



Hepatite auto-imune tipo 1 em crianças e adolescentes: avaliação da suspensão do tratamento imunossupressor

Type 1 autoimmune hepatitis in children and adolescents: assessment of immunosuppressive treatment withdrawal

Alexandre Rodrigues Ferreira¹, Mariza Leitão Valadares Roquete², Francisco José Penna³, Nivaldo H. Toppa⁴, Lúcia Porto Fonseca de Castro⁵

Resumo

Objetivo: Avaliar a suspensão do tratamento em crianças e adolescentes com hepatite auto-imune em remissão clínica e laboratorial, por um período mínimo de 24 meses, avaliando o índice de recaída após a suspensão do tratamento.

Método: É um estudo descritivo, retrospectivo e parcialmente prospectivo de 21 crianças e adolescentes com hepatite auto-imune tipo 1, atendidos no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no período de janeiro de 1986 a dezembro de 2001.

Resultados: Foram avaliados 54 pacientes, dos quais 21 foram selecionados, sendo 19 do sexo feminino (90,5%), com idade variando de 5,7 a 17,6 anos (mediana de 13,8 anos), tempo médio de seguimento de 5,1±2,4 anos (mediana 4,4 anos) e remissão clínica e laboratorial por um tempo médio de 4,1±1,5 anos (mediana 3,8 anos). Dos 21 pacientes avaliados, 10 (47,6%) ainda apresentavam atividade inflamatória, impossibilitando a suspensão do tratamento, o qual foi interrompido em 11 pacientes (52,4%). Desses, seis pacientes (54,5%) apresentaram reativação da doença, e cinco mantêm remissão clínica e laboratorial, com tempo médio de seguimento de 4±1 anos (mediana 3,9 anos). O intervalo de tempo entre a suspensão do tratamento e a reativação da doença variou de 29 dias a 40,3 meses (mediana 2,2 meses).

Conclusões: Nesse grupo de pacientes com hepatite auto-imune, foi observado alto índice de recaídas (54,5%), que ocorreram com maior frequência nos primeiros 12 meses pós-suspensão do tratamento, além de grande número de pacientes que apresentou algum grau de atividade inflamatória, apesar do longo tempo de remissão clínico-laboratorial.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(4):343-8: Hepatite auto-imune, tratamento, imunossupressor, crianças, adolescentes.

Abstract

Objective: To assess treatment withdrawal in children and adolescents with autoimmune hepatitis, with clinical and laboratory remission for a minimum period of 24 months, determining the relapse rate after treatment withdrawal.

Method: This is a descriptive, retrospective and partially prospective study of 21 children and adolescents with type 1 autoimmune hepatitis treated at the Outpatient Division of Pediatric Hepatology, Teaching Hospital of *Universidade Federal de Minas Gerais* (UFMG), Belo Horizonte, Brazil, between January 1986 and December 2001.

Results: We assessed 54 patients and selected 21, of whom 19 were female subjects (90.5%), aged between 5.7 and 17.6 years (median = 13.8 years), with a mean follow-up of 5.1±2.4 years (median = 4.4 years) and an average clinical and laboratory remission of 4.1±1.5 years (median = 4.1 years). Out of the 21 patients studied, 10 (47.6%) manifested some inflammatory activity that prevented the discontinuation of treatment, which was withdrawn in 11 patients (52.4%). Out of these, six patients (54.5%) presented reactivation of the disease and five maintained clinical and laboratory remission with a mean follow-up of 4±1 years (median = 3.9 years). The time interval between discontinuation of treatment and reactivation of the disease ranged from 29 days to 40.3 months (median = 2.2 months).

Conclusions: We observed a high relapse rate (54.5%) in this group of patients with autoimmune hepatitis, which was more frequent within the first 12 months after treatment withdrawal, in addition to a high number of patients that presented some degree of inflammatory activity despite the long period of clinical and laboratory remission.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(4):343-8: Autoimmune hepatitis, immunosuppressive treatment, children, adolescents.

