49:173–182
66. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007; 66:1137-1142
67. Shoenfeld N, Amital H, Shoenfeld Y. The effect of melanism and vitamin D synthesis on the incidence of autoimmune disease. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2009; 5: 99-105
68. Delgado JS, Vodonos A, Malnick S. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study. *Journal of Digestive Disease* 2013; 14: 611–618

69. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *American Journal of Gastroenterology* 2002; 97: 2402–2407

70. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 2012; 12:127-136

## 5. ARTIGO CIENTÍFICO

### **Vitamin D deficiency in autoimmune hepatitis: experience in southern Brazil.**

### **(Deficiência de vitamina D na hepatite autoimune: experiência no sul do Brasil)**

Fernando Sehbe Fichtner<sup>1</sup>, Luciano da Silva Selistre<sup>2</sup>, Carlos Kupski<sup>3</sup>, Gabriela Perdomo Coral<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mestrando do PPG: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), <sup>2</sup>Professor Adjunto de Nefrologia da Universidade de Caxias do Sul, <sup>3</sup>Professor Adjunto de Gastroenterologia do Hospital São Lucas da PUCRS, <sup>4</sup>Professora Adjunta de Gastroenterologia da UFCSPA.

Dados para correspondência:

Fernando Sehbe Fichtner

Rua Virgílio Ramos, 801 – 502, Caxias do Sul, RS – Brasil (95041-690)

[fsfichtner@gmail.com](mailto:fsfichtner@gmail.com)

Tel.: +55-54-981110058

## Resumo

**Introdução:** a hepatite autoimune (HAI) é uma doença hepática inflamatória crônica, de causa desconhecida, que afeta predominantemente as mulheres. Estudos tem apontado uma relação entre deficiência de vitamina D e doenças autoimunes, incluindo a HAI. **Objetivo:** determinar a prevalência da deficiência de vitamina D em pacientes com HAI, bem como avaliar as variáveis associadas com esta deficiência. **Pacientes e métodos:** Estudo transversal que incluiu pacientes com HAI atendidos nos ambulatórios de gastroenterologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e São Lucas da PUCRS entre outubro de 2016 a dezembro de 2018. Foram analisados 23 pacientes com HAI e 27 pacientes controles, sem doença hepática, sendo dosado níveis séricos de 25OHD e avaliando as seguintes variáveis: idade, sexo, presença de cirrose, trombocitopenia, fibrose avançada e inflamação. **Resultados:** Dos 23 pacientes com HAI, 12 (52%) apresentaram deficiência de 25OHD e 20 (87%) eram do sexo feminino. A mediana da idade foi de 41 (16-69) anos, a mediana dos níveis de 25OHD entre todos os pacientes com HAI foi de 19,2 (11-44,5) ng/ml e 15 pacientes (65,2%) tinham cirrose hepática. No grupo de 27 participantes usados como controle, 19 (70%) eram do sexo feminino, com uma mediana de idade de 55 (17-82) anos e mediana de 25OHD de 26 (11-45) ng/ml. Análise multivariada demonstrou que HAI foi um fator de risco para deficiência de vitamina D (OR 6,27, IC 1.64-23.97;  $p=0,01$ ). Não foi encontrada associação entre deficiência de vitamina D e as seguintes variáveis: sexo, idade, cirrose, trombocitopenia, fibrose avançada e atividade inflamatória. **Conclusão:** A HAI foi um preditor importante de deficiência de 25OHD, sugerindo uma associação entre essas duas doenças. Além disso, a mediana de vitamina D menor que 20 nos pacientes com HAI reforça a necessidade de monitoramento adequado e reposição de vitamina, quando indicado.

**Palavras chave:** Hepatite autoimune, deficiência de vitamina D, prevalência.

## Introdução

A hepatite autoimune é uma doença hepática inflamatória crônica, relativamente rara, de causa desconhecida, que afeta predominantemente as mulheres. Caracteriza-se pela presença de hepatite de interface e infiltração linfoplasmocítica em exame histológico, hipergamaglobulinemia e autoanticorpos no sangue periférico. O diagnóstico é feito mediante sistemas de escore diagnóstico<sup>1,2,3</sup> que permitem caracterizar a HAI como provável ou definitiva, envolvendo a combinação de achados clínicos, laboratoriais e histológicos, com exclusão de outras causas de doença hepática crônicas, como a doença de Wilson, hepatite viral, doença hepática induzida por fármaco, doença hepática gordurosa não alcoólica e colangiopatias imunes [cirrose biliar primária (PBC) e colangite esclerosante (CEP)]<sup>4</sup>.

