

ÉRICA GODINHO MENEZES

**EVOLUÇÃO DA HEPATITE C EM PACIENTES
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO:
ESTUDO CLÍNICO-LABORATORIAL COM
ÊNFASE NA RECORRÊNCIA DA HEPATITE C
PÓS-TRANSPLANTE**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE
2006

ÉRICA GODINHO MENEZES

**EVOLUÇÃO DA HEPATITE C EM PACIENTES
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO:
ESTUDO CLÍNICO-LABORATORIAL COM
ÊNFASE NA RECORRÊNCIA DA HEPATITE C
PÓS-TRANSPLANTE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina – área de concentração em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE
2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR: Prof. Dr. Ronaldo Tadêu Pena

VICE-REITORA: Prof. Dr. Heloisa Maria Murgel Starling

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. Jaime Arturo Ramirez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA: Prof. Dr. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR: Prof. Dr. Francisco José Penna

VICE-DIRETOR: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. Carlos Faria Santos
Amaral

SUB-COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: João Lúcio dos Santos
Júnior

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GASTROENTEROLOGIA

COORDENADOR: Prof. Dr. Marco Túlio Costa Diniz

SUB-COORDENADOR: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Profª. Dra. Cláudia Alves Couto

Profª. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Profª. Dra. Luciana Dias Moretzohn

Dr. Ivan René Viana Omonte (representante discente)

Ao Cristiano e ao Henrique

Aos meus pais, Aloísio e Tânia

Aos meus irmãos, Fabiana e Rodrigo

AGRADECIMENTOS

À Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari, Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, que com extrema dedicação, paciência, disponibilidade e otimismo me orientou verdadeiramente na realização deste trabalho. Agradeço também por todas as outras “orientações” de vida e pela amizade nesse caminho.

À Dra. Rosângela Teixeira, Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, por me ter aberto as portas do Ambulatório de Hepatites Virais, fonte inesgotável de conhecimento e de oportunidades que ela brilhantemente coordena, e pelo despertar desta trajetória científica, guiando decisivamente a minha vida profissional.

Aos médicos, acadêmicos e colaboradores do Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo prazeroso trabalho em equipe. Agradeço em especial ao Dr. Eric Bassetti-Soares, pela valiosa ajuda.

Aos médicos do Grupo de Transplante do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, em especial ao Dr. Agnaldo Soares Lima, Dra. Cláudia Alves Couto e Dra. Luciana Costa Faria, pela idealização deste projeto e pelo apoio à sua realização.

Ao Dr. Aloísio Sales da Cunha, Professor Titular do Departamento de Clínica Médica, pelo interesse e incentivo no início deste percurso.

Ao acadêmico do curso de Medicina da UFMG, Adriano Faustino de Figueiredo, e à estatística Julienne Borges Fujii, o meu agradecimento pela participação e auxílio neste estudo.

Ao Dr. Luiz Fernando Pena, coordenador da equipe de Clínica Médica e Gastro-Hepatologia do Hospital SOCOR, pela amizade e por seu papel fundamental nos rumos da minha vida profissional.

Ao Dr. Flávio Melo de Mendonça, médico da equipe de Clínica Médica e Gastro-Hepatologia do Hospital SOCOR, pela disponibilidade e presteza incondicionais, que foram tão importantes para a conclusão deste trabalho.

Ao meu pequeno Henrique, porque com ele, por ele, e não apesar dele, esta etapa se concretiza.

Ao Cristiano, pela compreensão, companheirismo e amor nos milhares de momentos que se sucederam nessa trajetória.

Aos meus pais, Aloísio e Tânia, maiores exemplos de fé e perseverança em TODOS os momentos da vida, e aos meus irmãos Rodrigo e Fabiana, jovens “gênios” que tanto me inspiram e de quem tanto me orgulho.

Aos meus tios Cléa e Maurício, sempre presentes, ao tio Múcio, pelo exemplo de serenidade tão fundamental à prática médica, e à tia Cida, pela acolhida e pelo mais puro e sincero carinho.

À minha querida avó, Maria, mais uma homenagem à sua ternura.

À Sibylla, que mesmo de longe sempre demonstrou interesse especial em meu crescimento profissional.

Aos pacientes transplantados que constituíram a casuística deste estudo, o meu agradecimento especial.

Aos pacientes portadores de cirrose hepática pós-viral C e que aguardam em lista de espera por um transplante de fígado, a minha homenagem, com a esperança de estar contribuindo para o “renascer” de todos vocês.

RESUMO

Trata-se de estudo clínico descritivo, realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Grupo de Transplante do Instituto Alfa de Gastroenterologia, objetivando estudar a evolução clínico-laboratorial (com ênfase na recorrência da hepatite C pós-transplante) de pacientes submetidos a transplante hepático (TH) no Serviço em questão, cuja insuficiência hepática pré-transplante foi secundária à infecção crônica pelo vírus da hepatite C, associado ou não a outros fatores de agressão hepática. Durante o período de setembro de 1994 a dezembro de 2003, foram realizados ao todo 218 transplantes hepáticos pelo Grupo, sendo que 59 deles foram realizados em pacientes cuja indicação ao transplante era a presença de cirrose hepática pós-viral C. Desses 59 pacientes, 42 estavam vivos à ocasião da realização do estudo, tendo sido possível coletar dados de 36 deles. Tais dados foram colhidos por meio de revisão dos prontuários e registrados em protocolo específico. Foram investigadas diversas variáveis pré-, per- e pós-TH, a saber: pré-operatórias – sexo e idade dos pacientes, fatores de risco para a contaminação pelo vírus da hepatite C (história prévia de hemotransfusões, história de uso de drogas ilícitas injetáveis, relato de promiscuidade sexual e submissão a procedimentos cirúrgicos prévios), presença de cofatores de agressão hepatocelular no período anterior ao TH (alcooolismo, obesidade, esteatose hepática, *diabetes mellitus* tipos 1 e 2, sobrecarga de ferro no organismo, coinfeção pelo vírus da hepatite B e insuficiência renal crônica), características do vírus da hepatite C (genótipo e carga viral), e tratamento antiviral; peroperatórias – época do TH, tempo de isquemia fria e quente, uso de hemoderivados durante o TH (concentrado de hemácias, plaquetas, plasma fresco

congelado e crioprecipitado), complicações técnicas do ato cirúrgico (trombose da artéria hepática, estenose da artéria hepática, estenose das vias biliares e fistula biliar); pós-operatórias – esquema de imunossupressão, infecção pelo citomegalovírus, rejeição aguda e recorrência da hepatite C no enxerto. Esta última teve destaque neste estudo, representando o principal desfecho em relação ao qual as variáveis supracitadas foram analisadas comparativamente. O passado de hemotransfusões foi a única variável associada de forma estatisticamente significativa ($p = 0,019$) à recorrência da hepatite C no enxerto. Tal dado pareceu, entretanto, inespecífico, podendo ter resultado de vício de amostragem. Os pacientes apresentaram, em sua maioria, um perfil de recidiva mais branda da hepatite C no enxerto, a despeito de todas as limitações ao diagnóstico precoce da mesma. Em relação à época do TH, não se observou uma tendência a aumento do número de recorrências do HCV no enxerto de pacientes transplantados em anos mais recentes. Dada a inexistência de um protocolo específico de realização de biópsias hepáticas periódicas após o TH, tornou-se impossível estabelecer uma relação entre a elevação das aminotransferases séricas e a evolução histológica do enxerto após o TH. Diversas foram as limitações à realização das análises propostas neste estudo, destacando-se o pequeno número de pacientes da amostra, a indisponibilidade na rede pública de *kits* para a realização de exames específicos (genotipagem e carga viral do vírus da hepatite C e diagnóstico da infecção pelo citomegalovírus), a ausência de um protocolo de biópsias hepáticas seriadas após o TH no Serviço onde o estudo foi realizado, e as modificações do esquema de imunossupressão padronizado ao longo do período da investigação. Restam, portanto, neste estudo, assim como em vários outros disponíveis na literatura mundial, muitas questões a serem elucidadas, o que deve servir de estímulo ao desenvolvimento de novas pesquisas visando o melhor conhecimento da evolução da hepatite C após o TH.

ABSTRACT

A clinical, descriptive study was conducted at the Transplantation Unit of the Gastroenterology Alfa Institute – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais - , in order to investigate the clinical, biochemical and histological follow-up (with special attention to graft recurrence of hepatitis C) of patients who undergone a liver transplantation at the Service, due to hepatic insufficiency secondary to chronic hepatitis C (with or without other associated hepatocellular injury factors). From september 1994 to december 2003 (period studied), 218 liver transplantations were carried out, of those 59 were in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. Among this 59 patients, 42 were alive at the occasion of this research, and it was possible to study 36 of them. The effect of numerous pre-, intra- and post-operative variables in the follow-up of this patients after liver transplantation was investigated. The variables considered were: pre-operative – demographic characteristics (sex and age of patients), risk factors for hepatitis C infection (previous history of blood transfusion, of intravenous drugs use, of sexual promiscuity, and of previous surgical procedures), presence of other diseases able to induce hepatocellular injury (alcoholism, obesity, hepatic steatosis, *diabetes mellitus* 1 and 2, iron overload states, hepatitis B virus coinfection, and end stage renal failure), viral factors (genotype, viral load), antiviral treatment for hepatitis C; intra-operative – year in which the transplantation occurred, hot and cold ischemia period, hemotransfusion during the surgery (red blood cells, platelets, frozen plasma, crioprecipitated), surgical complications (hepatic artery thrombosis, hepatic artery stenosis, stenosis of biliar ducts, biliar fistules); post-operative-immunosuppression protocols, citomegalovirus infection, acute rejection, recurrence of the

hepatitis C in the allograft. Special attention was given, in this study, to this last variable, and its association with all the other variables was analysed. Previous history of blood transfusion was the only variable found to be associated, in a statistically significant way ($p = 0,019$), to the graft recurrence of hepatitis C. This fact seems, although, to be inespecific. Patients showed a milder pattern of recurrence despite all limitations to early diagnosis. No trend towards a higher number of cases of recurrent hepatitis C in patients submitted to hepatic transplantation in last years was observed. No relationship between transaminases rising and histologic follow-up of the allograft after liver transplantation was found, as there was no protocol for serial biopsies. There were numerous obstacles to the proposes of the study, such as unavailability of kits for specific tests (HCV genotype and viral load, diagnosis of citomegalovirus infection), the absence of a protocol for serial biopsies after liver transplantation in the Service where the study was conducted, the modifications of immunossupression protocols throughout the period studied, etc. This study leaves, as many others available in the international literature, many points to be explained, which must encourage new studies, aiming for a better knowledge of the natural history of hepatitis C after liver transplantation.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CHC	Carcinoma hepatocelular
CMV	Citomegalovírus
CSA	Ciclosporina
CSA-MMF	Ciclosporina + micofenolato mofetil
CTL	Linfócito T citotóxico
CTL's	Linfócitos T citotóxicos
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
FA	Fosfatase alcalina
FK	Tacrolimus
FK506	Tacrolimus
GCSF	Fator estimulador de granulócitos
GGT	Gamaglutamil transpeptidase
GNMP	Glomerulonefrite membranoproliferativa
HBIG	Imunoglobulina para a hepatite B
HBV	Vírus da hepatite B
HC	Hospital das Clínicas
HCIG	Imunoglobulina para a hepatite C
HCV	Vírus da hepatite C
HGV	Vírus da hepatite G

HIV	Vírus da imunodeficiência humana adquirida
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
IAG	Instituto Alfa de Gastroenterologia
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN- α	Interferon-alfa
IFN- γ	Interferon-gama
IL-2	Interleucina-2
IL-10	Interleucina-10
IL2-R	Receptor de interleucina-2
Kg/m ²	Quilogramas por metro quadrado
MELD	Model for End-Stage Liver Diseases
mL	Mililitro
MMF	Micofenolato mofetil
NAFLD	Doença hepática gordurosa não-alcoólica
NASH	Esteatohepatite não-alcoólica
NIDDK	<i>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases</i>
OKT3	Muromab CD3
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RNA	Ácido ribonucléico
TGF- β	Fator de crescimento tumoral-beta
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica
TH	Transplante hepático

Th	<i>T- helper</i>
Th1	<i>T- helper1</i>
Th2	<i>T- helper 2</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
U/L	Unidades por litro
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
VSN	Valor superior da normalidade
X	Tempo de isquemia fria
X'	Tempo de isquemia quente
%	Porcento

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Distribuição, segundo o tempo de isquemia fria, dos pacientes transplantados devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....61
- Tabela 2. Distribuição, segundo o tempo de isquemia quente, dos pacientes transplantados devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....61
- Tabela 3. Hemoderivados transfundidos no peroperatório dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....63
- Tabela 4. Distribuição, segundo o esquema de imunossupressão utilizado, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....67
- Tabela 5. Distribuição, segundo o período de realização de biópsia hepática após o transplante hepático, dos achados histopatológicos dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....69

Tabela 6.	Distribuição, segundo o ano de realização do transplante e da recorrência de hepatite C no enxerto, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	71
Tabela 7.	Distribuição, segundo o sexo e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	72
Tabela 8.	Dados relativos à idade do receptor em relação à recorrência da hepatite C em pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	73
Tabela 9.	Distribuição, segundo os fatores de risco para infecção pelo HCV e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	74
Tabela 10.	Distribuição, segundo os fatores de agressão hepatocelular e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	76

Tabela 11. Distribuição, segundo o tempo de isquemia fria e recorrência da hepatite C, dos pacientes transplantados devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	78
Tabela 12. Distribuição, segundo o tempo de isquemia quente e recorrência da hepatite C, dos pacientes transplantados devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	79
Tabela 13. Dados relativos ao tempo de isquemia fria e quente em relação à recorrência da hepatite C em pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	79
Tabela 14. Dados relativos ao número de unidades de plasma fresco congelado, concentrado de hemácias, plaquetas e crioprecipitados utilizados em relação à recorrência da hepatite C em pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	80
Tabela 15. Distribuição, segundo o uso de hemoderivados e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	82

Tabela 16. Distribuição, segundo rejeição aguda e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	83
Tabela 17. Distribuição, segundo infecção pelo citomegalovírus e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	84
Tabela 18. Distribuição, segundo as complicações pós-operatórias da técnica cirúrgica e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	85
Tabela 19. Distribuição, segundo a necessidade de reoperação e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	86
Tabela 20. Distribuição, segundo o esquema de imunossupressão utilizado e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	88

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1. Distribuição, segundo o sexo, dos pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....54
- Gráfico 2. Distribuição, segundo a idade (em anos), dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....55
- Gráfico 3. Fatores de risco para infecção pelo HCV em pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....56
- Gráfico 4. Cofatores de agressão hepatocelular em pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose hepática pós-viral C, no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....57
- Gráfico 5. Distribuição dos pacientes de acordo com o ano de realização do transplante hepático devido a cirrose hepática pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....60
- Gráfico 6. Distribuição dos pacientes de acordo com o tempo de *follow-up* (em anos) pós-transplante hepático devido a cirrose hepática pós-viral C, no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....60

Gráfico 7.	Hemoderivados transfundidos no peroperatório de pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	63
Gráfico 8.	Complicações da técnica cirúrgica em pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.....	65

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG –
COEP.....132

ANEXO 2. Protocolo de coleta de dados133

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	6
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1- Introdução.....	7
3.2- História natural da hepatite C crônica.....	8
3.2.1- Importância do sistema imunológico na evolução da hepatite C.....	10
3.3- Recorrência da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) após o transplante hepático.....	11
3.3.1- Diagnóstico.....	12
3.3.2- Patogênese.....	13
3.3.3- Achados histopatológicos da recorrência.....	16
3.4- Fatores associados à evolução clínica e à sobrevida.....	17
3.4.1- Genótipo do HCV.....	18
3.4.2- Níveis de viremia (HCV).....	19
3.4.3- Quasispécies.....	21
3.4.4- Imunossupressão.....	22
3.4.5- Época do transplante hepático.....	25
3.4.6- Compatibilidade HLA.....	26
3.4.7- Idade do doador.....	26
3.4.8- Precocidade da recorrência histológica.....	27
3.4.9- Outros.....	28

