

AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM
PACIENTES COM HEPATITE AUTOIMUNE E SUA
RELAÇÃO COM DOSE DE CORTICOIDE E TEMPO DE USO
DA MEDICAÇÃO.

DENSITY MINERAL BONE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE
HEPATITIS AND RELATIONSHIP WITH MEDICATION AND DOSE
CORTICOSTEROID USE TIME.

Ana Lígia Pereira Firmino¹, Amanda Teles Peixoto de Figueiredo², Thaysi Maria Mendonça
Lopes³, Lígia Patrícia de Carvalho Batista Éboli⁴

¹Aluna da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) –Bolsista PIC/FPS

²Aluna da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

³Aluna da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

⁴Orientadora- Mestre em Ciência. Médica Gastroenterologista e Hepatologista Pediatra
do IMIP. Tutora do curso de Medicina Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS.

RESUMO

Objetivo: avaliar dose e tempo de uso da corticoterapia sobre densidade mineral óssea (DMO) de pacientes pediátricos portadores de Hepatite Autoimune (HAI).

Método: estudo de corte transversal, retrospectivo. Foram avaliados 37 pacientes portadores de HAI em uso crônico de corticoide. Densitometria óssea era realizada para avaliar a DMO, quando ainda não se tinha registro desse exame.

Resultados: dos 37 pacientes avaliados, 83,78% eram do sexo feminino e 28 possuíam diagnóstico de HAI tipo I. A média de idade foi de 12,6 anos. As doses de prednisona variaram de 2,5 a 40 mg/dia com média de 12,8 mg/dia. O tempo de corticoterapia variou de 7 meses a 14 anos, com média de 68,4 meses. Vinte e sete pacientes realizaram densitometria óssea. Destes, quatorze obtiveram resultados normais e treze apresentaram comprometimento da DMO. Não houve significância estatística entre a dose de corticoide utilizada e alteração óssea ($p=0,391$). No entanto, foi evidenciada relação do tempo de uso de corticoide com alteração da DMO com significância estatística ($p=0,002$).

Conclusão: O uso de corticoide a longo prazo parece ter maior influência na alteração da densidade mineral óssea que a dose utilizada. Medidas preventivas, como uso de suplementação de cálcio para pacientes em regime de corticoterapia crônica, devem ser instituídas para evitar comprometimento na DMO.

Palavras-chave: *hepatite autoimune, baixa densidade mineral óssea, glicocorticoide, densitometria óssea.*

ABSTRACT

Objective: To evaluate dose and time of use of corticosteroid therapy on bone mineral density (BMD) of pediatric patients with autoimmune hepatitis (AIH).

Method: Cross-sectional, retrospective study. We evaluated 37 patients with autoimmune hepatitis in chronic use of corticosteroids. Bone densitometry was performed to assess BMD, while still had not record of this examination.

Results: of the 37 patients evaluated, 83.78% were female and 28 had a diagnosis of AIH type I. The mean age was 12.6 years. The prednisone doses ranging from 2.5 to 40 mg/day with a mean of 12.8 mg/day. The corticosteroid therapy time ranged from 7 months to 14 years, mean 68.4 months. Twenty-seven patients underwent bone densitometry. Of these, fourteen and thirteen obtained normal results showed commitment BMD. There was no statistical significance between dose corticosteroid use and bone changes ($p = 0.391$). However, it was evident relationship of steroid usage time with change in BMD with statistical significance ($p = 0.002$).

Conclusion: The use of corticosteroids in the long term seems to have more influence on the change in bone mineral density that the dose used. preventive measures such as use of calcium supplementation for patients on chronic glucocorticoid therapy regimen should be instituted to avoid commitment in BMD.

Keywords: autoimmune hepatitis, low bone mineral density, glucocorticoids, bone densitometry.

INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença hepática crônica caracterizada pela presença de hipergamaglobulinemia associada a hepatite de interface e reatividade para autoanticorpos¹. Causa destruição do parênquima hepático e se não for tratada, geralmente progride rapidamente para cirrose e insuficiência hepática².