A vitamina D é um hormônio lipossolúvel cuja principal ação biológica é regular a homeostase mineral e esquelética, porém exerce também um papel imunomodulador e anti-inflamatório<sup>5</sup>. Pode ser obtida a partir de fontes exógenas (vitamina D<sub>2</sub>) ou pode ser sintetizada endogenamente a partir do colesterol (vitamina D<sub>3</sub>) e é metabolizada em 25-hidroxivitamina D no fígado, podendo ter sua atividade alterada em portadores de hepatopatia. A hidroxilação da vitamina D pode estar prejudicada e os níveis plasmáticos de 25-hidroxivitamina D diminuídos nos pacientes com disfunção hepática<sup>5</sup>.

O presente estudo tem como objetivo determinar a prevalência da deficiência de vitamina D e analisar variáveis associadas com essa deficiência, em pacientes com HAI.

## Metodologia

População do estudo:

Estudo transversal no qual foram avaliados pacientes com diagnóstico de HAI que foram atendidos nos ambulatórios de Gastroenterologia do Hospital Santa Clara (Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre) e São Lucas da PUCRS.

Os critérios de inclusão no grupo de pacientes com HAI foram portadores de HAI, diagnosticados através do sistema de pontuação e critérios diagnósticos<sup>2,3</sup>, com

idade superior a 17 anos, atendidos entre outubro de 2016 a dezembro de 2018. No grupo controle foram incluídos pacientes com idade superior a 17 anos, não portadores de HAI, com dosagem de 25-hidroxivitamina D entre outubro de 2016 e abril de 2019.

Foram excluídos os pacientes com hepatopatia crônica pelas seguintes etiologias: hepatopatias de causas virais (hepatite B e C), esteato-hepatite não alcoólica, hepatopatia alcoólica (ingestão de álcool  $\geq 20$  g/dia nas mulheres e  $\geq 30$  g/dia nos homens), hemocromatose, doença de Wilson e medicamentosa.

Entre os pacientes com HAI foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, dosagem sérica de 25-hidroxivitamina D (25OHD), plaquetopenia ( $< 150$  mil plaquetas), cirrose, forma de apresentação clínica, grau de fibrose e de atividade inflamatória nas biópsias hepáticas. Para avaliar o grau da fibrose e a atividade inflamatória foi utilizado o escore Metavir<sup>6</sup>, que avalia extensão da fibrose de F0 a F4 e a atividade inflamatória em A0 a A3. Para fins estatísticos agrupamos o grau da fibrose e a atividade inflamatória em dois grupos cada: fibrose leve a moderada (F0, F1 e F2) e fibrose acentuada (F3 e F4); atividade ausente, leve e moderada (A0, A1 e A2) e atividade acentuada (A3). Nos pacientes cirróticos foram calculados os escores Child-Pugh<sup>7</sup> e MELD<sup>8</sup>. No grupo controle foi analisado o sexo, idade, idoso e a dosagem de 25OHD.

A dosagem de 25OHD foi realizada utilizando método de quimioluminescência, conforme posicionamento da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, com os valores dos resultados expressos em nanograma por mililitro (ng/ml). Níveis séricos de 25OHD menores que 20 ng/ml foram considerados como deficientes<sup>9,10</sup>.

Um consentimento informado por escrito foi obtido de todos os pacientes que tiveram dosados os níveis de 25-hidroxivitamina D exclusivamente para o estudo. O projeto foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/ISCOMPA e Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul de Porto Alegre/PUCRS, Brasil, CAAE 64458117.0.0000.5335 e 64458117.0.3001.5336. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os padrões éticos dos respectivos comitês de ética e pesquisa dessas instituições.

### Análise estatística

As variáveis clínicas e demográficas foram comparadas pelo teste t de *Student* para medidas contínuas. As variáveis categóricas serão apresentadas em porcentagem e comparadas com o teste do  $\chi^2$  ou o teste exato de Fisher.