3.5- Manifestações extra-hepáticas da hepatite C após o transplante hepático.....	29
3.6- Tratamento da hepatite C recorrente.....	30
3.6.1- Terapia antiviral.....	31
3.6.2- Adaptação do protocolo de seguimento dos pacientes.....	39
3.6.3- Retransplante.....	40
3.7- Outras opções terapêuticas.....	42
3.7.1- Imunoprofilaxia passiva: imunoglobulina para a hepatite C (HCIG).....	42
3.7.2- Transplante hepático utilizando-se doador vivo.....	43
3.7.3- Uso de órgãos de doadores com sorologia anti-HCV positiva.....	45
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	47
4.1- Casuística.....	47
4.2- Métodos.....	48
4.3- Análise estatística.....	52
4.4- Aspecto ético.....	53
5. RESULTADOS.....	54
5.1- Características da amostra.....	54
5.2- Fatores de risco para infecção pelo HCV.....	55
5.3- Cofatores de agressão hepatocelular.....	56
5.4- Características do HCV.....	58
5.5- Tratamento antiviral.....	59
5.6- Características relacionadas ao ato cirúrgico.....	59

5.6.1- Época do transplante hepático.....	59
5.6.2- Tempo de isquemia fria e quente.....	61
5.6.3- Uso de hemoderivados.....	62
5.7- Características relacionadas ao pós-operatório.....	63
5.7.1- Rejeição.....	63
5.7.2- Infecção pelo citomegalovírus (CMV).....	64
5.7.3- Complicações da técnica cirúrgica.....	65
5.7.4- Imunossupressão.....	66
5.7.5- Elevação das aminotransferases e biópsia hepática.....	68
5.7.6- Recorrência da hepatite C.....	69
5.8- Estudo comparativo das variáveis analisadas <i>versus</i> recorrência da hepatite C.....	71
5.8.1- Recorrência da hepatite C <i>versus</i> características gerais da amostra.....	72
5.8.2- Recorrência da hepatite C <i>versus</i> fatores de risco para a infecção pelo HCV.....	73
5.8.3- Recorrência da hepatite C <i>versus</i> cofatores de agressão hepatocelular.....	74
5.8.4- Recorrência da hepatite C <i>versus</i> características do HCV.....	76
5.8.5- Recorrência da hepatite C <i>versus</i> tratamento antiviral.....	77
5.8.6- Recorrência da hepatite C <i>versus</i> características relacionadas ao peroperatório.....	78
5.8.7- Recorrência da hepatite C <i>versus</i> rejeição aguda.....	82
5.8.8- Recorrência da hepatite C <i>versus</i> infecção pelo CMV.....	83

5.8.9- Recorrência da hepatite C <i>versus</i> complicações da técnica cirúrgica.....	84
5.8.10- Recorrência da hepatite C <i>versus</i> imunossupressão.....	86
6. DISCUSSÃO.....	90
6.1- Características da amostra.....	91
6.1.1- Sexo.....	91
6.1.2- Idade do receptor.....	93
6.2- Fatores de risco para infecção pelo HCV.....	94
6.3- Cofatores de agressão hepatocelular.....	96
6.4- Características do HCV.....	100
6.5- Tratamento antiviral.....	102
6.6- Características relacionadas ao ato cirúrgico.....	103
6.6.1- Época do transplante hepático.....	103
6.6.2- Tempo de isquemia fria e quente.....	104
6.6.3- Uso de hemoderivados.....	104
6.7- Variáveis associadas ao pós-operatório.....	106
6.7.1- Rejeição.....	106
6.7.2- Infecção pelo CMV.....	106
6.7.3- Complicações associadas à técnica cirúrgica.....	107
6.7.4- Imunossupressão.....	108
6.7.5- Elevação das aminotransferases e biópsia hepática.....	110
7. CONCLUSÕES.....	113
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	115
9. ANEXOS.....	132

1. INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (HCV), mesmo antes de sua descrição em 1989 por Choo *et al.* (1), vem sendo associado à etiopatogenia de uma doença insidiosa e com significativa morbi-mortalidade. Trata-se da hepatite C crônica, previamente classificada como hepatite não-A não-B e hoje reconhecida como uma das principais epidemias que assolam o mundo contemporâneo. Sua história natural pode ser extremamente variável em termos de tempo de evolução da inflamação e da fibrose hepáticas, principais parâmetros de acompanhamento clínico e terapêutico nessa entidade. Para fins ilustrativos, em países industrializados, o HCV contribui para 20% dos casos de hepatite aguda, 70% dos casos de hepatite crônica, 40% dos casos de cirrose hepática, 60% dos casos de carcinoma hepatocelular, e 30 a 50% dos transplantes hepáticos. Portanto, a hepatite C é a principal causa de morbidade e mortalidade por doenças do fígado e, atualmente, representa o principal problema de saúde pública em todo o mundo (2, 3, 4), com prevalência mundial média em torno de 3% (5, 6, 7).

Vê-se, assim, por que as hepatites crônicas, e aqui especificamente a hepatite C crônica, constituem um desafio científico mundial. Os portadores crônicos do HCV representam quatro vezes a população acometida pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Estima-se que o número anual de mortes causadas por cirrose e câncer de fígado atribuídos ao vírus C poderá superar o número de mortes causadas pelo HIV (3).

Cerca de 20% dos pacientes com hepatite crônica pelo HCV desenvolvem cirrose e suas complicações após 10 a 20 anos de infecção (8, 9, 10, 11). Nessa fase avançada da doença, o transplante hepático (TH) surge como a única alternativa capaz de salvar a vida de pacientes que evoluem com insuficiência hepática. Assim, considerando-se que o

número de diagnósticos de portadores de hepatite C crônica vem aumentando com o passar dos anos (às custas de infectados crônicos sem diagnóstico até então, assim como de novos infectados), torna-se imperativa a interferência médica na história natural de tal infecção, de forma a retardar ou a evitar a evolução para cirrose hepática (10).

Mas como interferir definitivamente no curso de uma doença tão cheia de peculiaridades e de variáveis ainda desconhecidas, capazes de influenciar a sua evolução? Sabe-se, por exemplo, que aproximadamente 20% dos indivíduos infectados pelo HCV recuperam-se espontaneamente (12, 13, 14). Outros podem apresentar um curso assintomático, com as aminotransferases persistentemente normais e aparente forma leve de doença hepática. A maioria dos pacientes com evidência bioquímica de hepatite crônica evolui com atividade necroinflamatória leve ou moderada e fibrose hepática mínima, de prognóstico incerto e pouco conhecido. Outros ainda, chamados “fibrosadores lentos”, ou seja, que apresentam evolução lenta da doença, não parecem desenvolver doença hepática grave (8, 9, 10, 11). Também não se sabe ao certo o que acontece com os infectados crônicos pelo HCV após a sexta década de vida, quando a infecção parece assumir um caráter mais agressivo em termos de evolução da fibrose hepática (10, 11). Fatores relacionados aos diferentes tipos e subtipos virais, bem como fatores relacionados ao hospedeiro (resposta imune celular e humoral, idade, sexo, etc) vêm sendo exaustivamente estudados, buscando-se respostas às questões envolvendo essa doença de tão múltiplos impactos.

Cita-se, assim, o impacto social da infecção crônica pelo HCV. Os portadores desse vírus convivem com o estigma de uma doença crônica, infecciosa, tida como “contagiosa” pela população leiga, de curso muitas vezes incerto e capaz de levar a inúmeras complicações graves, como a cirrose hepática e o hepatocarcinoma. As próprias

manifestações clínicas da doença podem alterar definitivamente a qualidade de vida de seus portadores (10).

Já para se analisar o impacto econômico da hepatite C crônica, basta dizer que, nos dias atuais, a cirrose hepática pós-viral C é, juntamente com a doença hepática alcoólica, a principal indicação de transplante hepático (TH) nos centros transplantadores mundiais, representando a causa de mais de 25% de todos os transplantes hepáticos realizados (15). Há, portanto, milhares de pacientes economicamente inativos devido às limitações impostas pela cirrose hepática, onerando os sistemas públicos e privados de assistência médica com suas complicações clínicas. Há que se considerar também o custo associado ao manejo e à propedêutica de pacientes que aguardam em longas listas de espera por um órgão adequado para transplante, e, mais ainda, o custo do transplante hepático em si e do acompanhamento pós-operatório de tais pacientes (incluindo-se aí despesas relacionadas à imunossupressão crônica) (16). Essa análise se torna ainda mais complexa quando se considera que a recorrência do HCV no enxerto é universal, e que tal recorrência pode levar à redução da sobrevida do enxerto a longo prazo. Sabe-se que a sobrevida até cinco anos após o TH de pacientes portadores de cirrose hepática pós-viral C é semelhante à de pacientes transplantados por outras causas. Entretanto, a sobrevida dos pacientes infectados pelo HCV à ocasião do TH parece ser inferior àquela dos demais transplantados (por outras etiologias) a partir de dez anos de evolução pós-operatória, mas a maioria dos estudos disponíveis na literatura são retrospectivos, com tempo de *follow-up* geralmente de até cinco anos (17, 18).

Igualmente polêmica é a questão da indicação do retransplante hepático em pacientes transplantados devido a cirrose hepática pós-viral C e que evoluem com cirrose hepática *de novo* no enxerto, secundária à reinfecção do mesmo pelo HCV. Isso se deve ao

fato do retransplante hepático estar associado a uma redução de 20% na sobrevida e a um custo 40% maior em relação ao transplante primário (19, 20). Além disso, pacientes infectados pelo HCV parecem ter uma sobrevida após o retransplante significativamente menor em relação aos não infectados ou retransplantados por outras causas (21, 22), mas esse dado ainda é controverso (23). Deve-se lembrar, entretanto, que o retransplante hepático representa, muitas vezes, a única chance de sobrevivência para muitos pacientes. A dimensão dessa discussão é diretamente proporcional ao aumento do número de pacientes que aguardam em lista de espera por um fígado novo a ser transplantado. É nesse contexto que novas alternativas vêm surgindo, como o transplante hepático utilizando doador vivo, por exemplo.

Há que se ressaltar, ainda, o impacto político dessa recente e crescente epidemia crônica mundial. Os altos índices de prevalência da mesma em diferentes países do mundo requerem programas públicos de conscientização e informação da população quanto aos riscos da transmissão da hepatite C crônica, bem como pode revelar a ineficácia de programas prévios. A importância do diagnóstico e tratamento precoces em termos de prevenção das complicações decorrentes da evolução natural da infecção em questão também impõem desafios às autoridades, especialmente em países menos desenvolvidos, onde os recursos destinados à saúde são escassos. Tal fenômeno de escassez de verbas pode deixar grande parte da população infectada pelo HCV desprovida de cuidados médicos, o que, em última instância, pode se traduzir em maior número de pacientes cirróticos e, conseqüentemente, maior número de transplantes hepáticos a serem realizados, o que, num círculo vicioso, onera ainda mais o sistema de saúde local.

Analisando-se, portanto, as considerações acima, fica clara a necessidade do desenvolvimento de estudos objetivando a descoberta e a exploração de fatores capazes de

interferir positiva- ou negativamente na história natural da hepatite C crônica, inclusive em indivíduos submetidos ao transplante hepático devido a cirrose pós-viral C. Vários elementos e situações vêm sendo descritos como variáveis capazes de influenciar a evolução desses pacientes. O conhecimento de tais variáveis é importante para que medidas profiláticas e terapêuticas sejam adotadas precocemente, evitando-se ou retardando-se complicações. E foi justamente nessa linha que se desenvolveu o presente estudo, como uma tentativa de se explorar alguns desses fatores e características presentes no pré-, per- e pós-operatório de pacientes portadores de cirrose hepática secundária à hepatite C crônica submetidos ao TH. Como em outras pesquisas clínicas, espera-se aqui contribuir para a evolução do conhecimento dos “mistérios” ainda envolvidos na história dessa epidemia silenciosa.

2. OBJETIVOS

2.1- Objetivo geral:

Estudar a evolução clínico-laboratorial de pacientes submetidos a TH no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no período de setembro de 1994 a dezembro de 2003, cuja insuficiência hepática pré-transplante foi secundária à infecção crônica pelo HCV, associado ou não a outros fatores de agressão hepática, com ênfase na recorrência da hepatite C pós-transplante.

2.2- Objetivos específicos:

- Descrever o perfil clínico-laboratorial de pacientes portadores de cirrose hepática pós-viral C submetidos a TH no Hospital das Clínicas da UFMG no período de setembro de 1994 a dezembro 2003.
- Estudar as características da recorrência da hepatite C após o TH.
- Investigar a associação das variáveis citadas abaixo com a recorrência da hepatite C após o TH:
 - a) Variáveis relacionadas ao pré-operatório: dados demográficos, fatores de risco para infecção pelo HCV, cofatores de agressão hepatocelular, características do HCV e tratamento antiviral.
 - b) Variáveis relacionadas ao peroperatório: época do TH, tempo de isquemia fria, tempo de isquemia quente e transfusão de hemoderivados.
 - c) Variáveis relacionadas ao pós-operatório: rejeição celular aguda, infecção pelo citomegalovírus (CMV), complicações relacionadas à técnica operatória e imunossupressão.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1- Introdução

O TH é a principal alternativa terapêutica para vários pacientes com insuficiência hepática aguda e crônica. De uma maneira geral, ele é indicado para pacientes cirróticos cuja expectativa de vida seja inferior a dois anos, ou seja, pacientes com ascite refratária, com peritonite bacteriana espontânea, classe C de Child-Pugh, com sangramento gastrointestinal recorrente e de difícil controle e/ou com atividade de protrombina abaixo de 50% do valor normal (2). Em outras palavras, o TH deve ser considerado uma opção terapêutica quando o curso da doença hepática está suficientemente avançado para que a sobrevida a médio prazo seja desconsiderável sem esta intervenção (24).

Quando comparado aos transplantes cardíacos e renais, o TH destaca-se por apresentar baixos índices de rejeição crônica. Sua taxa de sobrevida em cinco anos pode atingir até 88%, dependendo da entidade que motivou a indicação do transplante. Na maioria dos casos, o prognóstico dos pacientes depende da recorrência da doença que causou a insuficiência hepática e a conseqüente indicação do TH (2).

A cirrose hepática causada pelo vírus da hepatite C (HCV) é a indicação mais comum de TH na Europa e nos Estados Unidos, representando a causa de mais de 25% de todos os transplantes hepáticos (25). Mundialmente, a cirrose hepática pós-viral C é, juntamente com a doença hepática alcoólica, a principal indicação de TH (15).

3.2- História natural da hepatite C crônica

As hepatites virais representam, na atualidade, o maior problema mundial de saúde pública. Estima-se uma prevalência global média da hepatite C próxima de 3% (variando entre 0.1 a 5% em diferentes países). Somam-se, portanto, aproximadamente 170 milhões de portadores do vírus C em todo o mundo (5, 6, 7, 26, 14).

O vírus da hepatite C (HCV) foi identificado por Choo *et al.* em 1989, apresentando-se, a partir daí, como o principal agente etiológico das hepatites crônicas não-A não-B (1).

As duas principais fontes de infecção do HCV são o uso de drogas intravenosas e a administração de produtos derivados do sangue. A transmissão sexual do vírus C, diferentemente daquela do vírus da hepatite B (HBV) e do vírus da imunodeficiência humana (HIV), é incomum. A prevalência da infecção pelo HCV mantém-se baixa entre os parceiros homossexuais estáveis ou entre os indivíduos heterossexuais, porém se eleva na população com múltiplos parceiros (27, 28, 29, 30, 31). Os centros de hemodiálise também se destacam como focos de significativa transmissibilidade do vírus da hepatite C, apesar dos esforços recentes para maior controle epidemiológico nesses centros (32, 33).

O curso natural da hepatite C é lento e progressivo na maioria dos casos, com cerca de 80% dos infectados tornando-se portadores crônicos do HCV. A doença aguda é geralmente silenciosa, e somente 5 a 10% dos pacientes apresentam icterícia clínica. Aproximadamente 20% dos indivíduos infectados pelo HCV recuperam-se espontaneamente (12, 13, 14). Cerca de 25% dos infectados apresentam um curso assintomático, com as aminotransferases persistentemente normais. Esse subgrupo tem sua

história natural pouco conhecida, com aparente forma leve de doença hepática. A maioria dos pacientes com evidência bioquímica de hepatite crônica evolui com atividade necroinflamatória leve ou moderada e fibrose hepática mínima, de prognóstico incerto e pouco conhecido. Outros, chamados de “fibrosadores lentos”, ou seja, que apresentam evolução lenta da doença, não parecem desenvolver doença hepática grave. Entretanto, 20% dos pacientes com hepatite crônica pelo HCV desenvolvem cirrose e suas complicações após 10 a 20 anos de infecção (8, 9, 10, 11).