O padrão ouro no tratamento da HAI é feito com duas classes de drogas, corticosteroides associado a um imunossupressor com o objetivo de induzir a remissão da doença. Baseado na corticoterapia preconiza-se a associação de prednisona e azatioprina que traz melhor resposta à função hepática e à expectativa de vida. Raramente se utiliza corticoide em monoterapia visando à redução dos efeitos secundários relacionados³.

Tendo em vista que os pacientes com HAI estão quase universalmente em tratamento com corticoide seu uso crônico têm grande influência na homeostasia mineral³ provoca inúmeros efeitos colaterais sobre o crescimento, desenvolvimento ósseo e aspecto físico⁴. Entre eles está a perda considerável de massa óssea, sobretudo de osso trabecular tais como vértebras e costelas, essa perda é mais pronunciada nos primeiros 12 a 18 meses da terapia, e é diretamente relacionada à dose e à duração do tratamento^{1,5,6}.

Os dois estados patológicos caracterizados por diminuição da massa óssea bem observados com a corticoterapia em pacientes com HAI são a osteopenia e a osteoporose. A exposição crônica a glicocorticoides (GC) é a causa mais comum de osteoporose secundária. Também tem sido demonstrado que a corticoterapia mais do que duplica o risco de fratura. Assim, as Recomendações do *American College of Rheumatology* (ACR) e da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens) sugerem que pacientes que usarão glicocorticoides por tempo > 3 meses, em doses \geq a 5

mg/dia, devem realizar densitometria óssea antes da prescrição e posteriormente, para avaliar o grau de redução da massa óssea^{6,7}.

Haja vista que na infância e a adolescência se adquire grande parte do conteúdo mineral do organismo deve-se considerar que o resultado da avaliação da densidade mineral óssea nestes doentes pode justificar a prevenção e tratamento de possível comprometimento ósseo, pois a osteoporose pode provocar fraturas e um retardo no crescimento ósseo prejudicando a vida adulta desses pacientes^{8,9}.

Logo, o objetivo desse estudo foi avaliar a relação do tempo de uso de corticoide e dose utilizada sobre a densidade mineral óssea de pacientes portadores de HAI na faixa etária pediátrica visando intervenção precoce e conseqüentemente minimizando os efeitos prejudiciais da terapia, favorecendo o crescimento e desenvolvimento ósseo adequado e prevenindo o risco de fraturas e deformidades de forma a melhorar a sua qualidade de vida atual e futura.

MÉTODOS

Estudo de corte transversal realizado através da análise retrospectiva dos prontuários de pacientes comprovadamente diagnosticados com HAI em uso de corticoide no ambulatório de hepatologia pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), localizado na cidade de Recife, Pernambuco – Brasil, no período compreendido entre agosto de 2015 a agosto de 2016. O estudo teve aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (parecer 1.519.975). Assinatura de termo de consentimento foi solicitada a todos os pacientes e nenhum se negou a participar do estudo.

A amostra foi representada por 37 pacientes na faixa etária de 5 a 24 anos. A coleta dos dados foi realizada semanalmente durante o período de 6 meses. As

pesquisadoras acompanharam o atendimento dos pacientes juntamente com as profissionais responsáveis e após a consulta, registraram os seguintes dados do prontuário: sexo, idade de início dos sintomas, idade do diagnóstico, outras doenças autoimunes associadas, autoanticorpos, medicação em uso, doses e efeitos adversos, tempo de uso de corticoide e prevalência de alteração da densidade mineral óssea. A dose do corticoide registrada corresponde à dose prescrita no momento da consulta, podendo esta ser reajustada de acordo com a necessidade de cada paciente. Foi considerada a data do diagnóstico como a data de início da corticoterapia.