A variável idade referente aos níveis de vitamina D foi utilizada de forma contínua no modelo logístico. Já as variáveis qualitativas foram codificadas de forma binária, ou seja, atribuindo um para sexo, presença de cirrose e plaquetopenia em análise e zero para os demais. Outrossim, incluímos no modelo o grau de fibrose e atividade inflamatória como variável ordinal.

A partir do teste de Shapiro-Wilk foi identificado que as amostras eram diferentes entre si, optando pelo uso do teste Wilcoxon-Mann-Whitney como correção de continuidade.

O procedimento de análise estatística dos dados foi a determinação e interpretação do modelo de regressão logística simples e multivariada. A avaliação da qualidade do modelo final foi feita pelo cálculo de seu coeficiente de determinação ( $R_2$ ), pelas aplicações do teste *goodness-of-fit* e pela análise dos resíduos, baseando-se principalmente nos pontos influenciasais.

Aplicou-se o método *stepwise forward selection*, permanecendo no modelo de regressão somente as variáveis que apresentaram  $p < 0,05$ . Foi utilizado o programa computacional R versão 3.5.2 nas análises estatísticas dos dados.

### Resultados

Quarenta e quatro pacientes com HAI foram selecionados para participar do estudo. Foram excluídos 21 pacientes pela impossibilidade de realizar contato ou por optarem não participar do estudo. Permaneceram no estudo 23 pacientes com HAI e 27 pacientes, sem HAI, usados como grupo controle. As características gerais de todos participantes são demonstradas na tabela 1.

Dos 23 pacientes com HAI incluídos no estudo, 12 (52%) apresentaram deficiência de 25OHD e 20 (87%) eram do sexo feminino. A mediana dos níveis de 25OHD entre todos os pacientes com HAI foi de 19,2 (11-44,5) ng/ml. A mediana da idade em anos entre os pacientes com HAI foi de 41 (16-69) anos e 15 pacientes (65,2%) apresentavam cirrose (tabela 2).

O grupo controle foi composto por 27 participantes, sendo 19 do sexo feminino (70%), com uma mediana de idade de 55 (17-82) anos e mediana de 25OHD de 26 ng/ml, variando entre 11 e 45 ng/ml.

Através de uma análise multivariada incluindo todos os participantes (tabela 3) foi demonstrado que HAI foi fator de risco importante para deficiência de vitamina D (OR 6,27, IC 1.64-23.97; p=0,01). Outras variáveis como sexo, idade e idoso foram analisadas porém sem significância estatística.

Quando analisados os pacientes com HAI, não foi demonstrada correlação entre a deficiência de 25OHD e as seguintes variáveis: cirrose, trombocitopenia, atividade inflamatória e grau de fibrose (tabela 4). O número reduzido de pacientes inviabilizou estudar a relação entre as variáveis Child-Pugh, MELD e forma de apresentação clínica.

## **Discussão**

O presente estudo demonstra, de forma inédita no nosso meio, que a HAI foi um preditor importante de deficiência de vitamina D, quando comparado com grupo controle. O risco de apresentar deficiência dessa vitamina nos pacientes com HAI foi aproximadamente 6 vezes maior que os controles.

A HAI é uma doença com patogênese multifatorial em que os fatores genéticos, imunológicos e ambientais contribuem para a manifestação da doença. Acredita-se também que o desequilíbrio entre as respostas imunológicas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias hepáticas tenham um papel importante no desenvolvimento da HAI<sup>11</sup>.

Com relação à vitamina D, o fígado desempenha um papel importante na conversão dessa vitamina, portanto, uma disfunção hepática severa pode comprometer a sua hidroxilação e diminuir os níveis circulantes de 25-hidroxivitamina D, levando a uma deficiência de 25OHD<sup>5</sup>.