Vários co-fatores estão implicados no desenvolvimento da cirrose associada ao HCV: (a) idade do paciente por ocasião da infecção - em geral, os pacientes que adquirem a doença em idade mais avançada apresentam evolução mais rápida para cirrose, enquanto a progressão é mais lenta em pacientes jovens; (b) alcoolismo - os estudos atuais demonstram que o álcool é um importante cofator na progressão da hepatite crônica para cirrose; (c) co-infecção com o vírus HIV ou o HBV; (d) estado imunológico do paciente – pacientes imunodeprimidos parecem apresentar maiores taxas de replicação viral, e, conseqüentemente, uma evolução mais rápida da fibrose hepática na hepatite C crônica; e (e) o sexo do paciente – pacientes do sexo masculino parecem apresentar progressão mais rápida da inflamação e da fibrose hepáticas na hepatite C crônica (9, 11).

Apesar de o HCV não se integrar ao genoma do hospedeiro (diferentemente do HBV), o carcinoma hepatocelular pode se desenvolver tardiamente durante a infecção, especialmente em pacientes que se tornam cirróticos. Isso significa que, apesar do HCV não ser considerado um vírus oncogênico, ele pode, indiretamente, predispor ao carcinoma hepatocelular, por meio da associação da cirrose com o estímulo regenerativo causado pela infecção viral. Também aqui faltam dados na literatura que considerem a participação de outros possíveis cofatores ou comorbidades no processo de carcinogênese (1).

3.2.1- Importância do sistema imunológico na evolução da hepatite C

A lesão hepática causada pelo HCV parece envolver resposta imune mediada pelo hospedeiro. Sendo assim, o fato de pacientes imunossuprimidos poderem apresentar um curso mais agressivo da infecção, quando comparados aos imunocompetentes, soa como um paradoxo. Um desequilíbrio entre fatores virais e o sistema imune do hospedeiro seria crucial na explicação desse fato (3).

A resposta inicial à infecção pelo HCV é a resposta imune não-específica, consistindo na ação de macrófagos e de células *natural-killer*, e na produção de interferon. A seguir, a defesa imune específica se desenvolve, com linfócitos *T-helper* CD4+ (células Th) desempenhando papel central. Estes se diferenciam em dois subtipos: células Th1, responsáveis pela indução de linfócitos T-citotóxicos CD8+ (CTL), e células Th2, que induzem a proliferação de linfócitos B e, conseqüentemente, aumentam a produção de anticorpos específicos. Uma resposta imune mais eficiente por células Th tem sido detectada em pacientes que clareiam o HCV após uma infecção aguda, quando comparados àqueles que desenvolvem infecção crônica (3).

O papel das células B e dos anticorpos na eliminação do HCV e na patogênese da lesão hepática permanece obscuro. Células B competentes parecem ser importantes na evolução da infecção pelo HCV, o que pode ser comprovado por estudos clínicos que mostram um curso mais agressivo da hepatite C em pacientes com hipogamaglobulinemia (34).

Em pacientes nos quais a infecção progride para a cronicidade, respostas específicas de linfócitos T citotóxicos (CTL's) parecem ser incapazes de controlar a replicação viral, já que o número de hepatócitos infectados é significativamente maior do que o número de

CTL's. Estes podem, entretanto, induzir lesão hepática. Eles atacam os hepatócitos e recrutam e ativam outras células inflamatórias, que também agridem os mesmos. A própria diversidade genética do HCV pode influenciar o ataque imune. Fato é que, independentemente do tipo de estímulo, a resposta imune resulta em morte de hepatócitos por necrose ou apoptose, com conseqüente desenvolvimento de fibrose (3).

As características funcionais das respostas de células T ao HCV parecem ser semelhantes em não-transplantados, imunocompetentes e em transplantados sob imunossupressão. Assim, uma diminuição no número de células envolvidas na defesa imune, e não um defeito qualitativo durante a fase inicial da infecção pelo HCV, poderia ser a explicação mais lógica para a alta taxa de cronicidade e para os altos níveis de viremia em pacientes transplantados e imunossuprimidos (35, 36).

3.3- Recorrência da infecção pelo HCV após o transplante hepático

A cirrose hepática causada pelo HCV é, atualmente, a principal indicação de transplante hepático em todo o mundo. Embora, há alguns anos, tenha sido reconhecida a recorrência universal da hepatite C após o TH, os excelentes resultados iniciais em termos de sobrevida do enxerto e dos pacientes estimularam o estabelecimento deste procedimento como modalidade terapêutica efetiva para os pacientes com cirrose hepática causada pelo HCV. No entanto, nos últimos anos, vem sendo observado que a recorrência da hepatite C pode levar à redução da sobrevida do enxerto a longo prazo.

3.3.1- Diagnóstico

Testes virológicos são frequentemente necessários para o diagnóstico da hepatite C recorrente após o TH, devido à sensibilidade relativamente baixa dos ensaios com anticorpos, tanto antes quanto após o transplante. A reação em cadeia da polimerase (PCR) qualitativa é, portanto, o teste diagnóstico geralmente utilizado nesse contexto, enquanto ensaios quantitativos são mais úteis para definição prognóstica e monitorização do tratamento (37).

A detecção do ácido ribonucleico (RNA) do HCV no soro, por PCR, pode ocorrer já nas primeiras duas semanas após o TH. Os níveis de viremia elevam-se progressivamente a partir de então, atingindo, em um a dois meses, valores significativamente maiores do que aqueles apresentados anteriormente ao transplante (38, 39). Sabe-se que a viremia pode se elevar tão precocemente quanto três dias após o TH, o que sugere que o enxerto se torna rapidamente infectado (15).

Importante é observar que os exames laboratoriais de avaliação hepática apresentam menor especificidade no contexto do TH, já que eles se alteram facilmente em várias outras complicações relacionadas ao enxerto. Em geral, há uma correlação pobre entre os níveis das aminotransferases e a gravidade da doença histológica, de forma que o diagnóstico da recorrência deve ser baseado nos achados histológicos (40). Atualmente, na maioria dos centros transplantadores mundiais, realizam-se biópsias hepáticas protocolares, em intervalos regulares após o transplante hepático, independentemente da ocorrência de

elevação das aminotransferases. As dosagens destas, conforme já mencionado, não têm sensibilidade de 100% para o diagnóstico de lesão hepática. Em um estudo no qual foram analisadas biópsias hepáticas protocolares de pacientes submetidos a transplante hepático, as frequências de alterações histológicas em um e cinco anos pós-transplante foram, respectivamente, 11,5% e 29%. A grande maioria dessas anormalidades foram observadas em pacientes infectados pelo HCV (40).

Estudos revelam lesões histológicas progressivamente mais graves nos últimos anos, em pacientes com hepatite C recorrente. Isto confirma a necessidade de realização de biópsias hepática seriadas, para caracterizar a evolução das lesões histológicas e correlacioná-las com diferentes fatores que possam influenciar essa evolução.

3.3.2- Patogênese

A frequência da hepatite C recorrente após o TH, diagnosticada por meio da detecção do RNA do HCV no soro por PCR, é de 95 a 100%, ocorrendo já no primeiro mês após o transplante (4). Assim, a infecção recorrente é universal nos pacientes infectados à ocasião do TH, sendo a infecção pré-transplante a principal fonte de contaminação após o mesmo (41). Outras formas de contaminação existem, tais como sangue contaminado e órgãos infectados pelo HCV, ou ainda aquisição nosocomial do vírus durante a hospitalização para a realização do transplante. Entretanto, estas últimas são formas mais raras de aquisição do HCV (menos de 5%), graças às rotinas de triagem dos doadores (24).

Uma fase de hepatite aguda, caracterizada por picos de viremia acompanhados por elevação dos níveis séricos das aminotransferases, ocorre em mais de 50% dos pacientes

entre dois e seis meses após o TH. Já as alterações consistentes com hepatite crônica são geralmente observadas após o terceiro mês pós-transplante (42).

Pelo menos 50% dos enxertos hepáticos de pacientes transplantados por cirrose pós-viral C evoluem com hepatite crônica ativa nos primeiros dois anos após o TH (4) e 80% deles apresentam evidências histológicas de hepatite C crônica recorrente em três anos após o TH (42).

Apesar da recorrência histológica da hepatite C ocorrer na maioria desses pacientes quando acompanhados por cinco anos, a progressão da doença é muito variável. Sabe-se, por exemplo, que 20 a 40% dos pacientes podem ter um curso benigno, com poucas lesões histológicas, o que sugere que a terapia antiviral pode ser evitada em uma parcela significativa de pacientes (15). Por outro lado, outros (2 a 8%) podem desenvolver uma forma grave e precoce de hepatite colestática, fibrosante, que evolui rapidamente com hiperbilirrubinemia progressiva, insuficiência hepática, perda do enxerto e morte em um a dois anos após o TH (3). O desenvolvimento de cirrose do enxerto vem sendo observado em cerca de 20% dos pacientes após quatro a cinco anos do TH (3, 24).

Em resumo, a doença hepática relacionada ao HCV é particularmente agressiva após o TH. Quando os achados histológicos de pacientes transplantados, submetidos a biópsias hepáticas protocolares anuais, são analisados e acompanhados, observa-se que a incidência e a gravidade das anormalidades histológicas relacionadas ao HCV são superiores àquelas encontradas em pacientes imunocompetentes (24, 40).

A patogênese da lesão hepática causada pelo HCV após o TH é só parcialmente conhecida.

A resposta imune humoral, apesar de o nível de anticorpos produzido por imunocompetentes ser semelhante ao produzido por imunodeprimidos, parece ser incapaz

de induzir proteção, e a resposta imune induzida por células T e dirigida contra diferentes antígenos do HCV, pode resultar em citólise das células infectadas e/ou inibição da replicação viral, por meio da secreção de citocinas antivirais (43).

Nos indivíduos imunocompetentes foi demonstrada associação entre uma resposta vigorosa e sustentada de células T CD4+ e CD8+, específica contra o HCV, e um curso auto-limitado da hepatite C (43, 44). Já nos pacientes submetidos a TH, observou-se que, apesar do estado de imunossupressão, uma resposta vigorosa e multiespecífica de células T CD4+ contra peptídeos do HCV pode ser detectada em pacientes com hepatite C recorrente mínima. Por outro lado, essa resposta é deficiente naqueles com recorrência grave da hepatite C após o TH (45). Rosen *et al.* observaram que a resposta CD4+ à proteína NS3 parece ser mais intensa e mais freqüente em pacientes submetidos a TH (45). Em conjunto, todos esses achados reforçam a idéia de que uma resposta vigorosa de células T após a reinfecção do enxerto hepático pelo HCV pode ser fundamental para o controle da replicação viral.

O papel da resposta imune celular específica contra o HCV, evitando ou favorecendo a lesão hepática, bem como a definição do envolvimento de mecanismos moleculares na lesão hepática após o transplante, são questões a serem elucidadas.

Vários possíveis mecanismos de lesão hepática já foram descritos. Pacientes com hepatite C recorrente grave após o TH apresentam uma forte expressão intrahepática de moléculas envolvidas no reconhecimento de antígenos e na adesão vascular intracelular (46). Mecanismos de morte celular programada também estão provavelmente envolvidos na lesão hepática pelo HCV (46). A transcrição do RNA mensageiro do antígeno *Fas* parece ser favorecida pela replicação intrahepática do HCV (46), e os níveis séricos de *Fas* solúvel estão elevados em pacientes com hepatite C recorrente, especialmente nas formas graves

(provável apoptose hepática mediada pelo *Fas*). As próprias drogas imunossupressoras podem modificar os mecanismos de lesão hepática, como o OKT3 e o FK506, por exemplo (24, 46).

3.3.3- Achados histopatológicos da recorrência

Os achados histopatológicos das infecções agudas e crônicas pelo HCV após o TH incluem várias características observadas em pacientes imunocompetentes.

Alterações hepáticas precoces, observadas na fase aguda, incluem corpos apoptóticos difusos e edema celular leve. Essas lesões progridem em duas a quatro semanas para uma hepatite mais desenvolvida, com inflamação portal e lobular em vários níveis, associada a necrose de hepatócitos e esteatose macrovesicular. Os infiltrados portais são tipicamente de células mononucleares, formando agregados linfóides. Alterações gordurosas, lesão de ductos biliares e agregados linfocíticos parenquimatosos focais também são comuns. A esteatose hepática isolada pode ser um marcador precoce da recorrência. Outras alterações histológicas atípicas tais como lesão ductal intensa, venulite, colestase significativa, proliferação de ductos biliares e balonização perivenular de hepatócitos, podem ser vistas em pacientes com infecção recorrente pelo HCV, à semelhança do que é observado em outras condições, como a rejeição, obstrução ou isquemia. O diagnóstico diferencial nesses casos pode, inclusive, exigir a realização de exames sorológicos, radiológicos, imunohistoquímicos e endoscópicos, entre outros (24).

A hepatite colestática, forma grave de recorrência do HCV, caracteriza-se por colestase intra-hepática acentuada, com fibrose associada. Os achados histológicos

precoces desta síndrome não se diferenciam daqueles observados em pacientes com outras formas de recorrência. Achados tardios incluem inflamação lobular progressiva, com necrose confluyente, formação de septos e pontes, graus variados de proliferação ductular biliar e colestase grave. Acredita-se que o HCV possa ser diretamente citopático nesta entidade, já que o PCR realizado *in situ* mostra a presença do RNA do HCV no citoplasma da maioria dos hepatócitos desses pacientes (47).

3.4. Fatores associados à evolução clínica e à sobrevida

Apesar de a recorrência do HCV no enxerto ser universal após o TH, a taxa de sobrevida em até cinco anos dos pacientes transplantados devido a cirrose pós-viral C é comparável à dos pacientes submetidos a TH por outras causas, ou seja, em torno de 65 a 80% (48). Entretanto, a maioria dos estudos até o momento são retrospectivos, com protocolos de imunossupressão, de biópsia hepática e de tratamento de rejeição variáveis, e com períodos de seguimento igualmente variados, mas geralmente não superiores a cinco anos (48).

Estudos recentes vêm revelando resultados de acompanhamentos de pacientes submetidos a TH devido a cirrose pelo vírus C por prazos mais longos (até 12 anos) e sugerem que a sobrevida até cinco anos após o TH é semelhante à de pacientes transplantados por outras causas. Entretanto, a sobrevida dos pacientes infectados pelo HCV à ocasião do TH parece ser inferior àquela dos transplantados por outras etiologias a partir de dez anos da operação (17, 18).

As variáveis que influenciam a evolução da hepatite C após o transplante hepático podem ser classificadas, cronologicamente, em: (a) variáveis presentes no período pré-transplante (genótipo, carga viral e idade do receptor); (b) variáveis peroperatórias; (c) variáveis associadas à cirurgia ou ao doador; e (d) variáveis pós-operatórias precoces ou tardias (imunossupressão, infecção por CMV e episódios de rejeição).

Assim, vários fatores parecem estar associados à história natural da infecção pelo HCV após o TH. Por alterarem a sobrevida dos pacientes e dos enxertos hepáticos, eles vêm sendo cuidadosamente estudados, como comentado a seguir.

3.4.1- Genótipo do HCV

A influência do genótipo viral na evolução da hepatite C recorrente após o TH ainda é controversa.

Uma relação positiva entre o genótipo 1, e mais precisamente o genótipo 1b, com a prevalência e a gravidade da hepatite C no enxerto foi sugerida em várias séries (49, 50), mas provavelmente não é universal. Outros estudos não observaram tal associação (3, 51, 52).

Nesta análise, é importante considerar dois aspectos relevantes. Em primeiro lugar, a epidemiologia da infecção pelo HCV é diferente nas diversas partes do mundo. Na maioria dos estudos nos quais é demonstrada associação entre os genótipos 1a e 1b com o prognóstico do enxerto, esses genótipos eram predominantes em mais de 75% da população local, e, sendo conhecido que a progressão para cirrose hepática ocorre em 15 a 30% desses pacientes, poderia se justificar a maior prevalência dos genótipos em questão entre os

indivíduos com maior gravidade da recorrência da hepatite C (15). Além disso, a genotipagem não é a melhor maneira de se firmar o papel da diversidade viral na patogênese da hepatite C, já que a definição desses genótipos é filogenética e, conseqüentemente, arbitrária. A identificação de mutações específicas, relacionando-as à gravidade da recorrência da doença hepática, seria uma maneira mais precisa de se estudar a variabilidade genética do vírus (2). Observa-se, assim, que diferentes tamanhos populacionais, métodos diversos de genotipagem, variados níveis de imunossupressão, períodos irregulares de seguimento e diferentes métodos de definição da gravidade da doença podem contribuir para a discrepância dos resultados observados ao se tentar associar recorrência da hepatite C após o TH e genotipagem do HCV (53).