A fim de avaliar a densidade mineral óssea (DMO) os pacientes foram submetidos a exame de densitometria óssea em equipamento duo-energético com tecnologia *fan beam* modelo Hologic.Inc, no Hospital das Clínicas de Pernambuco, sendo analisados a coluna lombar de L1 a L4 e corpo inteiro e os resultados expressos em g/cm^2 e Z-Score. Os pacientes que já apresentavam registro de densitometria óssea anterior ao estudo tiveram esse resultado aproveitado; o exame só era repetido se tivesse passado um ano ou mais de sua realização. Foi considerada baixa densidade mineral óssea Z-Score menor ou igual a -2.

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente utilizando o programa “R” versão 3.3.1. Para verificar a independência entre as variáveis tempo e dose de corticoide administrada com a presença ou ausência de alterações ósseas, utilizou-se o teste exato de Fisher. Foi considerado significativo valor de p menor que 0,05.

RESULTADOS

Foi avaliado um total de 37 pacientes com diagnóstico de hepatite autoimune e em uso de corticoide, sendo 31 (83,78%) do sexo feminino e 6 (16,21%) do sexo

masculino. A faixa etária da amostra variou entre 5 a 24 anos de idade com média de 12,6 anos.

Em relação ao tipo de HAI, vinte e oito crianças foram diagnosticadas com HAI tipo 1 e quatro crianças com tipo 2 (Tabela 1).

A associação com doenças autoimunes extra-hepáticas ocorreu em 27,02% dos pacientes, sendo a mais prevalente a colangite esclerosante primária (10,8%) (Tabela2).

Foram encontradas alterações físicas decorrente da corticoterapia em 8 pacientes como: face cushingoide, sobrepeso, aumento de pelos e estrias.

Vinte e sete pacientes utilizavam terapêutica combinada de prednisona e azatioprina. As doses de prednisona variaram de 2,5 a 40 mg/dia (Tabela 3) e a da azatioprina, de 25 a 100 mg/dia (Tabela 4). Apenas seis pacientes estavam em uso de prednisona em monoterapia. A dose média de corticoide utilizada foi de 12,8 mg/dia. Não obtivemos dados sobre a dose de 4 pacientes.

O tempo de uso corticoide observado foi de 7 meses a 14 anos. Com média de 68,4 meses.

Dos 37 pacientes, vinte e sete tinham realizado exame de densitometria óssea dos quais quatorze pacientes obtiveram resultados normais e treze mostraram alteração óssea.(Tabela 5).

Os resultados não mostraram relação entre as altas doses de corticoides administradas com a presença de alteração óssea ($p=0,391$) (Tabela 6). Porém, analisando o tempo de tratamento, ficou evidenciada a influencia do uso prolongado de corticoide na presença de alteração óssea ($p=0,002$) (Tabela 7).

DISCUSSÃO

A hepatite autoimune é uma doença hepática progressiva crônica de etiologia desconhecida, embora fatores genéticos e ambientais pareçam estar envolvidos através de uma intolerância imunológica a antígenos do próprio fígado¹⁰. Distinguem-se dois tipos de HAI em relação a positividade de autoanticorpos: tipo I (anticorpo antimúsculo liso [AAML] e o anticorpo antinúcleo [FAN]) e tipo II (anticorpos antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 [anti-LKM1] e anticitosol hepático do tipo 1 [anti-CH1])^{4,11-13}. No Brasil, a incidência não é plenamente conhecida, porém um Inquérito Nacional sobre Hepatite Autoimune, apresentado no XVI Congresso Brasileiro de Hepatologia em 2001 relata prevalência de 3,3%¹⁴.

O tratamento da HAI é baseado no uso de imunossuppressores, corticoide e azatioprina, com objetivo de melhorar os sintomas clínicos, controlar a doença e aumentar a sobrevida dos pacientes. Apesar de ser o tratamento de escolha, essa terapia provoca inúmeros efeitos adversos secundários, principalmente, sobre a densidade mineral óssea.

Neste estudo, foram avaliados 37 pacientes com faixa etária entre 5 e 24 anos de idade, diagnosticados com HAI e tratados com corticoterapia e/ou azatioprina. Houve uma predominância do sexo feminino, corroborando com o perfil dos pacientes vistos na literatura onde a doença tem prevalência aumentada em mulheres (4:1), em todas as faixas etárias, mas preferencialmente na faixa de 5 a 25 anos de idade^{12,15}.