1. Especialista em Gastroenterologia Pediátrica. Doutor. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.
2. Professora assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG. Coordenadora do subsetor de Hepatologia, Setor de Gastroenterologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.
3. Professor titular, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG. Coordenador do Setor de Gastroenterologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.
4. Doutor.
5. Professora assistente, Departamento de Anatomia Patológica, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Artigo submetido em 08.11.04, aceito em 16.03.05.

Como citar este artigo: Ferreira AR, Roquete ML, Penna FJ, Toppa NH, de Castro LP. Hepatite auto-imune tipo 1 em crianças e adolescentes: avaliação da suspensão do tratamento imunossupressor. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:343-8.

Introdução

A hepatite auto-imune (HAI) acomete um grupo de pacientes com hepatite crônica que parece ter perdido a tolerância imunológica a antígenos do próprio fígado¹⁻⁵. Para que se estabeleça o diagnóstico, é indispensável a exclusão de outras causas de doença hepática crônica. Há forte associação com o sexo feminino, hipergamaglobulinemia, outras condições auto-imunes, com antígenos de histocompatibilidade (HLA B8, DR3, DR4) e com auto-anticorpos: fator antinuclear (FAN), antimicrosomal de fígado e rim tipo 1, antimúsculo liso (AML), anticorpo contra antígeno solúvel hepático, anticorpo anti-receptor da asialoglicoproteína humana e antilipoproteína específica da membrana hepática^{3,4}. Um critério importante para o diagnóstico é a resposta ao tratamento imunossupressor, que é alcançada em mais de dois terços dos pacientes⁵. A HAI é uma entidade rara na criança, havendo poucas séries pediátricas na literatura^{1,6-13}.

A suspensão precoce do tratamento, sobretudo antes da resolução histológica, acarreta recaídas e aumenta o risco de progressão para cirrose¹⁴. A recaída após a suspensão do tratamento imunossupressor ocorre em 57 a 88% dos pacientes adultos¹⁵⁻¹⁸, e em 53,8 a 88,9% das crianças e adolescentes^{8,12}. Em avaliação de crianças e adolescentes com HAI atendidas em nosso serviço, observamos resposta terapêutica completa em 77,8% dos pacientes, mas com complicações decorrentes do tratamento imunossupressor em 31,3% dos casos, sendo constatado também déficit estatural, evidenciado através do escore z estatura/idade¹⁹.

Em decorrência dos efeitos deletérios dos imunossupressores e dos poucos dados na literatura a respeito da suspensão do tratamento em crianças e adolescentes com HAI^{8,12}, este estudo visa contribuir no sentido de avaliar a possibilidade de crianças e adolescentes com HAI manter remissão da doença após a interrupção do tratamento. Dessa forma, este trabalho tem como objetivo avaliar a suspensão do tratamento imunossupressor em crianças e adolescentes com HAI que vêm evoluindo com remissão clínica e laboratorial da doença durante um período mínimo de 24 meses de terapêutica, avaliando o índice de recaída após suspensão do tratamento e a porcentagem que mantém remissão da doença sem tratamento.

Pacientes e métodos

O presente estudo é uma avaliação longitudinal, descritiva, retrospectiva e parcialmente prospectiva de crianças e adolescentes com HAI tipo 1 (FAN e/ou AML positivos), atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de janeiro de 1986 a dezembro de 2001. O esquema de tratamento empregado foi a associação de prednisona e azatioprina, em tomadas diárias, nas doses de 1 a 2 mg/kg/dia (máximo 60 mg/dia) e 1,5 mg/kg/dia (máximo 100 mg/dia), respectivamente. As reavaliações eram a cada 8 semanas, com reduções na dose da prednisona até atingir 5 mg/dia, mantendo o paciente em remissão

clínico-laboratorial. A azatioprina foi mantida na dose inicial. Para os pacientes que se apresentaram, no início do tratamento, com leucopenia e/ou plaquetopenia, era mantida somente a prednisona, assim como os pacientes que desenvolviam leucopenia e/ou plaquetopenia durante o tratamento, caso em que a azatioprina era suspensa.