3.4.2- Níveis de viremia (HCV)

Os níveis séricos de RNA do HCV, detectados antes e/ou nas primeiras semanas após o TH, podem predizer a ocorrência e/ou a gravidade da evolução da hepatite C no enxerto (35, 39, 54, 55). Tal implicação prognóstica foi uma questão controversa durante anos, mas os últimos estudos vêm clareando a idéia. Na verdade, desde 1995 Gretch *et al.* (15) já mostravam que pacientes com maiores níveis de viremia nas primeiras semanas após o transplante apresentam maior gravidade das lesões no enxerto. Parece não haver relação entre a viremia observada após quatro meses da data do TH e a recorrência histológica da hepatite C no enxerto, mas os níveis séricos elevados de RNA do HCV medidos nas primeiras duas semanas do transplante parecem realmente correlacionar com a gravidade da recorrência histológica e com o grau de progressão da fibrose (56).

Se pacientes com viremias reduzidas durante o período inicial pós-transplante vão manter uma hepatite leve e não desenvolver fibrose significativa ao longo do tempo, não se sabe ao certo. Um acompanhamento a longo prazo desse grupo seria necessário para maiores conclusões (56).

O banco de dados multicêntrico do *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) sugere que pacientes com um nível sérico de RNA do HCV acima de um milhão de equivalentes por mililitro, no momento do transplante, apresentam uma redução significativa da sobrevida em relação aos pacientes com menor nível de viremia (39).

Os níveis séricos de RNA do HCV diminuem significativamente logo após o TH, mas começam a se elevar aproximadamente duas semanas mais tarde (53). Cerca de seis meses após o TH, um *plateau* é geralmente atingido, e, na maioria das vezes, ele excede a carga viral pré-transplante. Interessante é notar que não foi observada correlação entre carga viral sérica e taxa de replicação viral intrahepática no período pós-TH, sugerindo que os elevados níveis de viremia observados tipicamente após o transplante hepático em pacientes infectados pelo HCV não são um resultado direto de uma maior replicação viral, mas sim de um clareamento viral reduzido na presença de imunossupressão (57). Também observou-se que, com a diminuição do grau de imunossupressão, os níveis intrahepáticos de RNA do HCV reduziram progressivamente, apesar da evolução histológica para doença hepática grave ter ocorrido (57). Este fenômeno sugere que as lesões surgiram por um mecanismo imunomediado.

É interessante lembrar que alguns estudos mostraram que os níveis de viremia do HCV são superiores durante os quadros de hepatite aguda ou crônica do enxerto, em comparação ao enxerto normal (35). Também foi estudada a relação entre os níveis

intrahepáticos do RNA do HCV e a histologia hepática, e observou-se que os níveis intrahepáticos de RNA do HCV estão significativamente elevados durante o quadro de hepatite aguda, correlacionando-se também com níveis de viremia mais elevados. Esses níveis virais intrahepáticos, entretanto, se reduzem nos pacientes que progrediam com hepatite crônica histológica (58). Isso sugere que a resposta imunológica do hospedeiro contra o HCV está envolvida no desenvolvimento de lesões crônicas. Posteriormente, foi demonstrada uma relação entre carga viral intrahepática durante a hepatite aguda e o risco de progressão posterior para hepatite crônica (1, 58).

Nos pacientes que evoluem com a forma grave de hepatite colestática após o TH, observam-se níveis elevados de viremia, o que os distingue dos pacientes com rejeição crônica do enxerto, que, apesar de poderem apresentar hepatite colestática semelhante à análise histológica, caracterizam-se por uma acentuada redução nos níveis de viremia do HCV (53). Esses pacientes com hepatite colestática grave também apresentam quasipécies estáveis, o que, associado aos níveis extremamente elevados de viremia, sugere a presença de uma deficiência de resposta imune (53).

3.4.3- Quasipécies

A complexidade das quasipécies é considerada um mecanismo essencial para a persistência viral e para as consequências do desencadeamento da resposta imune na infecção pelo HCV (2, 35). Ao mesmo tempo, tal complexidade, caracterizada pela variabilidade genética de novas formas virais emergentes, parece ser maior em imunossuprimidos do que nos controles imunocompetentes (59). A maior variabilidade

ocorre em pacientes com as formas mais graves de hepatite colestática após o TH (59). Assim, a imunossupressão parece contribuir para a evolução de formas variantes novas do HCV, mais patogênicas, e isso parece ocorrer ainda mais frequentemente em pacientes com elevadas taxas de replicação viral antes do transplante (24).

3.4.4- Imunossupressão

Entre os fatores determinantes da progressão da hepatite C no enxerto, o grau de imunossupressão é, provavelmente, o mais importante.

Inúmeros estudos já comprovaram que a imunossupressão eleva significativamente os níveis de viremia do HCV. Entretanto, a associação entre esquemas definidos de imunossupressão e gravidade da doença recorrente necessita de estudos prospectivos que comparem os diferentes protocolos de imunossupressão atualmente em vigor nos vários centros transplantadores mundiais. Também não é conhecida uma correlação entre os diferentes tipos de imunossupressão e os níveis séricos de RNA do HCV.

A rejeição, assim como o seu tratamento (por meio de *bolus* intravenosos de metilprednisolona ou de OKT3 [anticorpo monoclonal dirigido contra o receptor CD3], por exemplo), por outro lado, vem sendo associada, em várias séries, à recorrência mais precoce e mais grave da hepatite C no enxerto (38, 39, 60, 61, 62). Mais do que isto, o tratamento da rejeição estimula a progressão da fibrose no enxerto. Deve-se, portanto, buscar sempre o diagnóstico diferencial entre rejeição e recorrência do HCV em pacientes

transplantados que cursam com elevação aguda de aminotransferases, ao invés de simplesmente oferecer tratamento empírico de rejeição a esses pacientes (56).

Estudos correlacionando a viremia e o uso de corticosteróides mostram que os níveis de RNA do HCV aumentam à suspensão ou redução da dose dos mesmos, e não durante o tratamento com altas doses de esteróides (3, 35). Assim, os elevados níveis de viremia em pacientes transplantados não parecem estar relacionados à corticoterapia em si, mas sim ao grau de imunossupressão, que permite uma alta taxa de replicação viral sem uma resposta imune adequada (3). Entretanto, a interrupção precoce dos corticosteróides em portadores de infecção pelo HCV submetidos a transplante hepático, embora comumente recomendada e adotada, ainda não teve seu benefício comprovado.

Dados de séries avaliando o efeito de diferentes tipos de imunossupressores na evolução da infecção pelo HCV após o TH são conflitantes. Um grande estudo multicêntrico comparando terapias imunossupressoras dupla, tripla e quádrupla, desde o período inicial pós-transplante, não encontrou qualquer efeito do tipo de imunossupressão na sobrevida dos transplantados por cirrose pós-viral C (39). Outros estudos também compararam terapias duplas *versus* triplas, terapias triplas à base de tacrolimus *versus* duplas à base de ciclosporina, terapias duplas à base de tacrolimus *versus* triplas à base de ciclosporina, entre outras combinações, sem documentar qualquer associação com a gravidade da recorrência (3, 39, 63, 64). Wiesner (65), entretanto, revelou melhor sobrevida de pacientes sob terapia imunossupressora dupla à base de tacrolimus em relação à terapia imunossupressora tripla à base de ciclosporina. Em um centro transplantador britânico, Papatheodoridis *et al.* (66) observou que a terapia imunossupresora inicial mais potente foi significativamente associada com o desenvolvimento mais freqüente de fibrose avançada ou cirrose hepática.

Também já foi sugerido que a imunossupressão inicial apenas com ciclosporina ou tacrolimus isoladamente seria segura para pacientes submetidos a TH (67). Se esta estratégia for confirmada como realmente segura, ela seria muito benéfica para pacientes transplantados por cirrose pós-viral C. A imunossupressão inicial mais leve pode não só melhorar a evolução da infecção pelo HCV após o TH, como também reduzir o número de infecções e de outras complicações associadas à imunossupressão.

Em relação aos antagonistas do receptor de interleucina-2 (IL2-R), em um estudo avaliando o efeito da terapia com daclizumab (anticorpo anti-IL2-R), observou-se progressão mais rápida da recorrência no grupo que recebeu daclizumab associado ao micofenolato mofetil no período pós-transplante precoce, em comparação ao grupo que não recebeu tal antagonista de IL2-R (68).

O sirolimus mostrou-se efetivo como imunossupressor em transplantados renais e hepáticos (56). Além disso, ele é capaz de reduzir o fator de crescimento beta (TGF- β) e o procolágeno, que são importantes agentes no desenvolvimento da fibrose hepática. Foi então sugerido que o sirolimus poderia reduzir a progressão da fibrose quando usado como imunossupressor em pacientes transplantados e infectados pelo HCV (56). A comprovação de tal benefício exige a realização de estudos com maior número de pacientes.

O papel da terapia imunossupressora na taxa e na gravidade da reinfecção do enxerto é, portanto, ainda controverso, necessitando de maiores análises futuras.

Mas como explicar o fato de pacientes sob terapia imunossupressora apresentarem um curso mais agressivo de uma doença na qual a lesão hepática é principalmente mediada pelo sistema imune?

A explicação mais lógica parece ser que a ação do sistema imune pode ser sobreposta pelo efeito da elevada carga viral, que se desenvolve na fase aguda da infecção pelo HCV em virtude de um sistema imune deficiente. Além disso, o grande número de hepatócitos infectados, assim como o conseqüente elevado nível de expressão de antígenos do HCV, podem estimular não só a resposta imune, mas também a susceptibilidade celular a esta (3). Foi sugerido *in vitro* que uma elevada expressão do antígeno do *core* do HCV está associada a uma maior sensibilidade aos efeitos citotóxicos do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), que é um mediador central da apoptose induzida por linfócitos T citotóxicos CD8+ (3).

A ciclosporina e o tacrolimus também podem ter uma ação direta fibrogênica, ao elevar a produção do TGF- β , como observado em animais e em humanos. Este tem sido associado à fibrogênese hepática por intermédio de vários mecanismos (3).

3.4.5- Época do transplante hepático

Um estudo revelou que a época em que foi realizado o TH é um fator preditivo significativo do prazo de tempo necessário para o desenvolvimento de cirrose hepática (22). O ano do TH também foi associado à taxa de progressão da fibrose: pacientes transplantados nos últimos anos apresentam fibrogênese mais acelerada do que aqueles transplantados em anos anteriores (22). Esses dados foram confirmados pela diminuição da sobrevida de pacientes infectados pelo HCV após o TH, observada nos anos mais recentes (69).

Existe uma série que revela que, enquanto a sobrevivência dos pacientes submetidos a TH por diversas causas que não a cirrose pós-viral C tem aumentado nos últimos anos (provavelmente devido ao aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e do manejo da imunossupressão), ela vem diminuindo em transplantados infectados pelo HCV. Inúmeras possíveis explicações existem para esse fenômeno: 1) a idade crescente de doadores de órgãos; 2) o uso de imunossupressão mais intensa; e 3) a reconstituição precoce do sistema imune, com a suspensão mais rápida de drogas imunossupressoras consideradas como de “segunda linha” (como a prednisona e a azatioprina). Assim, a lesão hepática imunomediada pode ocorrer, com progressão para formas mais graves de hepatite crônica (57, 22).

3.4.6- Compatibilidade HLA

A resposta imune do receptor do enxerto hepático parece ser muito importante na patogênese da recorrência da infecção pelo HCV após o TH (item 2.1). Com o advento do TH utilizando doadores vivos, a questão da importância da compatibilidade HLA entre doador e receptor vem sendo cada vez mais discutida. Tal compatibilidade poderia induzir menos rejeição e, conseqüentemente, exigir menor nível de imunossupressão. Além disso, o polimorfismo dos *loci* do HLA é tão rico que torna elevada a probabilidade de correlação significativa (15, 53).

Também já foi sugerido que a histocompatibilidade HLA poderia promover a recorrência da hepatite C após o TH (24). Novos estudos são necessários para melhor esclarecimento dessas questões.

A compatibilidade HLA entre o receptor e o enxerto hepático parece influenciar a resposta de células T vírus-específicas e a evolução da hepatite C recorrente. Em um estudo, as compatibilidades de HLA-B14, HLA-DRB*04 e HLA-DRB foram associadas a um risco aumentado de hepatite C recorrente, enquanto a compatibilidade do alelo HLA-DRB1*11 aparentou ser protetora contra a recorrência grave da doença (70).

Todos esses dados em conjunto chamam a atenção para um possível papel das características genéticas do doador e do receptor na evolução da hepatite C recorrente.

3.4.7- Idade do doador

A descrição de associação entre idade mais avançada do doador (acima de 40 anos) e pior prognóstico do enxerto não é nova. Desde 1996, Hoofnagle *et al.* (71), em um estudo multicêntrico, já reportavam esta importante observação. A seguir, outros autores estudaram tal associação. Burak *et al.* (72), por meio de análise multivariada, observaram que as idades mais elevadas do doador e do receptor estão significativamente associadas à falência do enxerto. Da mesma forma, Wali *et al.* (25) mostraram que a idade do doador (e não a do receptor) é um importante determinante da taxa de fibrogênese hepática. Também Berenguer *et al.* (73) revelaram, por análise multivariada, que quatro fatores estão independentemente associados à diminuição da sobrevida do paciente após o TH: 1) receptor do sexo feminino; 2) idade mais avançada do doador (acima de 40 anos); 3) taxa de progressão da fibrose associada ao HCV; e 4) uso de OKT3. Assim, os autores concluíram que: a sobrevida dos receptores contaminados com o HCV é inferior à dos não

contaminados; a sobrevida dos pacientes após o TH tem reduzido nos últimos anos; a idade dos doadores é um importante colaborador para esta pior evolução.

A razão da associação entre maior idade do doador e pior evolução após o TH ainda resta a ser definida.

3.4.8- Precocidade da recorrência histológica

As alterações histológicas iniciais podem ser úteis como fatores preditivos da evolução da hepatite C pós-transplante (24). Em dois estudos, o grau de atividade necroinflamatória em biópsias do primeiro ano pós-transplante foi significativamente maior nos pacientes que progrediram para cirrose (52, 74, 75). Algumas alterações específicas, como o grau de esteatose, colestase e balonização de hepatócitos, também podem ser úteis como variáveis preditivas de evolução desfavorável da hepatite C pós-transplante (74). A precocidade da recorrência, incluindo-se aí o estágio da doença histológica (fibrose), parece prever uma pior evolução. Em outro estudo recente, os pacientes que progrediram para cirrose do enxerto apresentaram recorrência da hepatite C significativamente mais precoce do que aqueles que não evoluíram para cirrose (76). Portanto, os pacientes que apresentam recorrência já no primeiro ano, ou ainda antes, nos primeiros seis meses após o transplante, têm maior risco de evoluir para cirrose e falência do enxerto (76). O diagnóstico precoce é obviamente influenciado pelo momento da realização da biópsia hepática. Na ausência de uma biópsia protocolar antes de se completar o primeiro ano após o transplante, o momento do diagnóstico da recorrência pode ser falsamente prolongado (76).

3.4.9- Outros

Outros fatores vêm sendo estudados como variáveis capazes de influenciar a evolução de pacientes submetidos a TH devido a cirrose causada pelo vírus da hepatite C. O conhecimento dessas variáveis é importante para que medidas profiláticas e terapêuticas sejam adotadas precocemente, evitando-se ou retardando-se complicações.

Assim foi que se observou que a viremia pelo citomegalovírus (CMV) pode aumentar o risco de recorrência grave da infecção pelo HCV após o TH (24, 72).

Já os pacientes coinfectados pelo HBV parecem apresentar uma doença hepática mais leve e melhor sobrevida em relação àqueles infectados apenas pelo HCV (18).

A coinfeção pelo vírus da hepatite G (HGV), por sua vez, não parece influenciar a evolução da hepatite C após o transplante hepático (77).

Outras variáveis pré-transplante já foram avaliadas, mas com resultados ainda conflitantes, incluindo-se: idade do receptor maior que 49 anos, história de tratamento prévio com interferon, história de alcoolismo antes do transplante e carcinoma hepatocelular coexistente (18, 76, 78).