A incidência de HAI tipo I e tipo II é de 2: 1 na Europa e 7: 1 na América do Norte, América do Sul e Japão². No presente estudo vinte e oito crianças foram diagnosticadas com HAI tipo 1 enquanto, quatro crianças tinham o tipo 2 (7:1) confirmando os achados da literatura¹⁶.

A associação com doenças autoimunes extra-hepáticas ocorre com frequência em 30 a 50% dos pacientes¹². No presente estudo 27,02% dos pacientes tinham manifestação de outras doenças autoimunes. De acordo com as Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia e de um estudo feito no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, as doenças tireoidianas (tireoidite de Hashimoto ou doença de Graves) foram as doenças autoimunes mais comuns seguido da artrite reumatoide¹². No nosso estudo a colangite esclerosante primária foi a manifestação autoimune associada mais prevalente (10,8%), seguida de doença tireoidiana (8,1%).

Há diversos relatos de sobreposição de HAI com doenças colestáticas, principalmente colangite esclerosante primária (CEP) e cirrose biliar primária (CBP), sendo descritas como HAI com *overlap* ou síndrome de sobreposição¹⁷, o que pode justificar a alta prevalência de CEP encontrada em nossos pacientes. Usualmente esta forma de sobreposição é percebida quando as aminotransferases estão desproporcionalmente elevadas. Esses pacientes são ainda resistentes ao tratamento com imunossupressores, o que determina o uso de tratamentos empíricos com Ácido Ursodesoxicólico^{12,18}.

O atual estudo descreve que pelo menos 60% dos pacientes apresentavam pelo menos uma das alterações físicas decorrente da corticoterapia: face cushingoide, sobrepeso, aumento de pelos e estrias. No estudo da *European Association for the Study of the Liver* a presença de face cushingoide foi reportada em até 50% dos pacientes. Relatos de ganho ponderal de peso, estrias e hipertricose foram da ordem de 5 a 10%. Segundo o mesmo trabalho, a prevalência destes efeitos secundários ocorre com menor frequência em regimes de tratamento combinados¹³.

Vinte e seis pacientes utilizavam terapêutica combinada de prednisona e azatioprina. Apenas seis pacientes estavam em uso de prednisona em monoterapia. De acordo com o *Guideline* da *American Association for the Study of Liver Diseases* três estudos randomizados controlados sobre o tratamento da HAI mostram que azatioprina em combinação com o corticoide traz melhora dos sintomas, dos testes laboratoriais e dos achados histológicos. Defende-se ainda essa associação por causa dos efeitos deletérios significativos de corticoterapia a longo prazo sobre o crescimento linear, desenvolvimento ósseo e aparência física de crianças e adolescentes. Em alguns centros, prescrevem-se regimes de tratamento em dias alternados, outros preferem a manutenção de uma agenda diária de dose baixa^{11,19}.

A patogênese da perda de massa óssea em pacientes hepáticos ainda é mal compreendida. Fatores associados com a própria doença hepática crônica e aqueles relacionados à terapêutica com corticoide tem alguma influência no metabolismo ósseo²⁰.

Os glicocorticoides exercem múltiplos efeitos sistêmicos e locais sobre o esqueleto, células ósseas e suas funções: eles impedem a replicação, a diferenciação e a função dos osteoblastos o que leva à supressão da formação óssea, uma manifestação central da patogênese da osteoporose induzida por glicocorticoides⁵. Também favorecem a osteoclastogênese e, como consequência, aumentam a reabsorção óssea^{21,22}.

Há relatos na literatura que confirmam a perda óssea e consequentemente a osteoporose em resultado a alteração óssea metabólica devido a declínio na síntese hepática de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) e hiperparatireoidismo secundário em consequência da própria doença hepática crônica²³.