Estudos demonstram uma associação entre níveis baixos de vitamina D e doenças autoimunes tais como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide

(AR), esclerose sistêmica, doenças autoimunes da tireoide, diabetes mellitus e doença de Crohn<sup>12-17</sup>. Outros estudos observaram um aumento da incidência de doenças autoimunes em regiões com climas frios sugerindo a hipótese que a vitamina D poderia estar relacionada ao desenvolvimento dessas doenças<sup>18,19</sup>. Níveis baixos de vitamina D podem alterar a regulação das células dendríticas, células T regulatórias e células Th1 em indivíduos com predisposição genética, sugerindo também o envolvimento da vitamina D em doenças autoimunes<sup>20,21</sup>. Postula-se que a vitamina D tenha efeitos sobre a fibrose e atividade anti-inflamatória hepática através de efeitos antiproliferativos nos pacientes com HAI<sup>22</sup> e que sua suplementação poderia promover uma proteção contra complicações do estresse oxidativo além de fortalecer suas defesas antioxidativas<sup>23</sup>.

Dessa forma, a vitamina D pode estar envolvida na patogênese da HAI. Estudos demonstram uma piora das manifestações clínicas da doença em casos de deficiência severa (<10 ng/ml)<sup>21</sup>, além de sugerir que a vitamina D potencialize os efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticóides através de mediadores anti-inflamatórios<sup>5</sup> e que atue como um biomarcador da gravidade da doença<sup>24</sup>. Por outro lado, há dúvidas sobre os mecanismos e efeitos dessa vitamina na imunomodulação<sup>11</sup>.

O presente estudo apresenta limitações, destaca-se o número pequeno de pacientes analisados e a impossibilidade, por este motivo, de correlacionar a deficiência da vitamina D com o prognóstico da doença no que diz respeito às classificações de Child-Pugh e MELD, e apresentação clínica da doença. A ausência de associação com a cirrose, trombocitopenia, atividade inflamatória e fibrose também pode estar relacionada à casuística insuficiente.

Por outro lado, nosso estudo demonstra uma associação importante entre a presença de HAI e a deficiência dessa vitamina, e, embora não tenha demonstrado correlação prognóstica, reforça a necessidade de investigação e monitoramento adequado dessa deficiência. Estudos com número maior de pacientes devem ser encorajados.

**Tabela 1 – Características gerais dos pacientes**

Variáveis	Total (n=50)	HAI (n=23)	Controle (n=27)	P
Idade <sup>‡</sup> [IIQ], anos	54,0 [33,0; 60,5]	41 [28,5; 57,5]	55,0 [39,0; 64,0]	0,04
Idoso (≥ 65 anos) – n (%)	6 (22)	2 (8,7)	6 (22)	0,4
25-OHD (ng/ml) <sup>‡</sup> [IIQ]	24,0 [17,0; 30,0]	19,0 [16,0; 30,0]	26,0 [21,5; 30,0]	0,1
Sexo Feminino – n (%)	39 (78,0)	20 (87,0)	19 (70,0)	0,1

Mediana<sup>‡</sup>; IIQ: Intervalo interquartil; HAI: hepatite autoimune

**Tabela 2 - Características gerais dos pacientes com hepatite autoimune (n=23)**

Variáveis	
Idade (anos) – [IIQ]	41 [28,5; 57,5]
25-OHD (ng/ml) - [IIQ]	19 [16; 30]
Sexo Feminino – n (%)	20 (87)
Plaquetas < 150 mil – n (%)	9 (39,1)
MELD – mediana [IIQ]	7 [6; 8,5]
Cirrose – n (%)	15 (65,2)
Child-Pugh – n (%)	
A	13 (86,5)
B/C	2 (13,5)
Atividade inflamatória – n (%)	22 (100)
A0,A1,A2	12 (54,5)
A3	10 (45,5)
Fibrose – N(%)	22 (100)
F0,F1,F2	7 (31,8)
F3,F4	15 (68,2)
Apresentação clínica – n (%)	
Assintomática	11 (47,8)
Hepatite aguda	6 (26,1)
Cirrose descompensada	6 (26,1)

**Tabela 3** - Variáveis analisadas em relação à deficiência de vitamina D na população total do estudo (análise multivariada)

<b>Variáveis</b>	<b>OR</b>	<b>OR(95%CI)</b>	<b>P</b>
Idade	0,99	(0.95-1.02)	0,4
Sexo	2.52	(0.48-13.33)	0,4
Idoso (>65 anos)	1.34	(0.28-6.46)	0,2
Hepatite autoimune	6.27	(1.64-23.97)	0,01