Influências raciais na recorrência da hepatite C pós-TH devem ser melhor estudadas, mas resultados iniciais mostram pior evolução dos pacientes não-caucasianos em relação aos caucasianos (22).

O tempo de isquemia quente prolongado, durante o implante do enxerto, foi associado à recorrência mais grave da hepatite C (79).

As citocinas desempenham papel importante na regulação da resposta imunológica. A capacidade máxima de produção de citocinas varia entre os indivíduos e está associada

ao polimorfismo de seus genes produtores. Tambur *et al.* (80) observaram associações entre o polimorfismo dos genes do TGF- β , do interferon-gama (IFN- γ) e da interleucina-10 (IL-10) e a ocorrência de recorrência histológica da hepatite C. Sheiner *et al.* (81) observaram correlação entre níveis séricos aumentados de IL-10, medidos um mês, seis meses e um ano após o transplante hepático, e a ocorrência de recorrência histológica da hepatite C no período de um ano pós-transplante.

3.5- Manifestações extra-hepáticas da hepatite C após o transplante hepático

Até 30% dos pacientes transplantados devido a cirrose hepática pelo vírus C apresentam crioglobulinas detectáveis no soro (53). A vasculite secundária à crioglobulinemia pode, inclusive, se tornar clinicamente significativa após o TH.

Pacientes transplantados por doença hepática associada ao HCV estão também mais propensos a desenvolver distúrbios linfoproliferativos, quando comparados aos indivíduos transplantados por outras etiologias (82).

Foi observado que tanto a imunossupressão quanto o próprio HCV podem promover a expansão clonal de células B, contribuindo assim para uma maior incidência de crioglobulinemia e de linfoma de células B (82).

O prognóstico de todos esses distúrbios após o TH, entretanto, precisa ainda ser definido.

A evolução clínica e o tratamento de pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) associada à cirrose hepática pós-viral C também vêm sendo pesquisados. Estudos sugerem que a GNMP não contra-indica o TH, e que, em casos

de pacientes com insuficiências hepática e renal combinadas, o transplante duplo fígado-
rim pode ser vantajoso. Além disso, as interações entre terapia imunossupressora e
replicação viral parecem influenciar a patogênese da doença renal após o transplante
hepático (53).

3.6- Tratamento da hepatite C recorrente

Considerando-se a universalidade da recorrência da hepatite C em pacientes
submetidos a TH devido a cirrose pós-viral C, existem duas grandes metas a serem
alcançadas no acompanhamento clínico dos mesmos: 1) a erradicação da infecção viral; e
2) o retardo da progressão da doença hepática, evitando-se o desenvolvimento de falência
do enxerto. Em última instância, esses objetivos visam evitar a última alternativa nessa
cadeia terapêutica: o retransplante.

Já foi comentado anteriormente neste texto que a história natural da hepatite C é
acelerada após o TH, com cerca de 20% dos pacientes progredindo para cirrose hepática em
um prazo de cinco anos. Mais do que isso, a maioria desses pacientes desenvolverão novo
quadro de insuficiência hepática. Temos ainda que considerar que cerca de dois a cinco por
cento dos transplantados desenvolvem insuficiência hepática precoce, em decorrência de
hepatite colestática grave sem cirrose (83). Assim, cerca de dez por cento dos pacientes
submetidos a TH por cirrose pós-viral C podem necessitar de um retransplante, pelos
motivos acima citados. Esse número tende a crescer, se considerarmos o aumento
progressivo do número de pacientes evoluindo com insuficiência hepática secundária à
hepatite C crônica, a melhora da sobrevida dos pacientes após o transplante (associada ao

aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e dos protocolos de imunossupressão), e a eficácia ainda reduzida das drogas antivirais disponíveis para tratamento.

Basicamente, as medidas terapêuticas para pacientes submetidos a TH, com recorrência da hepatite C após o mesmo, consistem em:

- terapia antiviral;
- adaptação do protocolo de seguimento desses pacientes, com alteração de condutas que possam estar associadas a uma evolução mais grave da doença, como a imunossupressão, por exemplo; e
- retransplante.

3.6.1- Terapia antiviral

Quando consideramos o tratamento antiviral para hepatite C recorrente, três questões devem ser analisadas: quem tratar, quando tratar e como tratar.

Vários avanços foram alcançados no tratamento da hepatite C crônica, especialmente na última década. Entretanto, os pacientes portadores de hepatite C recorrente após o TH apresentam várias características definidas como preditores negativos de resposta virológica precoce e sustentada ao interferon alfa (IFN- α), base da terapia antiviral. São eles: elevada carga viral pré-tratamento; elevada prevalência mundial do genótipo 1; necessidade de imunossupressão a longo prazo, o que pode inibir a resposta virológica precoce ao IFN- α ; e história de não-resposta ao tratamento com IFN- α antes do TH (em alguns casos). Além disso, a maioria dos pacientes apresenta pancitopenia (anemia

+ trombocitopenia + neutropenia) precocemente após o transplante, em consequência do uso de drogas imunossupressoras e de complicações pós-TH, o que limita as doses toleráveis de agentes antivirais (83, 84, 85). Entretanto, a persistência viral não precisa ser necessariamente considerada como uma falência terapêutica em pacientes de tão difícil tratamento como os transplantados, já que o tratamento em si com o IFN- α reduz a lesão histológica hepática associada ao HCV (86). Assim, ao se avaliar a indicação de um tratamento antiviral, é importante observar não só a sua eficácia, mas também a sua segurança e tolerabilidade, o que é muito importante no contexto de um TH. Por outro lado, todas essas considerações tornam os pacientes portadores de hepatite C recorrente pouco elegíveis para a terapia antiviral, que, por sua vez, vem sendo focada como a principal arma no combate contra a recorrência do HCV (87).

O momento ideal para o início do tratamento após o TH também permanece indefinido (87). Como as drogas disponíveis são caras e ainda apresentam eficácia e tolerância limitadas em pacientes transplantados, o tratamento era, inicialmente, reservado para pacientes com doença hepática estabelecida ou mais avançada, ou seja, para aqueles com maior chance aparente de resposta ou com maior risco de progressão para insuficiência hepática. Desse modo, pacientes que mantinham aminotransferases elevadas nos primeiros 12 meses após o TH e fibrose hepática moderada após um ano, eram indicados para o tratamento antiviral, dada a maior chance de progressão para cirrose (4). Essa conduta, no entanto, deixava de beneficiar pacientes fibrosadores rápidos (abaixo de 10%) e os 2% a 5% de pacientes que desenvolvem insuficiência precoce do enxerto secundária à hepatite coleostática grave (83). Para estes, só o tratamento antes do TH ou logo após o mesmo (terapia profilática) seria benéfico. Vários outros aspectos positivos e negativos do tratamento convencional pós-TH *versus* profilaxia após o transplante foram levantados em

estudos, como comentado a seguir. Permanece, entretanto, uma certeza: a erradicação do HCV antes do TH oferece a proteção ideal contra a recorrência da hepatite C. Mesmo quando a erradicação viral não é possível, a simples redução da carga viral antes do transplante pode ser benéfica (88), uma vez que uma elevada carga viral antes do TH já foi associada à recorrência mais grave da hepatite C (item 4.2).

O tratamento de escolha atual para a hepatite C crônica em indivíduos imunocompetentes é a biterapia com IFN- α peguilado + ribavirina. O uso do IFN- α deve ser evitado em pacientes cirróticos classe C de Child-Pugh ou com varizes de grosso calibre, já que ele pode induzir uma acutização da hepatite (“*flare*”), resultando em sangramento das varizes, encefalopatia hepática ou complicações infecciosas. Ele também pode levar a neutropenia e a trombocitopenia graves em cirróticos, dado o hiperesplenismo geralmente já presente. Mais ainda, as taxas de resposta virológica ao final do tratamento e sustentada permanecem ainda precárias em pacientes cirróticos (83, 89, 56).

Novas estratégias terapêuticas vêm sendo testadas em cirróticos com função hepática relativamente preservada e clinicamente estáveis, como o uso de doses reduzidas e crescentes de IFN- α (incluindo-se o peguilado) + ribavirina, mesmo sabendo-se que esse procedimento interfere significativamente nos índices de resposta virológica sustentada (90, 91). Além disso, o fator estimulador de granulócitos (GCSF) e a eritropoetina vêm sendo utilizados com sucesso no tratamento da neutropenia grave e da anemia, induzidas pelo interferon e pela ribavirina, respectivamente (56). Apesar de todas as dificuldades impostas por esse grupo de pacientes, a terapia pré-tratamento deve ser tentada sempre que possível, pelos motivos já explicitados anteriormente. Isso melhora também a qualidade de vida daqueles que aguardam em fila de transplante, proporcionando uma melhor condição do organismo como um todo à ocasião da cirurgia. Alguns pacientes podem inclusive

compensar a doença hepática e não mais necessitar de transplante após um tratamento eficaz, o que justifica todo e qualquer esforço terapêutico (56).

Com relação ao momento do tratamento antiviral após o TH, as opiniões dos diversos centros transplantadores mundiais são divergentes. Alguns defendem o tratamento antiviral de rotina ou profilático, administrado indiscriminadamente a todos os pacientes logo após o TH, na fase de hepatite aguda do enxerto, com o objetivo de negativar ou reduzir a replicação viral e, assim, minimizar ou evitar a progressão da doença (87). O raciocínio é claro: logo após o transplante, apesar da infecção do enxerto já poder ocorrer na fase de reperfusão (85), a viremia é menor, assim como a diversidade das quasispécies. Além disso, a terapia imunossupressora é de início recente, e a rejeição celular ocorre mais freqüentemente neste período, necessitando de tratamento que causa a elevação da carga viral. O tratamento antiviral nesta fase, portanto, protegeria o enxerto da evolução para hepatite aguda ou crônica (48). Existem estudos, inclusive, que mostram que a resposta virológica ao final do tratamento com a biterapia IFN- α + ribavirina é superior nos pacientes cujo início de tratamento foi na fase de hepatite aguda (45%), em relação àqueles tratados a partir de um ano (25%) após o TH (92). Entretanto, a terapia geralmente não pode ser iniciada nos primeiros 10 a 14 dias após o transplante, devido à trombocitopenia que costuma ocorrer no pós-operatório e a eventuais complicações bacterianas intercorrentes (48). Acredita-se também que o efeito imunoestimulador do IFN- α poderia aumentar o risco de rejeição celular aguda (48), mas inúmeros estudos não evidenciaram tal associação, bem como qualquer associação com rejeição crônica (24, 93).

O tratamento da hepatite C atualmente disponível é caro, de eficácia limitada, e associado a vários possíveis efeitos colaterais, alguns deles bastante graves. Isso nos faz pensar se a melhor estratégia terapêutica não seria talvez indicá-lo a pacientes

critérios selecionados, ao invés de adotá-lo como uma rotina pós-operatória, a exemplo do uso da lamivudina após o TH para cirróticos infectados pelo HBV. Somente estudos com maior período de acompanhamento (10 anos ou mais) pós-TH poderão validar essas estratégias de redução da viremia e/ou prevenção da fibrose a longo prazo (83).

Passamos agora à corrente dos que defendem a indicação de terapia antiviral somente naqueles casos de hepatite C crônica comprovada histologicamente após o TH. Nesses casos, a doença hepática está presente, e poderia ser aliviada ou curada com o tratamento. A indicação de terapia antiviral é precisa, já que a evolução da hepatite C no enxerto é mais rápida e devastadora (48).

Seja qual for o momento do tratamento, as drogas atualmente disponíveis são o IFN- α (incluindo-se o peguilado) e a ribavirina. Resultados com esses agentes isolados foram desapontadores, enquanto os primeiros resultados obtidos com a biterapia IFN- α + ribavirina foram, por sua vez, altamente encorajadores (24). O interferon age suprimindo a replicação viral e aumentando a resposta imune contra hepatócitos infectados pelo HCV e a ribavirina, análogo nucleosídeo, também parece ser um agente antiviral e um modulador do sistema imune (56).

O uso do IFN- α em monoterapia após o TH foi avaliado em inúmeros estudos (4), com diferentes resultados. Em alguns deles, ele apresentou um efeito antiviral transitório, reduzindo a carga viral e normalizando as aminotransferases, sem, entretanto, acarretar qualquer melhora histológica (4, 15, 94). Além disso, houve recidiva viral em praticamente 100% dos casos. Outros não mostraram qualquer melhora bioquímica, virológica ou histológica significativa com o uso do IFN- α isolado (95). Alguns estudos também levantaram a possibilidade do interferon estar associado a um maior risco de rejeição do enxerto, especialmente a rejeição crônica (48, 95). Entretanto, este risco parece ser mínimo

no contexto do TH, ao contrário do que ocorre em pacientes submetidos a transplante renal (94, 95, 96). Assim, pesando-se os riscos e os benefícios do tratamento, a monoterapia com IFN- α não parece ser uma boa alternativa para a hepatite C recorrente após o TH.

A monoterapia com ribavirina, por sua vez, mostrou ser capaz de induzir resposta bioquímica (normalização de aminotransferases), sem qualquer resposta virológica ou histológica associada (97, 98). Além disso, a recidiva é universal após a suspensão da terapia, e a ocorrência de anemia hemolítica dose-dependente se destaca como principal efeito colateral, à semelhança do que ocorre em pacientes imunocompetentes (98).

Assim, a terapia combinada IFN- α + ribavirina é, claramente, a de maior potencial benéfico para os pacientes portadores de hepatite C recorrente. Ela foi inicialmente descrita nesse contexto em 1995, e os resultados foram promissores desde o início (4, 99). Inúmeros estudos foram realizados e a maioria deles mostrou melhor resposta bioquímica e virológica com a biterapia (em relação às monoterapias com IFN- α ou ribavirina). Em algumas séries observou-se, inclusive, resposta histológica após a biterapia, que também foi associada, em alguns centros, a uma resposta virológica sustentada de 10% a 30% (21, 100). O desaparecimento do HCV após o tratamento da hepatite C crônica recorrente com IFN- α + ribavirina mostrou-se duradoura em um estudo recente, sendo a durabilidade da resposta virológica associada à melhora da inflamação hepática e à regressão da fibrose (21). Bizollon *et al.* (101) mostraram desaparecimento da viremia e melhora histológica associada, em pacientes submetidos a TH e tratados com terapia combinada (101).

A anemia, freqüentemente observada em pacientes sob biterapia IFN- α + ribavirina, resulta de uma combinação da hemólise induzida pela ribavirina e a inabilidade da medula óssea, suprimida pelo interferon, em iniciar uma reticulocitose secundária. Como a ribavirina é excretada pelos rins, a hemólise pode ser exacerbada em pacientes com

insuficiência renal, mesmo que em fase inicial. Assim, deve-se ter cautela com receptores de TH, já que os inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), usados como imunossuppressores, podem não só causar insuficiência renal como também se ligar às hemácias, potencializando a gravidade da hemólise induzida pela ribavirina (56). A eritropoetina vem sendo usada nesse contexto, numa tentativa de se corrigir a anemia evitando-se a redução da dose de ribavirina, que certamente comprometeria a resposta virológica sustentada. Entretanto, não há estudos formais avaliando o efeito da eritropoetina em pacientes recebendo IFN- α e ribavirina para o tratamento de hepatite C após o TH (56).

Alguns estudos já foram publicados relatando o uso de IFN- α peguilado, em monoterapia ou em associação com a ribavirina, no tratamento da hepatite C recorrente. Não foram observados episódios de rejeição (88, 102). Os resultados preliminares com a biterapia são encorajadores (83). Dada a superior eficácia do IFN- α peguilado (em relação ao IFN- α convencional) em pacientes imunocompetentes, novos protocolos para pacientes transplantados vêm incorporando a biterapia IFN- α peguilado + ribavirina, apesar do momento ideal para o início do tratamento ainda permanecer desconhecido (88). A duração do tratamento e as doses a serem utilizadas também não estão ainda definidas, bem como a indicação ou não de tratamento de manutenção a longo prazo (24). A maioria dos estudos utiliza um período de seis a 12 meses de tratamento, sugerindo que um tratamento mais longo pode ser necessário (4). Os efeitos colaterais são igualmente marcantes com a biterapia utilizando IFN- α peguilado, o que mostra que ainda estamos longe de um esquema terapêutico ideal (83). Novos e maiores estudos, multicêntricos e randomizados, serão necessários para esclarecer tantas questões. Enquanto isso, os centros transplantadores vêm adotando o esquema terapêutico que lhes ofereceu os melhores resultados até então, de acordo com a experiência particular de cada um (21).