A massa óssea alcançada durante toda a infância é potencialmente o mais importante determinante para a saúde do esqueleto ao longo da vida e influencia no risco de osteoporose. Quarenta por cento da massa óssea é adquirida durante a adolescência e 90% da massa óssea é acumulada até 18 anos com pico de massa óssea sendo atingida aos trinta anos²⁴.

As doses de prednisona utilizadas pelos pacientes no nosso estudo variaram de 2,5 a 40 mg/dia e de azatioprina de 25 a 100 mg/dia. A dose média do corticoide foi de 12,8 mg/dia. De acordo com Overman *et al* o uso de glicocorticoides diminuem a densidade mineral óssea (DMO) com doses diárias de prednisona tão baixas quanto 2,5-7,5 mg/dia, aumentando a probabilidade de comprometimento ósseo e fratura osteoporótica²². A verdadeira incidência destas fraturas é difícil de inferir, existindo estudos que mostram índices de 30 a 50% em pacientes usando esteroides por mais de 6 meses⁹. Em pacientes com doença hepática a prevalência de fraturas varia de 7 a 35%^{6,20}. Neste estudo, não obteve-se resultados significativos confirmando a interferência da dose de corticoide utilizada com a alteração óssea ($p=0,391$).

Um rápido declínio na densidade mineral óssea começa dentro dos primeiros 3 a 6 meses da utilização de glicocorticoides, seguido de uma perda mais lenta e constante com o uso continuado⁶. Alguns autores classificam essa perda óssea como bifásica, existindo uma fase de perda rápida nos primeiros meses de até 12% seguida de uma perda posterior mais lenta de 2 a 5% ao ano²⁵. A fase de perda precoce e rápida da DMO é mediada por uma reabsorção óssea excessiva e a perda lenta e progressiva é devido a uma formação óssea deficiente. A perda óssea é potencialmente reversível com a diminuição da dose de corticoide ou a interrupção do tratamento²⁶.

O tempo médio de uso de corticoide pelos pacientes incluídos no estudo foi de 68.4 meses. Segundo a análise estatística, ficou evidenciado que o uso prolongado de

corticoide influenciou na presença de alteração óssea ($p=0,002$) dos pacientes estudados.

A Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens) utiliza as recomendações da *International Society for Clinical Densitometry* indicando a avaliação da densidade mineral óssea em pacientes usuários crônicos de GC a cada 6 meses no primeiro ano do uso dos GC e posteriormente a cada 12 meses⁷. Em relação a indicações de densitometria óssea ela deve ser realizada em crianças e adolescentes que estão fazendo uso de GC, com base nas recomendações de adultos (dose $\geq 5\text{mg/dia}$ por mais de 3 meses). Orienta-se ainda a sua realização aos que iniciarão GC nas doses de prednisona $\geq 0,16\text{mg/kg/dia}$, dose já considerada osteopenizante para esta faixa etária, e naqueles que já receberam quatro ou mais cursos de GC sistêmicos⁵. Novas recomendações do *American College of Rheumatology* sugerem a realização de densitometria em qualquer paciente que usará GC e nos pacientes que estão fazendo uso de GC, independente da dose e do tempo de uso⁶.

Dos 37 pacientes incluídos no estudo, 30 (81%) estavam em uso de mais de 5 mg ao dia de prednisona, dose já considerada osteopenizante e indicativa de realização o exame de densitometria óssea para avaliar a densidade mineral óssea, no entanto, apenas 10 (27%) apresentavam densitometria óssea anterior. No decorrer do estudo foram viabilizados mais 17 exames, totalizando 27 pacientes com o estudo da densidade mineral óssea. Isso pode ser decorrente tanto da dificuldade de acesso ao exame no nosso meio, como também pela falta de informação dos pais sobre a necessidade e importância da realização do mesmo.