Foram utilizados como critérios de inclusão no estudo: pacientes com diagnóstico definitivo de HAI, resposta completa ao tratamento imunossupressor segundo os critérios estabelecidos pelo grupo Internacional de Estudo da HAI^{3,4}, tempo de remissão clínica e laboratorial (aminotransferases e fração gamaglobulina dentro do valor de referência) de, no mínimo, 24 meses e auto-anticorpos negativos. Foram avaliadas 54 crianças e adolescentes com HAI, sendo selecionados 21 pacientes que preencheram os critérios de inclusão do estudo. Foram excluídos do estudo 26 pacientes, pois não apresentavam tempo mínimo de remissão da doença de 24 meses, e sete pacientes ainda não apresentavam resposta completa ao tratamento.

Após a seleção do grupo de 21 pacientes, foi realizada uma biópsia hepática para avaliação da atividade inflamatória, sendo que a suspensão da medicação foi realizada nos pacientes com ausência de atividade inflamatória na histopatologia hepática, segundo os critérios de Ishak *et al.*²⁰. Os pacientes dos quais foi retirado o tratamento tiveram acompanhamento clínico e laboratorial com periodicidade de 2 meses. A avaliação laboratorial consistiu na determinação da atividade da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), eletroforese de proteínas e pesquisa quantitativa e qualitativa do FAN e AML pela imunofluorescência indireta. Foram considerados indicadores de reativação da HAI: o aparecimento de manifestações clínicas sugestivas da doença (icterícia, adinamia, anorexia, artralgia, mialgia), elevação das aminotransferases acima de duas vezes o maior valor de referência e elevação da fração gamaglobulina. A alteração em qualquer um desses parâmetros foi motivo de reintrodução do tratamento.

Na análise estatística, as variáveis contínuas com distribuição normal são expressas através das médias \pm desvio padrão (DP) e comparadas pelos testes *t* e ANOVA, enquanto as variáveis contínuas sem distribuição normal são expressas através das medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ_{25-75%}) e comparadas pelo teste não-paramétrico H Kruskal-Wallis. A comparação da distribuição de variável foi analisada através dos testes exato de Fisher, bicaudal, ou qui-quadrado (χ^2) com correção de Yates. A probabilidade de significância foi considerada quando inferior a 0,05. O projeto desta pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê da Universidade Federal de Minas Gerais.

Resultados

A idade dos pacientes quando do diagnóstico da HAI variou de 1,7 a 11,6 anos (média: 8,1 \pm 2,9 DP; mediana de 6,6 anos). Dos 21 pacientes selecionados, 19 eram do sexo feminino (90,5%). A idade dos pacientes no momento da inclusão na pesquisa (realização da biópsia hepática de controle) variou de 5,7 a 17,6 anos (média: 13,2 \pm 3,9 DP

anos; mediana de 13,8 anos). A pesquisa do FAN ao diagnóstico da HAI foi positiva em 12/21 pacientes (52,4%), com títulos variando de 1:80 a 1:640 (mediana de 1:80; $IQ_{25-75\%}$ - 1:40-1:160). O anticorpo AML foi positivo ao diagnóstico em 13/21 pacientes (57,1%), com título variando de 1:80 a 1:5.120 (mediana 1:480; $IQ_{25-75\%}$ = 1:200-1:640), enquanto a presença concomitante de FAN e AML positivos foi observada em 4/21 pacientes.

Após um tempo de seguimento que variou de 2,4 a 10,6 anos (mediana 4,4; $IQ_{25-75\%}$ = 3-6,9 anos), os pacientes foram submetidos à biópsia hepática para avaliar a possibilidade de suspensão do tratamento. A duração da remissão clínica e laboratorial, até a realização da biópsia hepática, variou de 2,2 a 7,2 anos (mediana 3,9; $IQ_{25-75\%}$ = 2,9-5,1 anos).

Dos pacientes biopsiados, 10 ainda apresentavam atividade inflamatória, o que impossibilitou a suspensão do tratamento (cinco pacientes com *peacemeal necrosis* leve, cinco com atividade inflamatória discreta, restrita aos tratos portais, sem ultrapassar a lâmina limitante), sendo considerados como um grupo de pacientes que não se beneficiou da avaliação da possibilidade de suspensão do tratamento com 24 meses de remissão clínica e laboratorial.