Novas drogas vêm sendo testadas na busca de esquemas terapêuticos mais eficazes e seguros para a recidiva da hepatite C após o TH. Incluem-se nesta lista: análogos da ribavirina, como a levovorina e a viramidina (imunomoduladores menos tóxicos); análogos da histamina (podem aumentar a resposta virológica precoce e a resposta ao final do tratamento com o IFN- α , se adicionados ao esquema); o micofenolato mofetil (por sua atividade antiviral *in vitro* e seus efeitos imunossupressores); a amantadina (que parece melhorar a resposta virológica em imunocompetentes quando adicionada à biterapia IFN- α + ribavirina). Abordagens terapêuticas futuras devem incluir terapias moleculares capazes de inibir diretamente o processamento protéico do HCV e a replicação do RNA (83).

3.6.2- Adaptação do protocolo de seguimento dos pacientes

De uma maneira geral, acredita-se que, quanto menor o nível de imunossupressão, maiores os benefícios do paciente com hepatite C recorrente após o TH. A imunossupressão modula a resposta imune. Assim, não seria irracional pensar que a grande diferença na evolução da infecção pelo HCV em indivíduos transplantados e não transplantados se dá pela presença da imunossupressão. Um curso mais acelerado da hepatite C crônica também é observado em pacientes portadores do HIV (25).

Já foi dito anteriormente neste texto que os dados que buscam correlacionar diferentes esquemas imunossupressores com a evolução da hepatite C recorrente após o TH são conflitantes. Também já foi comentado que o diagnóstico diferencial histológico entre

recorrência do HCV e rejeição é muitas vezes difícil, e, mais ainda, que o tratamento da rejeição favorece a recorrência precoce da infecção pelo vírus C no enxerto (48). O dilema, portanto, consiste em: prevenir episódios de rejeição celular por meio de regimes de imunossupressão mais potentes, ou minimizar o esquema imunossupressor, com maior risco de rejeição celular? Uma estratégia possível seria não tratar todos os episódios de rejeição, já que episódios de rejeição celular aguda, especialmente em portadores do HCV, nem sempre necessitam de tratamento (25). Já foi também observado que a imunossupressão com apenas uma droga é possível após o TH (103). Além disso, novos agentes imunossupressores vêm sendo estudados. De qualquer maneira, o manejo da imunossupressão no contexto da hepatite C recorrente deve ser cauteloso e o tratamento da rejeição deve ser menos agressivo nesses pacientes (24, 56). Se há dúvida entre rejeição e recorrência do HCV, biópsias seriadas devem ser realizadas, com o objetivo de se evitar tratamentos empíricos potencialmente maléficos ao paciente (24, 56).

3.6.3- Retransplante

O retransplante hepático, seja qual for a sua indicação, está associado a uma redução de 20% na sobrevida e a um custo 40% maior em relação ao transplante primário (19, 20). A taxa de sobrevida após o retransplante por infecção pelo HCV varia de 35% a 60% em um a dois anos (38, 104, 76, 105), sendo que a maioria das mortes após o mesmo não são relacionadas diretamente ao HCV, mas sim a complicações pós-operatórias, como as infecções, por exemplo (19, 38, 76, 105).

Pacientes infectados pelo HCV parecem ter uma sobrevida após o retransplante significativamente menor em relação aos não infectados ou retransplantados por outras causas (107, 108), mas essa afirmação ainda é controversa (106). Alguns estudos,

especialmente a longo prazo, não comprovam tal diferença (109). Observou-se em uma série que a infecção pelo HCV é um fator de risco independente para a mortalidade após o retransplante, acreditando-se que ele possa ter outros efeitos de impacto na sobrevida, provavelmente deprimindo a resposta imune celular (110).

As dosagens séricas de bilirrubina e de creatinina no pré-operatório são fatores associados ao prognóstico após o retransplante, assim como a idade do receptor, o tempo necessário para o retransplante, o número total de enxertos recebidos, a classificação pelo banco de dados do *United Network for Organ Sharing* (UNOS) do receptor (111, 112) e as condições clínicas pré-operatórias do paciente. Todas essas variáveis, por análise bivariada ou multivariada, mostraram influência significativa na sobrevida de pacientes submetidos ao retransplante por diversas causas (111, 38). Entretanto, a gravidade da doença hepática no momento do retransplante parece ser fundamental para a evolução dos pacientes após a cirurgia.

O momento ideal de inscrição dos pacientes em lista de espera para o retransplante ainda não está definido, especialmente porque a taxa de progressão de cirrose do enxerto para insuficiência do mesmo (descompensação) é desconhecida (110). Além disso, os critérios para classificação de insuficiência do enxerto até então disponíveis (como a classificação de Child-Pugh, por exemplo) são de utilidade prognóstica duvidosa nesse contexto (113).

Ao contrário da classificação do UNOS, a adoção do *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) para a alocação de órgãos tem permitido uma estratificação objetiva de candidatos ao TH, baseada na gravidade da doença (114, 113, 115, 116, 112). A sobrevida após o retransplante parece diminuir em pacientes com pontuação pré-operatória pelo MELD mais elevada. Assim, para melhorar a evolução após o retransplante, foi sugerido

que ele deve ser indicado em pacientes com uma pontuação no MELD inferior àquela adotada como limite para candidatos ao TH primário (109). No entanto, é bom lembrar que a sobrevida após o retransplante é influenciada não só pelo MELD, como também por outras variáveis associadas ao doador, ao receptor e à cirurgia (idades do doador e do receptor, tempos de isquemia quente e fria etc) (109).

Apesar da história natural da infecção pelo HCV em enxertos primários vir sendo bem caracterizada, o mesmo não ocorre após o retransplante. Há controvérsias ao se afirmar que a gravidade da doença recorrente no segundo enxerto está relacionada àquela observada após o TH primário (24). De qualquer maneira, talvez uma definição mais precisa dos critérios de seleção de pacientes para o retransplante, no contexto da cirrose hepática secundária à hepatite C recorrente, melhoraria os resultados do mesmo e a sobrevida dos pacientes a longo prazo (110).

Mas a questão é muito mais complexa do que se imagina, uma vez que o retransplante é também a única e última alternativa terapêutica viável para recidivantes cirróticos, com falência do enxerto hepático. Por questões éticas, esses pacientes não podem ser simplesmente abandonados pelos centros transplantadores (111). É necessário concentrar esforços no desenvolvimento de maiores estudos da evolução da infecção pelo HCV após o retransplante, bem como na evolução de drogas e esquemas antivirais eficazes. O retransplante utilizando doador vivo seria uma excelente alternativa à escassez de órgãos disponíveis mundialmente, mas, nesses casos, os riscos e benefícios para doadores e receptores, respectivamente, devem ser cuidadosamente analisados. Várias dificuldades técnicas são encontradas no retransplante e há também que se considerar a qualidade de vida, retorno ao trabalho e a mortalidade (0,5%) associados ao doador vivo (110).

3.7. Outras opções terapêuticas

3.7.1- Imunoprofilaxia passiva: imunoglobulina para a hepatite C (HCIG)

Assim como a imunoglobulina para a hepatite B (HBIG) revolucionou a história do TH para portadores de cirrose hepática pós-viral B, espera-se que uma imunoglobulina para a hepatite C (HCIG) tenha um importante papel na evolução da recorrência da doença após o transplante.

A administração de HBIG contendo anticorpos anti-HCV em pacientes coinfectados pelo HBV e pelo HCV e submetidos ao TH reduziu a taxa de reinfecção do enxerto pelo HCV (88). Foi postulado que esses preparados de HBIG contêm grandes quantidades de anticorpos policlonais anti-envelope do HCV, capazes de neutralizar as partículas de HCV residuais circulantes, prevenindo assim a infecção do enxerto (83). Ensaio posteriores com chimpanzés mostraram que a HCIG poderia reduzir a viremia e a expressão histológica dos antígenos do HCV (87). Um estudo canadense, por sua vez, multicêntrico, controlado e randomizado, não mostrou qualquer efeito na recorrência clínica ou virológica do HCV em 20 pacientes submetidos ao TH por cirrose pelo HCV e que receberam altas doses de HCIG por 48 semanas, a partir da fase anepática (83). Novos e maiores estudos estão em andamento.

3.7.2- Transplante hepático utilizando-se doador vivo

O uso de enxertos hepáticos provenientes de doadores vivos surgiu como uma opção àqueles pacientes que aguardam em fila de transplante, dada a escassez de órgãos cadavéricos disponíveis (117).

A cirrose hepática em pacientes infectados pelo HCV, acompanhada ou não de carcinoma hepatocelular, é também a principal indicação de TH com doador vivo (107).

Desde 1997 até os dias atuais, o número de transplantes utilizando-se doadores vivos, bem como o número de centros transplantadores capazes de executar tal técnica, vem crescendo (118). Observou-se inclusive uma melhora da sobrevida do enxerto em pacientes portadores de hepatite C e submetidos a TH com doador vivo após 1999, sendo os avanços técnicos, a melhora da experiência dos centros e a maior eficácia na seleção dos pacientes provavelmente responsáveis pelo aprimoramento dos resultados (106).

Dada a escassez de dados disponíveis na literatura até então, o TH utilizando doador vivo deve ser indicado com cautela para portadores de hepatite C crônica. Alguns acreditam que ele deve, inclusive, ser relativamente contra-indicado para pacientes com cirrose hepática estável, dado o risco potencial de recorrência grave da hepatite C no enxerto (108). Na verdade, o momento da indicação do TH com doador vivo para pacientes em fila de espera é controverso, mas deve-se focar essa indicação visando eliminar um dos maiores riscos de se aguardar um órgão de doador cadáver: a morte na lista (118). Também não devem ser esquecidas as questões associadas à segurança do doador.

No momento do TH com doador vivo, os receptores geralmente estão menos doentes do que aqueles que aguardam um órgão proveniente de doador cadáver. Eles também são geralmente mais novos, mais magros, menos propensos à internação em unidades de tratamento intensivo, e têm uma menor pontuação no MELD. Todos esses

fatores podem influenciar os resultados dos estudos até então disponíveis, já que podem alterar a evolução após o TH, como mencionado anteriormente (item 4).

Os primeiros relatos de centros transplantadores mundiais com o uso de doadores vivos para receptores portadores de hepatite C são controversos. Alguns sugerem que a hepatite C recorre mais precocemente e de forma mais agressiva nesses casos, e que as taxas de acometimento grave e de perda do enxerto parecem ser maiores com doadores vivos (108). Outros não demonstram qualquer diferença na recorrência da hepatite C entre esses grupos (119, 120, 121, 122, 123). Um estudo americano recente não demonstrou uma diferença significativa na sobrevida a curto prazo do enxerto e do paciente entre receptores de órgãos provenientes de doadores vivos *versus* de doadores cadáver (106). A grande crítica aos estudos disponíveis é que a maioria deles não realizou biópsias hepáticas protocolares, desconhecendo-se, portanto, a verdadeira taxa de recorrência histológica do HCV. Os dados disponíveis até o momento são ainda inadequados para concluir que a evolução clínica da hepatite C após o TH utilizando doador vivo é pior em relação ao TH com doador cadáver, visto que apenas pequenos grupos de pacientes foram estudados e por um período de seguimento curto. Maiores estudos envolvendo maior número de pacientes e com maiores intervalos de seguimento são necessários para esclarecer essas questões.

Uma boa estratégia para se prevenir a recorrência da hepatite C em receptores de TH com doador vivo seria o tratamento antiviral anterior ao transplante, visando reduzir a replicação viral ou mesmo objetivando a erradicação do HCV (108). Essa estratégia, a exemplo do que ocorre com receptores de órgãos de cadáveres, certamente melhoraria a evolução clínica dos pacientes após o transplante. Entretanto, as dificuldades de tratamento de pacientes cirróticos são enormes, restando a necessidade de se desenvolver novas drogas mais seguras e eficazes para o tratamento da hepatite C crônica.

3.7.3- Uso de órgãos de doadores com sorologia anti-HCV positiva

A escassez de órgãos disponíveis para transplante, secundária ao aumento progressivo do número de pacientes em lista de espera, levou alguns centros a investigar o uso de órgãos provenientes de doadores portadores de anticorpos anti-HCV séricos. Essa prática, entretanto, foi proibida em vários países, onde tais órgãos continuam sendo descartados.

Alguns estudos foram realizados e mostraram que o uso desses órgãos não altera a evolução histológica de receptores igualmente anti-HCV positivos (53). Ao contrário, a evolução pós-operatória desses pacientes pode ser semelhante ou até melhor do que a de receptores de órgãos de doadores anti-HCV negativos. Um achado também interessante mostra que, em pacientes cujo genótipo dominante do HCV passou a ser o do doador (após o TH), a recorrência da doença hepática se apresentou mais branda do que nos pacientes que mantiveram o genótipo de seu próprio HCV como dominante (15).

O TH em pacientes HCV negativos com órgãos de doadores anti-HCV positivos, entretanto, não é recomendado. Essa prática poderia aumentar os custos do processo e levar a piores evoluções a longo prazo (53).

Um estudo mostrou que 50% dos doadores anti-HCV positivos não eram virêmicos, ou seja, apresentavam PCR negativo para o RNA do HCV. Também evidenciou que doadores anti-HCV positivos e com PCR positivo para o RNA do HCV são mais capazes de transmitir a infecção, quando comparados àqueles anti-HCV positivos e com PCR

negativo (53). Esse seria mais um dado a favor do uso de órgãos de doadores anti-HCV positivos.

Existem várias questões preocupantes e que deveriam ser mais bem esclarecidas antes da difusão dessa estratégia. Uma delas é o risco de que, por meio de pressões seletivas ou por recombinação, emirjam novas e mais virulentas cepas do HCV, trazendo, em consequência, maiores desafios no desenvolvimento de uma terapia antiviral adequada (15). Assim, é necessária muita cautela, e os receptores de órgãos anti-HCV positivos devem ser informados dos riscos do procedimento e monitorados mais de perto. Uma biópsia do fígado a ser transplantado, antes do ato cirúrgico, também seria muito importante, de forma a descartar enxertos com fibrose significativa (15).

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de estudo clínico descritivo, realizado no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Grupo de Transplante do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG).

Foram incluídos na investigação os pacientes submetidos a TH no período de setembro de 1994 (época em que foram realizados os primeiros transplantes hepáticos pelo

grupo em questão) a dezembro de 2003. Os dados foram obtidos por meio de consultas aos prontuários dos pacientes, com registro em protocolo específico (Anexo 2).

4.1- Casuística

De setembro de 1994 (época em que foi realizado o primeiro TH no Hospital das Clínicas da UFMG, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Grupo de Transplante) a dezembro de 2003 (período em que foram coletados os últimos dados dos pacientes incluídos neste estudo), foram realizados 218 transplantes hepáticos pelo Grupo em questão. Destes, 59 (27,1%) foram realizados em pacientes cuja indicação ao transplante era a presença de cirrose hepática pós-viral C. Desses 59 pacientes, 42 (71,2%) estavam vivos à ocasião da realização do presente estudo. Dentre esses últimos, por sua vez, foi possível coletar dados de 36 (85,7%) deles, que constituem, portanto, objeto deste estudo. Os outros seis pacientes não foram incluídos devido a dificuldades técnicas na coleta dos dados: quatro pacientes se mudaram para outras cidades, onde passaram a ser acompanhados por médicos assistentes diversos (perda do acompanhamento clínico com o Grupo de Transplante do HC-UFMG), e dois pacientes faziam controle clínico irregular após o transplante no HC-UFMG (acompanhamento em clínicas particulares), o que tornou seus prontuários incompletos e com grande escassez de dados importantes para o estudo.

Tem-se, portanto, que 17 (28,8%) dos 59 pacientes transplantados devido a cirrose pós-viral C faleceram após o TH. Três (17,6%) desses 17 óbitos foram decorrentes de complicações relacionadas à recorrência da hepatite C no enxerto, e os 14 (82,4%) demais óbitos foram secundários a causas variadas, não relacionadas à hepatite C recorrente.

4.2- Métodos

Dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais dos pacientes selecionados para o presente estudo foram pesquisados por meio de consultas aos prontuários dos mesmos e registrados em protocolo específico (Anexo 2), após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Alguns aspectos do referido protocolo serão detalhados a seguir.