As regiões a serem avaliadas em crianças e adolescentes são a coluna lombar e o corpo inteiro (excluindo-se a cabeça). Nos menores de 20 anos existem algumas particularidades ao avaliar a densitometria óssea: o escore utilizado deve ser o Z-Score

em vez do T-Score, terminologias como “baixa massa óssea para a idade cronológica” ou “abaixo da faixa esperada para a idade” podem ser utilizadas se o Z-escore for menor que -2 DP, não utilizar o termo osteopenia. O monitoramento deve ser feito com base no conteúdo mineral ósseo (CMO) e não na DMO, já que esta leva em consideração a área. De acordo com os documentos revistos pela Sociedade Internacional de Densitometria Clínica o diagnóstico de osteoporose na faixa pediátrica não pode ser feito fundamentando-se unicamente no critério densitométrico: requer o antecedente de uma fratura de osso longo de membro inferior, compressão vertebral ou duas ou mais fraturas de extremidades superiores, associado à DMO baixa^{5,7,27}. Por esse motivo utilizamos em nosso trabalho o ponto de corte de Z-Score menor que -2 DP para pacientes com baixa massa óssea para a idade, e não incluímos o termo osteoporose.

Nos usuários crônicos de GC não há um nível de Z-Score que indique iniciar a suplementação de cálcio e vitamina D nos casos de comprometimento ósseo identificados por densitometria. Essa reposição deve ser feita no início da corticoterapia⁵. Em 2003, as Orientações do *American College of Gastroenterology* (ACG) e da *American Gastroenterological Association* (AGA) foram publicadas, recomendando modificações de estilo de vida e tratamento para prevenir a perda óssea em pacientes que recebem terapia com esteróides a longo prazo^{13,28,29}. Orienta-se ajuste da dose de GC ao mínimo necessário, medidas de suporte como dieta adequada, prática de atividade física, além da administração de suplementos de cálcio e vitamina D²⁰. A terapia com bifosfonatos não está absolutamente liberada para crianças, as evidências são limitadas e no geral só são prescritas na presença de fratura e na presença de falha terapêutica com doses máximas de vitamina D e cálcio, intolerância ou contraindicação a essas medicações^{21,28}.

Poucos são os estudos que analisam a massa óssea de pacientes portadores de HAI em uso crônico de glicocorticoides. Observar relação do uso prolongado de corticoide com alteração da densidade mineral óssea, mostra a necessidade de se instituir profilaxia com suplementação de cálcio tão logo seja iniciada a terapêutica com corticoides, minimizando, dessa maneira, os efeitos prejudiciais da terapia sobre a saúde óssea. Logo, estudos prospectivos devem ser realizados a fim de se elaborar um protocolo para seguimento de portadores de doenças que necessitam de terapêutica com corticoide a longo prazo, tendo como premissa a utilização precoce de suplementação de cálcio, adequação da dieta e realização de densitometria óssea periodicamente a fim de detectar precocemente as alterações ósseas e prevenir futuras complicações.

REFERÊNCIAS

1. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver*; 2015;62(1):S100–11.
2. Maggiore G, Nastasio S, Sciveres M. Juvenile autoimmune hepatitis: Spectrum of the disease. *World J Hepatol* . 2014;6(7):464–76.
3. Cipriani R, Farias MLF. Osteoporose após transplante de órgãos sólidos. *Arq Bras Endocrinol Metabol*.2005;49(3):369–77.
4. Simão A. Hepatite autoimune em idade pediátrica. 2013;20(5):189–90.
5. Maria R, Pereira R, Carvalho JF De, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, et al. Diretrizes para prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):569–93.
6. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. 2010; 62 (11):1515–1526.
7. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Maria De Carvalho Mendonça L, Albergaria B-H, et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). 2009;53(1):107-112.
8. Vargas DM, Rigotti T. Mineralização óssea em crianças e adolescentes com