**Tabela 4** - Variáveis analisadas em relação à deficiência de vitamina D entre os pacientes com HAI (análise multivariada)

<b>Variáveis</b>	<b>OR</b>	<b>OR(95%CI)</b>	<b>P</b>
Cirrose	0.22	(0.03-1.49)	0.1
Trombocitopenia*	0.28	(0.05-1.62)	0.5
Atividade inflamatória**	1.75	(0.33-9.30)	0.7
Grau de fibrose***	0.31	(0.05-2.11)	0.1

\*Plaquetas < 150 mil; \*\*Atividade inflamatória A3; \*\*\*Fibrose F3 e F4

## Referências Bibliográficas

1. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998–1005
2. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 1999; 31:929–938
3. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48:169–176
4. Czaja AJ. Autoimmune Hepatitis. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editores. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 10<sup>a</sup> ed. Estados Unidos: Elsevier, 2016; 90: 1493-1511
5. Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Evolving Role of Vitamin D in Immune-Mediated Disease and Its Implications in Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2019; 64(2): 324-344
6. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, 1996; 24(2): 289-293
7. Pugh, R.N., Murray-Lyon, I.M., Dawson, J.L., Pietroni, M.C. and Williams, R. Transection of the Oesophagus for Bleeding Oesophageal Varices. *British Journal of Surgery*, 1973; 60: 646-649
8. Kamath PS, Kim WR. Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 2007; 45: 797-805
9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96: 1911-1930

10. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International* 2005;16: 713–716
11. Smyk DS, Mavropoulos A , Mieli-Vergani G , Vergani D, Lenzi M, Bogdanos DP. The Role of Invariant NKT in Autoimmune Liver Disease: Can Vitamin D Act as an Immunomodulator? *Canadian Journal of Gastroenterology* 2018; Article: 1-14
12. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* 2006; 5:114-117
13. Welsh P, Peters MJ, Sattar N. Is vitamin D in rheumatoid arthritis a magic bullet or a mirage? The need to improve the evidence base prior to calls for supplementation. *Arthritis & Rheumatology* 2011; 63:1763-1769
14. Serio B, Molfetta L, Cutolo M. Seasonal variations in sérum levels of 25 hydroxyvitamin D in patients with systemic sclerosis. *Clinical Rheumatology* 2011; 30: 445-446
15. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Danko K. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & Molecular Immunology* 2011; 8: 243-247
16. Boucher BJ. Vitamin D insufficiency and diabetes risks. *Current Drug Targets* 2011; 12: 61-87
17. McCarthy D, Duggan P, O'Brien M, Kiely M, McCarthy J, Shanahan F. Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutic* 2005; 21:1073-1083
18. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007; 66:1137-1142
19. Shoenfeld N, Amital H, Shoenfeld Y. The effect of melanism and vitamin D synthesis on the incidence of autoimmune disease. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2009; 5: 99-105

20. Zúniga S, Firrincieli D, Housset C, Chignard N. Vitamin D and the vitamin D receptor in liver pathophysiology. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2011; 35: 295-302
21. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 2012; 12:127-136
22. Efe C, Kav T, Aydin C, Cengiz M, Imga NN, Purnak T, Smyk DS, Torgutalp M, Turhan T, Ozenirler S, Ozaslan E, Bogdanos DP. Low Serum Vitamin D Levels Are Associated with Severe Histological Features and Poor Response to Therapy in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Science*, 2014; 59: 3035–3042
23. Beyazit Y, Kocak E, Tanoglu A, Kekilli M. Oxidative Stress Might Play a Role in Low Serum Vitamin D Associated Liver Fibrosis Among Patients with Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Science*, 2015; 60: 1106–1108
24. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Lytvyak E, Mason A, Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Severe vitamin D deficiency is a prognostic biomarker in autoimmune hepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutic*, 2019; 49:173–182

## **Conclusão e Perspectivas Futuras**

O estudo demonstrou que há uma prevalência maior de deficiência de vitamina D entre pacientes com hepatite autoimune quando comparado com os controles.

Não foi demonstrada associação entre cirrose, trombocitopenia, atividade inflamatória e fibrose nos pacientes com HAI e deficiência de vitamina D.