Dentre os fatores de risco para a contaminação pelo HCV, foram considerados a história prévia de hemotransfusões, a história de uso de drogas ilícitas injetáveis, o relato de promiscuidade sexual e a submissão a procedimentos cirúrgicos prévios. Outras formas de contaminação pelo HCV vêm sendo descritas na literatura ao longo do tempo (como por meio da confecção de tatuagens com material não estéril, piercings, etc), mas, devido à menor precisão dos dados a respeito da real contribuição desses mecanismos para a transmissão do HCV, optou-se, nesse estudo, por desconsiderá-los na coleta dos dados.

Também foi analisada a presença de cofatores de agressão hepatocelular no período anterior ao TH, ou seja, a presença de outras doenças de base e/ou a exposição a fatores e situações capazes de, juntamente com o HCV, causar lesão hepatocelular. Alcoolismo, obesidade, esteatose hepática, *diabetes mellitus* tipos 1 e 2, sobrecarga de ferro no organismo, coinfeção pelo HBV e insuficiência renal crônica foram os cofatores de agressão hepatocelular investigados nesse estudo.

Alcoolismo foi aqui definido como o consumo superior a 20 gramas de álcool por dia (para indivíduos do sexo feminino) ou superior a 40 gramas de álcool por dia (para indivíduos do sexo masculino).

Pacientes foram considerados obesos quando apresentavam índice de massa corporal superior a 30 Kg/m². Não se propõe aqui a classificação do grau de obesidade.

A presença de esteatose hepática no pré-TH foi definida a partir da ultrassonografia abdominal, apesar deste não ser o método mais específico para o diagnóstico dessa entidade, ou por biópsia hepática, realizada antes do transplante ou no fígado explantado.

A presença de sobrecarga de ferro no organismo foi também analisada no período pré-transplante, por meio da avaliação da cinética de ferro no sangue (ferritina sérica, ferro sérico e índice de saturação da transferrina) e/ou do estudo histológico hepático (observação de depósito de ferro no tecido hepático).

Quanto ao uso de hemoderivados durante o TH, considerou-se nesse trabalho o número de unidades de concentrado de hemácias, de plasma fresco congelado, de plaquetas e de crioprecipitado utilizados no peroperatório.

Todos os 36 pacientes em questão receberam enxerto hepático inteiro, por técnica de Piggy-back.

Complicações técnicas do ato cirúrgico também foram analisadas, sendo aqui consideradas a presença de trombose da artéria hepática, de estenose da artéria hepática, de estenose das vias biliares e de fistula biliar no pós-operatório.

O diagnóstico de infecção pós-TH pelo CMV foi suspeitado na presença de antigenemia positiva (que não é o método padrão-ouro de diagnóstico) e/ou na presença de achados histológicos (à biópsia hepática) que sugerissem tal infecção (125). Essa hipótese diagnóstica era levantada a partir da manifestação pós-operatória de elevação de

aminotransferases, associada ou não a colestase e a outros sinais e sintomas agudos de infecção. O diagnóstico de certeza da infecção pelo CMV, por meio de PCR, não foi realizado de rotina, devido a limitações financeiras para custeio do exame.

A indicação de biópsia hepática seguiu o protocolo do Grupo de Transplante do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG. Após o TH, a biópsia hepática é realizada sempre que o paciente apresenta elevação de aminotransferases. Não havia, até o momento da coleta dos dados, protocolo de realização periódica de biópsias hepáticas no serviço em questão. O estudo anatomopatológico foi realizado no Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG e no Laboratório Analys. Não se propôs, neste estudo, a realização da biópsia hepática para fins de pesquisa. Assim, pacientes que evoluíam com elevação de aminotransferases igual ou superior a duas vezes o limite superior da normalidade eram encaminhados para a realização de biópsia hepática, com fins propedêuticos. A biópsia era repetida tantas vezes quantas ocorriam as elevações das aminotransferases. Pacientes que evoluíram com aminotransferases normais foram acompanhados apenas clinicamente e com exames bioquímicos e de imagem.

Considerou-se como rejeição aguda, neste trabalho, a presença de alterações anatomopatológicas (à biópsia hepática) compatíveis com tal diagnóstico (125, 126). Também nesses casos, a biópsia hepática foi realizada em pacientes que apresentaram elevação de aminotransferases no pós-operatório, com atenção especial ao diagnóstico diferencial histológico com a recidiva pós-transplante da hepatite C, que levou em consideração, principalmente, os seguintes aspectos: na rejeição, o infiltrado inflamatório é geralmente difuso nos espaços porta, constituído por linfócitos ativos e associado à presença de endotelialite (ao contrário do infiltrado inflamatório predominantemente

periportal e constituído de pequenos linfócitos, encontrado nas recidivas de hepatite C no enxerto); a necrose periportal é rara, assim como a necrose lobular é mínima nas rejeições (ao contrário das reinfeções do enxerto pelo HCV) (125).

O diagnóstico da recorrência da hepatite C no enxerto foi definido, igualmente, por meio de análise histopatológica de fragmento de biópsia hepática, a partir dos achados compatíveis com esse diagnóstico. Foram seguidas as indicações para realização da mesma, descritas acima. Considerou-se precoce a recorrência da hepatite C no enxerto que ocorreu nos primeiros 12 meses após o TH (com especial destaque à recorrência nos primeiros seis meses pós-TH), e tardia aquela que ocorreu após os primeiros 12 meses pós-TH.

No *score* Metavir, utilizado nas análises histopatológicas da atividade inflamatória e da fibrose hepática no presente estudo, a combinação de alguns dos seguintes achados define o grau de atividade inflamatória da hepatite C (que pode variar de zero [ausente] a três [intenso]): infiltrado inflamatório de intensidade variável, localizado predominantemente nos espaços porta e constituído quase que exclusivamente de células mononucleadas (principalmente linfócitos, e, às vezes, plasmócitos); presença de agregados linfóides nos espaços porta, formando folículos (às vezes, com centros germinativos); necrose periportal (*piece meal necrosis*), que corresponde à destruição da lâmina limitante de hepatócitos dos espaços porta pelas células inflamatórias (geralmente de pequena intensidade na hepatite C); necrose lobular, geralmente de pequena extensão, constituída por linfócitos e macrófagos isolados ou associados a corpos apoptóticos; e necrose em ponte, constituída por traves de hepatócitos colabados interligando espaços porta entre si ou com as veias centrolobulares (104). Já o estadiamento da hepatite C, também segundo o *score* Metavir, baseia-se na extensão da fibrose, havendo cinco estádios possíveis: F0 –

ausência de fibrose; F1 – fibrose periportal; F2 – fibrose portal com alguns septos; F3 – fibrose septal, sem cirrose; e F4 – cirrose (125).

4.3- Análise Estatística

Ao término do estudo, os dados do protocolo foram consolidados e organizados em banco de dados utilizando-se o programa SPSS, versão 10.0. A associação entre duas variáveis categóricas foi investigada por meio do teste qui-quadrado de independência ou do teste exato de Fisher. Após a verificação da existência de associação entre as variáveis de interesse por intermédio dos referidos testes, a quantificação da direção da associação foi feita utilizando-se a medida da razão das chances (*odds ratio*). As variáveis intervalares foram testadas para verificar se podiam ser aproximadamente descritas pela distribuição Normal, utilizando-se o teste Ryan-Joiner. Nas situações nas quais se identificou distribuição Normal, empregou-se o teste t-Student para comparar as médias de duas amostras independentes; e, quando a distribuição era assimétrica, utilizou-se o teste Mann-Whitney. A variável de estratificação com a qual as demais variáveis foram comparadas foi a recorrência da hepatite C no pós-transplante. O nível de significância utilizado foi de 5%.

4.4- Aspecto ético

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, recebendo aprovação para sua realização em 01 de setembro de 2004 (Parecer número ETIC 306/04) (Anexo 1).

5. **RESULTADOS**

5.1- Características da amostra

Foram analisados, no presente estudo, os dados de 36 pacientes submetidos ao TH no período de setembro de 1994 a dezembro de 2003. Vinte e sete (75%) desses pacientes eram do sexo masculino, enquanto apenas nove pacientes (25%) eram do sexo feminino (Gráfico 1).

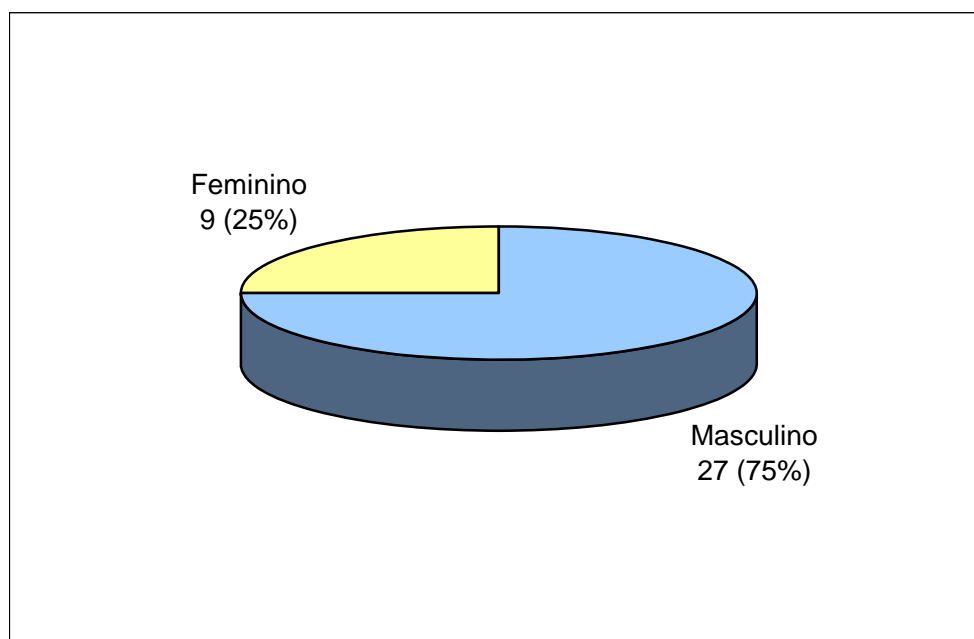


Gráfico 1. Distribuição, segundo o sexo, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

A idade dos pacientes (receptores) à ocasião do transplante variou entre 32 e 65 anos, com média de 48,4 anos (desvio-padrão [DP] = $\pm 7,8$) (Gráfico 2). Trinta pacientes (83,3%) apresentavam idade superior a 40 anos à ocasião do TH, e 20 deles (55,6%) apresentavam idade superior a 49 anos (Gráfico 2). Não foi possível acessar dados relativos à idade dos doadores dos órgãos.

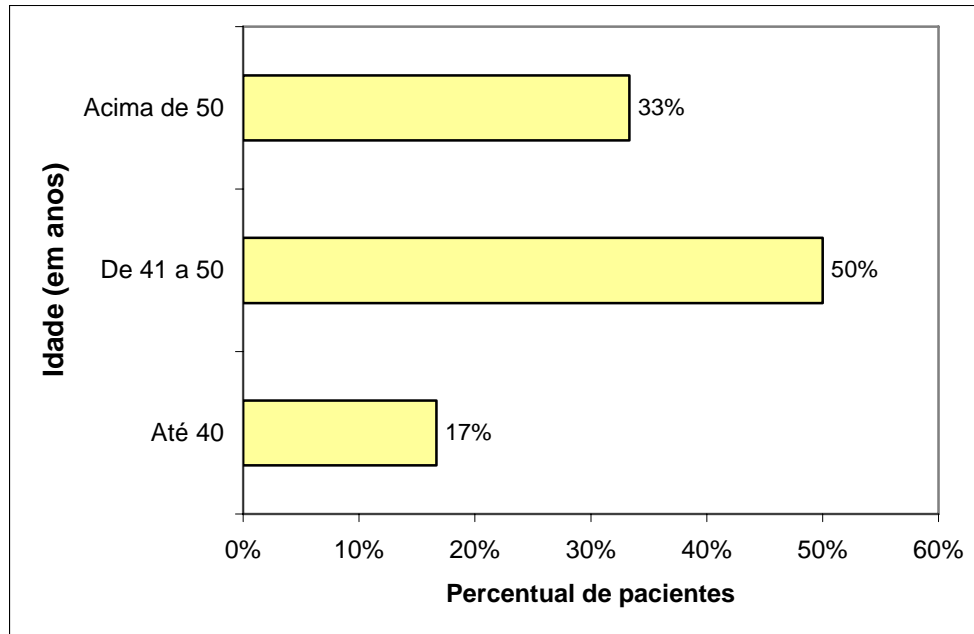


Gráfico 2. Distribuição, segundo a idade (em anos), dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

5.2- Fatores de risco para infecção pelo HCV

Dezessete (47,2%) dos 36 pacientes analisados apresentavam história prévia de hemotransusão. Apenas três pacientes (8,3%) relataram uso prévio de drogas ilícitas injetáveis. Nenhum dos pacientes analisados relatou história de promiscuidade sexual. Quinze pacientes (41,7%) já haviam sido submetidos a pelo menos um procedimento cirúrgico no passado, sendo que quatro deles foram hemotransfundidos no peroperatório em questão. Onze pacientes (30,6%) apresentavam história de exposição a mais de um fator de risco para a infecção pelo HCV, a saber: (a) história prévia de hemotransusão e de submissão a procedimento(s) cirúrgico(s) – 10 pacientes (27,8%), sendo que quatro deles foram hemotransfundidos durante o ato operatório em questão; (b) história prévia de cirurgias e de uso de drogas ilícitas injetáveis – um paciente (2,8%). Os dados referentes

aos fatores de risco para a infecção pelo HCV na amostra em estudo encontram-se representados no Gráfico 3.

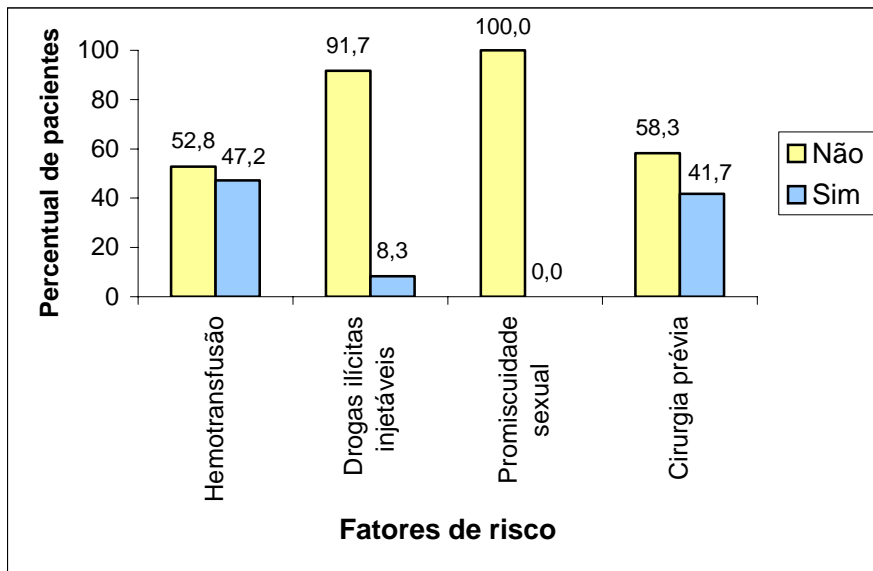


Gráfico 3. Fatores de risco para infecção pelo HCV em pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

5.3- Cofatores de agressão hepatocelular

Diferentes cofatores de agressão hepatocelular (além do HCV) foram pesquisados na amostra em questão. Tais dados foram sumarizados no Gráfico 4.