O tratamento foi interrompido em 11 pacientes, estando estes em uso de doses de manutenção dos imunossuppressores por um período que variou de 2 a 7 anos (mediana 3; $IQ_{25-75\%}$ = 2-5,8 anos). Desses 11 pacientes, seis apresentaram reativação da doença, com remissão após reintrodução do tratamento, sem presença de efeitos colaterais. O intervalo de tempo entre a suspensão do tratamento e a reativação da doença variou de 29 dias a 40,3 meses (mediana 2,2; $IQ_{25-75\%}$ = 1,9-17,5 meses). As recaídas manifestaram-se da seguinte forma: um paciente apresentou manifestações clínicas (apatia, desânimo e sonolência) e biópsia hepática evidenciando reativação da doença, três exibiram somente elevação das aminotransferases, um paciente teve sintomas (adinamia e icterícia) associados à elevação das aminotransferases, um apresentou adinamia, icterícia e positividade de auto-anticorpo (FAN).

Apenas cinco pacientes mantiveram remissão clínica e laboratorial com tempo de seguimento de 2,6 a 5,4 anos (média 4 ± 1 anos). Não ocorreram diferenças com significância estatística, quando avaliadas as variáveis citadas nas Tabelas 1 e 2, entre os grupos em que foi retirado o tratamento e o grupo que mantinha algum grau de atividade inflamatória à biópsia hepática (Tabela 1), assim como entre os pacientes que recaíram e os que mantiveram remissão da doença (Tabela 2).

Discussão

Nessa avaliação quanto à possibilidade de suspensão do tratamento imunossupressor em crianças e adolescentes com HAI tipo 1 com, no mínimo, 24 meses de remissão clínica e laboratorial, verificamos que, dos 21 pacientes selecionados, somente em 11 foi possível a interrupção, sendo que atualmente só cinco estão em remissão da doença por um período superior a 24 meses após a retirada

do tratamento. O grande número de biópsias hepáticas que ainda apresentavam algum grau de atividade inflamatória contribuiu para esse baixo índice de pacientes que se beneficiaram da avaliação. Apesar dos relatos na literatura da melhora histopatológica em 18 a 20 meses da remissão clínica e laboratorial^{16,21}, 10 de 21 pacientes selecionados ainda apresentavam algum grau de atividade inflamatória. Tal evidência reafirma a dissociação clínica e laboratorial em relação à atividade histológica que ocorre na HAI, sendo possível que a resolução completa da atividade inflamatória seja mais tardia, acima dos 24 meses propostos neste estudo, ou até mesmo que não ocorra completamente, havendo apenas um controle do processo inflamatório que impede a progressão da doença para cirrose e insuficiência hepática. O prolongamento do tratamento com doses elevadas dos imunossuppressores pode ser uma tentativa de normalização histológica completa. No entanto, essa alternativa deve ser contrabalançada com os riscos de efeitos colaterais causados pelos medicamentos.

Limitando-se a casuística aos 11 pacientes submetidos à suspensão do tratamento, 45,4% beneficiaram-se dessa medida, com índice de recaída de 54,6%. Portanto, apesar do grupo de pacientes avaliados neste estudo apresentar um longo período de remissão clínica e laboratorial com dose de manutenção constante dos imunossuppressores, o índice de recaída foi semelhante aos de Gregorio et al., que observaram recaídas em 61,5% (8/13) das crianças submetidas à suspensão do tratamento, sendo que, dentre os pacientes com HAI tipo 1, a recaída foi de 44,4% (4/9)¹². Entretanto, as recaídas foram inferiores às de Maggiore et al., que verificaram recaídas em 88,9% (8/9) das crianças, mas deve ser enfatizado que cinco delas eram anti-LKM1 positivo, o que limita comparações²¹. O índice de recaída deste estudo também está próximo ao encontrado em pacientes adultos, nos quais ocorre em 57 a 88%, após a suspensão do tratamento imunossupressor^{15-18,22,23}.