- diabetes melito tipo 1. *Jornal de Pediatria*. 2003; 79(3):253-8.
9. Borba VZC, Lazaretti CM. Osteoporose induzida por glicocorticóide. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1999;43(6):452-6.
 10. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(1): 60-83.
 11. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193-213.
 12. Silva AEB, Cançado LE, Porta G, Bittencourt PL. Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune. 2014;1-20.
 13. European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63:971-1004.
 14. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Inquérito Nacional sobre Hepatite Autoimune (HAI) - 1997-1999. [acesso em 26 de jul de 2016].Disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br/nacional/inquer.htm>.
 15. Lamers MMH, Oijen MGH Van, Pronk M, Drenth JPH. Review Treatment options for autoimmune hepatitis : A systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol*.; 2010;53(1):191-8.
 16. Jimenez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis. *Pediatrics*. 2015;136(5):1237-48.
 17. Quiroga A. Hepatitis autoimune en niños: clínica y manejo 1 a. *Revista Gastrohnp*. 2010; 12(2):14-9.
 18. Moy L, Levine J. Autoimmune Hepatitis: A Classic Autoimmune Liver Disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2014;44(11):341-6.
 19. Manns MP, Strassburg CP. Therapeutic Strategies for Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases*. 2011; 29: 411-5.
 20. Guañabens N, Parés A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2011. p. 438-45.
 21. Mazziotti G, Giustina A, Canalis E, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: clinical and therapeutic aspects. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(8):1404-12.
 22. Overman RA, Toliver JC, Yeh J, Gourlay ML, Deal CL. United States adults meeting 2010 American College of Rheumatology criteria for treatment and

- prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1644–52.
23. Brett A, Cardoso P, Pinto C, Campos AP, Ferreira S, Cipriano MA, et al. Hepatite autoimune em idade pediátrica: experiência de 20 anos. *J Port Gastroenterologia*. 2013;20(5):191–8.
 24. Sopher AB, Fennoy I, Sharon E, Oberfield M. HHS Public Access. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;6(2):356–72.
 25. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5681-5.
 26. Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child*. 2013;98:1012–7.
 27. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2013;17(2):275–80.
 28. Saraff V, Hogler W. Osteoporosis in children: Diagnosis and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):185–97.
 29. Luxon BA. Bone disorders in chronic liver diseases. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(1):40–8.

ILUSTRAÇÕES

Tabela 1- Sexo e tipo dos pacientes com hepatite autoimune.

Variáveis	Total (n=37)	Porcentagem (%)
Sexo		
Masculino	6	16,21%
Feminino	31	83,78%
Tipo de HAI ¹		
Tipo 1	28	75,67%
Tipo 2	4	10,81%

¹ Não foi possível discriminar o tipo de HAI em 5 pacientes seja por falta de registro da informação ou por falta de confirmação por autoanticorpos específicos.

Tabela 2- Tipos de doenças autoimunes extra-hepáticas nos portadores de HAI.

Tipos de doenças autoimunes	N(%)
Doença tireoidiana	3 (8,10%)
Lúpus eritematoso sistêmico	1 (2,70%)
Doença Inflamatória intestinal	2 (5,40%)
Colangite esclerosante primária	4 (10,8%)
Total	10 (27,02%)

Tabela 3- Dose de Prednisona.

Prednisona (mg)	Pacientes	
	N	%
< 5	3	8,10%
5 – 20	20	54,05%
20 – 40	8	21,62%
> ou = 40	2	5,4%

Tabela 4 - Dose de Azatioprina.

Azatioprina (mg)	Pacientes	
	N	%
25	7	18,91%
50	15	40,54%
75	4	10,81%
100	2	5,4%

Tabela 5- Distribuição das doenças ósseas.

Doenças ósseas	N(%)
Normal	14
Alterada	13
Total	27

Tabela 6 – Relação da dose de corticoide com alteração da densidade mineral óssea.

	Normal (Z-score > -2,0)	Alterada (Z-score < -2,0)	P-valor
Dose			0.391
≤5mg	10	4	
5 – 20mg	4	5	
20-40mg	1	2	
≥ 40mg	0	0	
Total	15	11	

Tabela 7 – Relação entre o tempo de uso de corticoide com a alteração da densidade mineral óssea.

	Normal (Z-score > -2,0)	Alterada (Z-score < -2,0)	P-valor
Tempo			0.002
≤6 meses	0	0	
6-12 meses	3	0	
12-36 meses	5	0	
≥36 meses	6	12	
Total	14	12	