As recaídas ocorreram entre 29 dias e 40,3 meses (mediana 2,2; $IQ_{25-75\%}$ = 1,9-17,5 meses) após a interrupção do tratamento, estando condizente com o observado em outras experiências publicadas, nas quais as recaídas aconteceram principalmente nos primeiros 12 meses que sucederam à suspensão dos imunossuppressores^{12,15,16,21}. Embora sejam raras as recaídas após 24 meses da suspensão do tratamento, o acompanhamento deve ser permanente, visto que a HAI cursa com períodos de inatividade alternados por reativação da doença.

O alto índice de recaída e a forma precoce com que ela acontece leva ao questionamento da real vantagem de submeter a criança e o adolescente a uma biópsia hepática, com posterior suspensão do tratamento, correndo-se o risco de reativação da doença com formas de apresentação como insuficiência hepática grave, como verificado por Hergarty et al.¹⁵. Talvez a manutenção do tratamento indefinidamente seja uma alternativa em crianças, sendo que Czaja relata, em adultos, que baixas doses de medicamentos capazes de controlar as manifestações clínicas e bioquímicas da doença podem oferecer uma terapia satisfatória²⁵, principalmente quando a suspensão do tratamen-

Tabela 1 - Comparação das crianças e adolescentes com hepatite auto-imune conforme a atividade inflamatória na biópsia hepática de controle

Variáveis	Sem atividade inflamatória	Com atividade inflamatória	p
Sexo			
Feminino	10/11	9/10	0,50 *
Clínica à admissão			
Aguda	8/11	4/10	0,28 *
Crônica	3/11	6/10	
Idade ao diagnóstico (anos)			
Média (desvio padrão)	8,9±3,3	7,2±2,4	0,16 †
Tempo de remissão clínica e laboratorial à biópsia (anos)			
Mediana	4,7	3,6	0,96 ‡
IQ _{25-75%}	2,9-6	2,8-4,3	
Gamaglobulina ao diagnóstico			
Mediana	2,6	3,2	0,62 ‡
IQ _{25-75%}	2,1-3,6	2,4-3,7	
Albumina ao diagnóstico			
Média (desvio padrão)	3,97±0,5	3,4±0,4	0,50 †
AST ao diagnóstico			
Mediana	264	463	0,33 ‡
IQ _{25-75%}	177-858	227-1.734	
ALT ao diagnóstico			
Mediana	420	359	0,93 ‡
IQ _{25-75%}	206-500	106-1.128	
Escore graduação biópsia diagnóstica			
Mediana	7	5,50,62 ‡	
IQ _{25-75%}	5-11	4-10	
Escore estadiamento biópsia diagnóstica			
Mediana	4	5	0,87 ‡
IQ _{25-75%}	3-6	3-5	
Cirrose (número de pacientes)	4	3	0,83 *

* Teste exato de Fisher; † Teste *t* de Student.; ‡ Teste de Kruskal-Wallis.

to não é a melhor escolha. Uma alternativa visando minimizar os efeitos colaterais dos corticosteróides em adultos foi advogada por Johnson & McFarlane, na qual o paciente é mantido apenas com a azatioprina depois da suspensão do corticosteróide²⁴.

Um fator importante, não avaliado neste estudo e que pode vir a explicar esse alto índice de recaída, apesar dos critérios utilizados, é a susceptibilidade genética através da pesquisa do HLA, na qual podem ocorrer variações entre as diversas regiões e que pode explicar o comportamento diferente quanto à resposta e suspensão do tratamento²⁶⁻³⁰. Kanzler et al., em pacientes adultos com HAI, encontraram uma frequência maior dos HLA A1; B8; DR3 (56 *versus* 29% - $p < 0,05$) no grupo de pacientes com recaída¹⁷. Czaja et al. observaram maior frequência do HLA DR13 nos pacientes com HAI no Brasil, onde também foi verificado que o início da doença é mais precoce, com altos níveis de aminotransferases e gamaglobulina, maior ocorrência de AML e baixa frequência do FAN, diferente dos pacientes caucásicos norte-americanos²⁹.

No diagnóstico da recaída pós-suspensão do tratamento, os resultados verificados neste trabalho estão condizentes com os da literatura, onde a reativação da HAI pode ser detectada com segurança através da avaliação clínica (presença de adinamia, hiporexia, emagrecimento e icterícia) e laboratorial (avaliação das aminotransferases), sendo raramente necessária avaliação histopatológica, que fica reservada para os casos em que ocorram dúvidas sobre a recaída^{15,22}. Na avaliação de Hergarty et al., apenas quatro dos 26 pacientes não tiveram expressão clínica da recaída¹⁵. Da publicação de Czaja et al., fadiga (62%), artralgia (44%), prurido (32%), anorexia (29%), e dor no quadrante superior direito (15%) foram os sintomas mais importantes, com 24% apresentando apenas elevação das aminotransferases²².

Contudo, deve ser enfatizado que o tamanho desta casuística e a ausência de estudo do HLA da população estudada podem ser fatores limitantes para conclusões definitivas quanto à retirada do tratamento em crianças e adolescentes com HAI tipo 1. Na literatura mundial, existem

Tabela 2 - Tabela comparativa das crianças e adolescentes com hepatite auto-imune submetidas à suspensão de tratamento com e sem recaída

Variáveis	Com recaídas	Sem recaídas	p
Sexo			
Feminino	6/6	4/5	0,92 *
Clínica à admissão			
Aguda	5/6	3/5	0,85 †
Crônica	1/6	2/5	
Idade ao diagnóstico (anos)			
Média (desvio padrão)	8,9±3,2	9,1±3,7	0,95 †
Tempo de remissão clínica e laboratorial (anos)			
Mediana	3,5	6,2	0,96 †
IQ _{25-75%}	2-5,7	3,8-6,3	
Gamaglobulina ao diagnóstico			
Mediana	2,5	3,1	0,58 †
IQ _{25-75%}	1,5-3,5	2,2-3,6	
Albumina ao diagnóstico			
Média (desvio padrão)	4±0,6	3,9±0,5	0,71 †
AST ao diagnóstico			
Mediana	532,5	264	0,95 †
IQ _{25-75%}	68-979	259-340	
ALT ao diagnóstico			
Mediana	410,5	420	0,72 †
IQ _{25-75%}	55-909	317-422	
Escore da graduação biópsia diagnóstica			
Mediana	6	9	0,52 †
IQ _{25-75%}	2-11	7-9	
Escore estadiamento biópsia diagnóstica			
Mediana	4	4	0,97 †
IQ _{25-75%}	3-6	4-5	
Cirrose (número de pacientes)	2	2	0,78 *

AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase.

* Teste exato de Fisher.

† Teste *t* de Student.

‡ Teste de Teste de Kruskal-Wallis.

poucos relatos quanto à suspensão do tratamento em crianças e adolescentes com HAI, apresentando casuísticas com menor número de pacientes em relação a esta, com critérios de seleção menos rígidos e sem avaliação do HLA^{12,21}. As pequenas casuísticas são devidas à raridade da doença na faixa pediátrica, e somente um estudo multicêntrico com esquema de tratamento padronizado poderá proporcionar maior número de pacientes, levando a uma resposta adequada acerca das recaídas após a interrupção do tratamento. Nesse caso, é indispensável a homogeneização dos grupos quanto às características clínicas, laboratoriais e susceptibilidade genética, em virtude das variações que podem ocorrer entre as diversas regiões e que podem explicar o comportamento diferente em relação à resposta e suspensão do tratamento²⁶⁻³⁰.

Concluimos, nesta casuística, que a suspensão do tratamento imunossupressor em crianças e adolescentes cursa com elevado índice de recaídas, que ocorrem com maior frequência nos primeiros 12 meses após a suspensão do

tratamento, sendo as manifestações clínicas e as alterações na atividade das aminotransferases seguras para o diagnóstico de recaídas, ficando a avaliação histopatológica reservada para os casos em que não haja segurança quanto ao diagnóstico da recidiva. A avaliação da suspensão talvez deva ser realizada em tempo superior aos 24 meses de remissão da doença, visto que a remissão histopatológica completa da atividade necroinflamatória é tardia e dissociada da remissão clínico-laboratorial.

Referências

1. Maggiore G, Bernard O, Homberg JC, Hadchouel M, Alvarez F, Hadchouel M, et al. Liver disease associated with anti-liver-kidney micrososome antibody in children. *J. Pediatr.* 1986;108:399-404.
2. Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;17:376-81.

3. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993;18:998-1005.
4. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cançado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:929-38.
5. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36:479-97.
6. Dubois RS, Silverman A. Treatment of chronic active hepatitis in children. *Postgrad Med J*. 1974;50:386-91.
7. Arasu TS, Wyllie R, Hatch TF. Management of chronic aggressive hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr*. 1979;95:514-22.
8. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr*. 1984;104:839-44.
9. Vegnente A, Larcher VF, Mowat AP, Portmann B, Williams R. Duration of chronic active hepatitis and the development of cirrhosis. *Arch Dis Child*. 1984;59:330-5.
10. Codoñer-Franch P, Bernard O, Maggiore G, Alagille D, Alvarez F. Clinical and immunological heterogeneity of anti-liver-kidney microsome antibody-positive autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989;9:436-40.
11. Porta G. Hepatite auto-imune na infância: análise clínico-laboratorial, histológica e evolutiva. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1993.
12. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology*. 1997;25:541-7.
13. Hajoui O, Debray D, Martin S, Alvarez F. Auto-antibodies to the asialoglycoprotein receptor in sera of children with auto-immune hepatitis. *Eur J Pediatr*. 2000;159:310-3.
14. Lambiase L, Davis GL. Treatment of chronic hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21:659-77.
15. Hergarty JE, Nouri-Aria KT, Portman B, Eddleston AL, Williams R. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1983;3:685-9.
16. Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission following corticosteroid therapy of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology*. 1987;92:215-19.
17. Kanzler S, Gerken G, Lohr H, Galle PR, Meyer zum Buschenfeld KH, Lohse AW, et al. Duration of immunosuppressive therapy in auto-immune hepatitis. *J Hepatol*. 2001;34:354-5.
18. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology*. 2002;35:890-7.
19. Ferreira AR, Roquete ML, Penna FJ, Toppa NH. Hepatite auto-imune em crianças e adolescentes: estudo clínico, diagnóstico e resposta terapêutica. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:309-14.
20. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, Groote JD, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22:696-9.
21. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr*. 1984;104:839-44.
22. Czaja AJ, Ammon HV, Summerskill WH. Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) after corticosteroid-induced remission. *Gastroenterol*. 1980;78:518-23.
23. Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH, Wolf A. Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission. *N Engl J Med*. 1981;304:5-9.
24. Johnson PJ, McFarlane IG. Chronic active hepatitis. *Gut*. 1991;Suppl:S63-72.
25. Czaja AJ. Low-dose corticosteroid therapy after multiple relapses of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1990;11:1044-9.
26. Bittencourt PL, Golberg AC, Cançado EL, Porta G, Carrilho FJ, Farias AQ, et al. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1906-13.
27. Bittencourt PL, Golberg AC, Cançado EL, Porta G, Laudanna AA, Kalil J. HLA-Dr different HLA profiles confer susceptibility to autoimmune hepatitis type 1 and 2. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1394-5.
28. Bittencourt PL, Palacios SA, Cançado EL, Porta G, Drigo S, Carrilho FJ, et al. Autoimmune hepatitis in Brazilian patients is not linked to tumor necrosis factor polymorphisms at position -308. *J Hepatol*. 2001;35:24-8.
29. Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL, Cançado EL, Porta G, Goldberg AC, et al. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *J Hepatol*. 2002;37:302-8.
30. Pando M, Larriba J, Fernandez GC, Fainboim H, Ciocca M, Ramonet M, et al. Pediatric and adult forms of type 1 autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology*. 1999;30:1374-80.

Correspondência:
Alexandre Rodrigues Ferreira
Rua Cláudia, 189
CEP 35700-358 - Sete Lagoas, MG
Tel.: (31) 3772.0909
E-mail: alexfer@uai.com.br