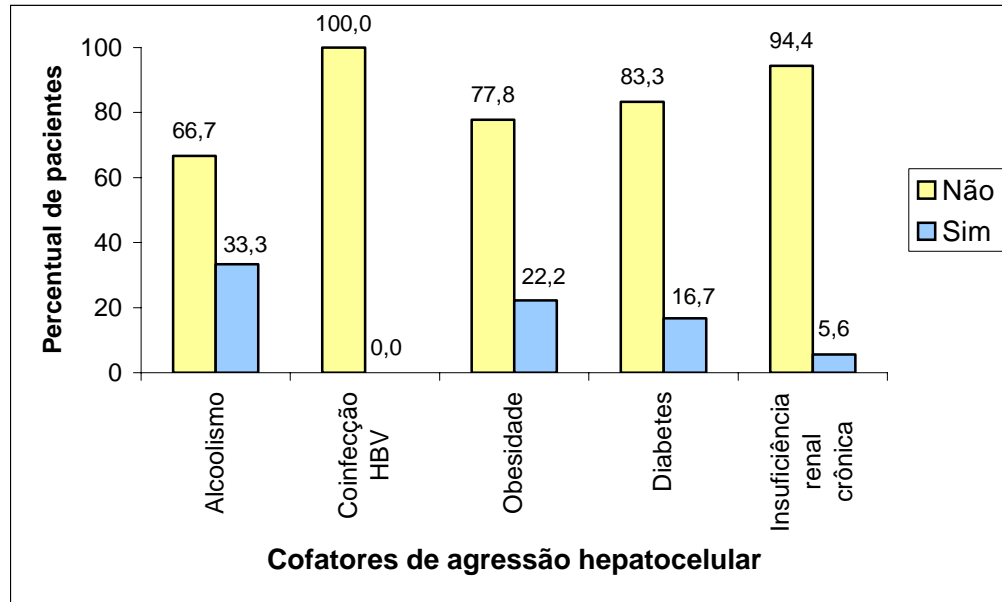


Gráfico 4. Cofatores de agressão hepatocelular em pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose hepática pós-viral C, no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

HBV = vírus da hepatite B

O alcoolismo (previamente ao TH) foi descrito em 12 pacientes (33,3%).

Nenhum dos pacientes da amostra analisada era coinfectado pelo HBV ou pelo HIV.

Quanto à prevalência de obesidade, observou-se que apenas oito pacientes (22,2%) foram considerados obesos. A esteatose hepática, por sua vez, foi detectada em cinco pacientes (13,9%), seja em biópsia hepática anterior ao TH, em estudo ultrassonográfico nesse mesmo período ou em biópsia realizada no fígado explantado.

Dos oito pacientes classificados como obesos neste estudo, apenas dois (25%) apresentavam esteatose hepática ao rastreamento proposto. Inversamente, dos cinco pacientes nos quais foi detectada esteatose hepática pré-TH, dois (40%) foram classificados como obesos. Apenas um (20%) dos cinco pacientes com diagnóstico de esteatose no pré-TH apresentava história progressiva de alcoolismo.

Seis pacientes (16,7%) eram diabéticos no pré-TH. Interessante é observar, entretanto, que não foi constatada esteatose hepática em nenhum deles, ou seja, nenhum dos cinco pacientes relatados no parágrafo anterior, nos quais se detectou esteatose hepática no pré-transplante, era também portador de *diabetes mellitus*.

Dois (5,6%) dos 36 pacientes analisados eram portadores de insuficiência renal crônica, sendo um deles também diabético. Eles foram submetidos ao transplante duplo (fígado e rim).

Apenas um paciente da amostra (2,8%) era sabidamente portador de carcinoma hepatocelular (CHC), diagnosticado no período pré-transplante por meio da associação de três métodos de imagem (ultrassonografia + ressonância magnética + tomografia computadorizada) e confirmado por intermédio de biópsia do nódulo no fígado explantado.

Na amostra analisada, nenhum dos 36 pacientes apresentou indícios de sobrecarga de ferro no organismo.

5.4- Características do HCV

A genotipagem do HCV só foi realizada em sete pacientes (19,4%). O genótipo 1b foi encontrado em quatro pacientes (57,1%), o 1a em dois pacientes (28,6%), e em apenas um paciente (14,3%) foi encontrado o genótipo 3a.

Com relação ao PCR quantitativo (carga viral), este também foi realizado em apenas sete pacientes (19,4%) da amostra. Dentre estes, notou-se carga viral elevada (definida como uma carga viral acima de dois milhões de cópias de RNA por mililitro de sangue) em um paciente (2,8%).

5.5- Tratamento antiviral

Apenas 13 pacientes (36,1%) receberam algum tipo de terapêutica antiviral no período pré-transplante, com esquemas e durações variáveis de tratamento. Assim, 23 pacientes (63,9%) não foram submetidos a qualquer tentativa terapêutica antiviral antes do TH.

5.6- Características relacionadas ao ato cirúrgico

5.6.1- Época do transplante hepático

Os 36 pacientes analisados foram submetidos ao TH em diferentes momentos, de setembro de 1994 a dezembro de 2003. Tem-se, portanto, a seguinte distribuição: um paciente transplantado em 1994; dois, em 1998; nove, em 2000; cinco, em 2001; oito, em 2002; e 11 pacientes transplantados em 2003. Assim, temos um período de *follow-up* pós-transplante de nove anos em 2,8% dos pacientes, de cinco anos em 5,5% dos pacientes, de três anos em 25% dos pacientes, de dois anos em 13,9% dos pacientes, de um ano em 22,2% dos pacientes, e inferior a um ano em 30,6% dos pacientes. A distribuição de frequência dos pacientes transplantados em cada ano encontra-se discriminada no Gráfico 5, e o tempo de *follow-up* no Gráfico 6.

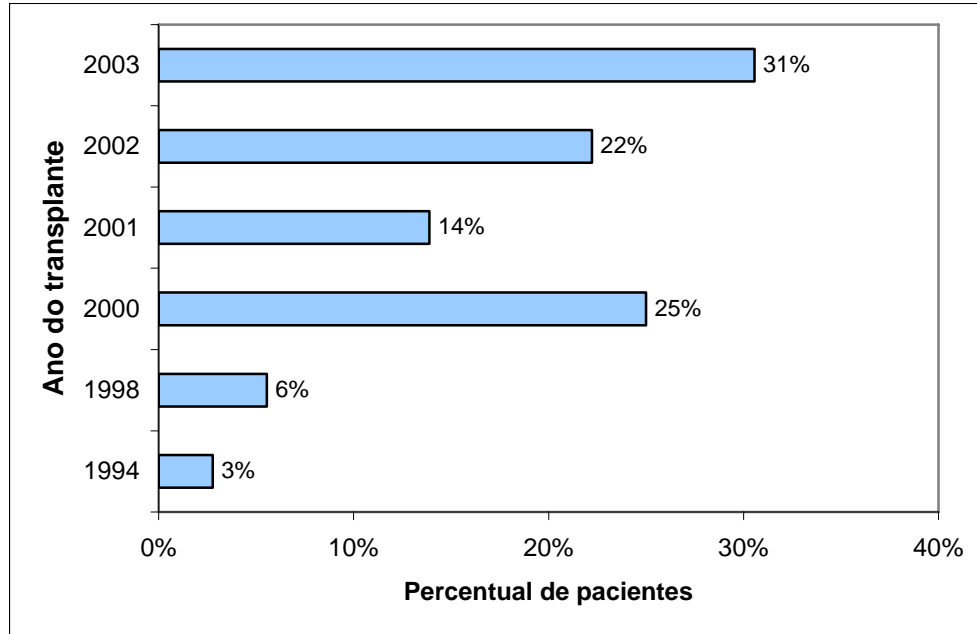


Gráfico 5. Distribuição dos pacientes de acordo com o ano de realização do transplante hepático devido a cirrose hepática pós-viral C, no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

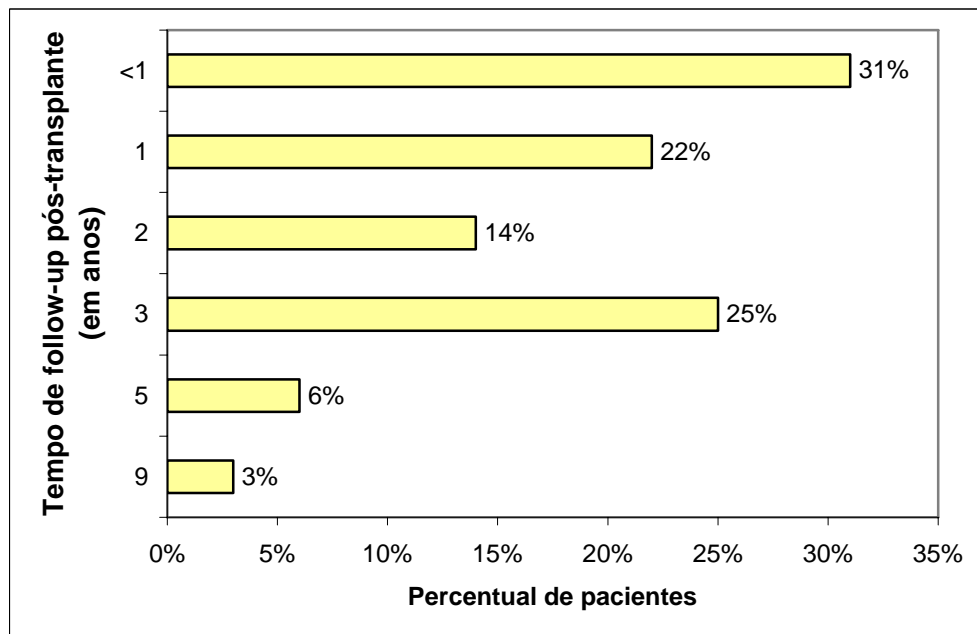


Gráfico 6. Distribuição dos pacientes de acordo com o tempo de *follow-up* (em anos) pós-transplante hepático devido a cirrose hepática pós-viral C, no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

5.6.2- Tempo de isquemia fria e quente

Os tempos de isquemia fria e quente do peroperatório foram obtidos de todos os pacientes, e encontram-se discriminados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

O menor tempo de isquemia fria encontrado foi de uma hora, e o maior de 16 horas e 15 minutos (Tabela 1).

O menor tempo de isquemia quente encontrado, por sua vez, foi de 20 minutos, e o maior foi de 225 minutos (Tabela 2).

Tabela 1. Distribuição, segundo o tempo de isquemia fria, dos pacientes transplantados devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Tempo de isquemia fria (horas)	Nº de pacientes	Percentual de pacientes
< 5	2	5,6%
5- 10	25	69,4%
10- 15	7	19,4%
15- 20	2	5,6%
Total	36	100,0%

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

Tabela 2. Distribuição, segundo o tempo de isquemia quente, dos pacientes transplantados devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Tempo de isquemia quente (minutos)	Nº de pacientes	Percentual de pacientes
< 30	3	8,3%

30- 60	22	61,1%
60- 90	7	19,4%
90- 120	2	5,6%
≥ 120	2	5,6%
Total	36	100,0%

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

5.6.3- Uso de hemoderivados

Nove pacientes (25%) não receberam qualquer unidade de concentrado de hemácias durante o ato cirúrgico. Vinte e dois pacientes (61,1%) receberam menos de 10 unidades de concentrado de hemácias, enquanto cinco pacientes (13,9%) receberam 10 ou mais unidades do mesmo durante o TH. O número máximo de concentrados de hemácias transfundidos em um paciente no peroperatório foi de 14 unidades.

Com relação ao plasma fresco congelado, o mesmo não foi necessário em 22 pacientes (61,1%). O mínimo de unidades utilizadas em um paciente foi quatro (em um único paciente), e o máximo foi de 45 unidades (também em apenas um paciente).

Dezenove pacientes (52,8%) receberam transfusão de plaquetas durante o transplante hepático, com um mínimo de uma unidade transfundida (em quatro pacientes) e um máximo de 17 unidades para um mesmo paciente (em um paciente). Dezesete pacientes (47,2%) não necessitaram de transfusão de plaquetas.

O uso de crioprecipitados não foi necessário em 33 pacientes (91,7%), e apenas três pacientes (8,3%) receberam crioprecipitados durante o TH, em número de 10 (mínimo) a 18 (máximo) unidades.

Os resultados referentes ao uso de hemoderivados no peroperatório estão sumarizados no Gráfico 7 e na Tabela 3.

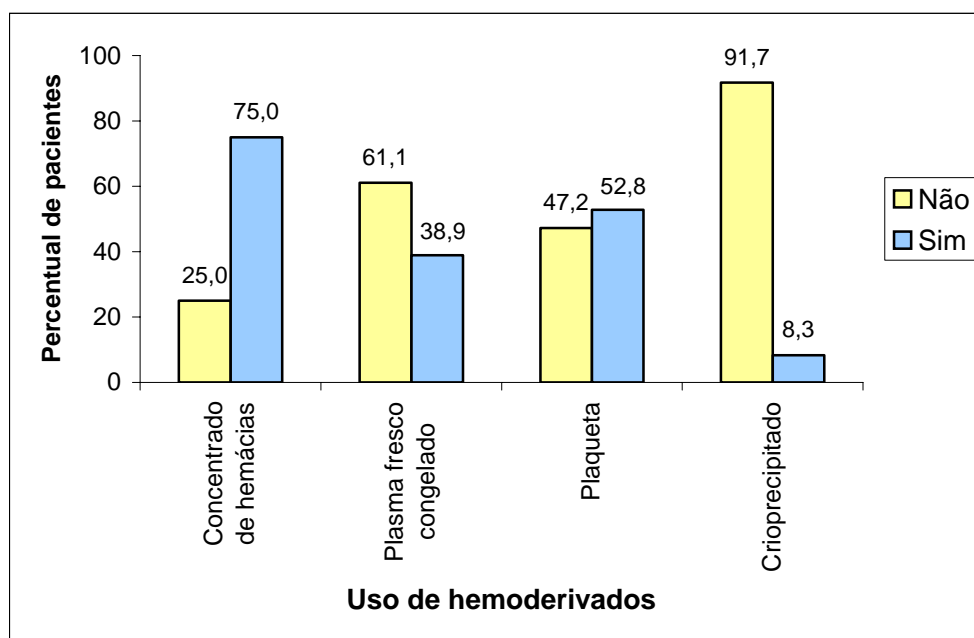


Gráfico 7. Hemoderivados transfundidos no peroperatório de pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Tabela 3. Hemoderivados transfundidos no peroperatório dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Hemoderivado	Nº de unidades (n)	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Concentrado de hemácias	27	5,6	4,0	3,8	1,0	14,0
Plasma fresco congelado	14	13,9	8,0	11,7	4,0	45,0
Plaquetas	19	7,9	8,0	4,5	1,0	17,0
Crioprecipitado	3	14,3	15,0	4,0	10,0	18,0

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

5.7- Características relacionadas ao pós-operatório

5.7.1- Rejeição

Onze pacientes (30,6%) apresentaram achados histopatológicos compatíveis com rejeição aguda, enquanto 25 pacientes (69,4%) não os manifestaram durante o período analisado. Dos 11 pacientes que manifestaram rejeição celular aguda, apenas dois apresentaram mais de um episódio da mesma (um paciente apresentou dois episódios, sendo um deles tratado com pulsoterapia com metilprednisolona, enquanto o outro apresentou seis episódios, não sendo necessária a pulsoterapia em nenhum deles). Também dentre os 11 pacientes em questão, a pulsoterapia com metilprednisolona foi realizada em apenas quatro pacientes, sendo os demais tratados com elevação das doses dos imunossupressores em uso ou simplesmente monitorados clinicamente.

Ainda, em relação aos diagnósticos histológicos de rejeição aguda estabelecidos, nota-se um maior número dos mesmos (seis casos) no primeiro mês após o TH e um menor número (apenas um caso) após o primeiro ano pós-TH.

Nenhum paciente com rejeição aguda fez uso de OKT3.

5.7.2- Infecção pelo citomegalovírus

De acordo com os critérios definidos neste estudo para o diagnóstico da infecção pelo CMV, oito pacientes (22,2%) a apresentaram após o transplante. Desses oito pacientes, apenas três (37,5%) apresentaram antigenemia positiva para o CMV, sendo que em nenhum deles foi realizado o PCR para confirmação diagnóstica. Um (12,5%) dos oito pacientes em questão apresentou infecção pelo CMV em foco retiniano, e outro paciente (12,5%) apresentou achados de infecção pelo CMV no tubo digestivo à colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER). Os seis demais pacientes (75%) apresentaram colestase e

elevação de aminotransferases como manifestação da referida infecção. Todos os oito pacientes (100%) receberam tratamento com ganciclovir venoso, preemptivo ou após confirmação de antigenemia positiva.

5.7.3- Complicações da técnica cirúrgica

Os dados referentes às complicações da técnica cirúrgica estão sumarizados no Gráfico 8.

Trombose da artéria hepática ocorreu em apenas dois (5,6%) dos 36 pacientes analisados, assim como a estenose da mesma artéria (também em dois pacientes da amostra). É importante destacar que esses dois pacientes não são coincidentes para as complicações observadas; ou seja, os dois pacientes que evoluíram com trombose da artéria hepática são outros que não os mesmos que evoluíram com estenose dessa artéria.

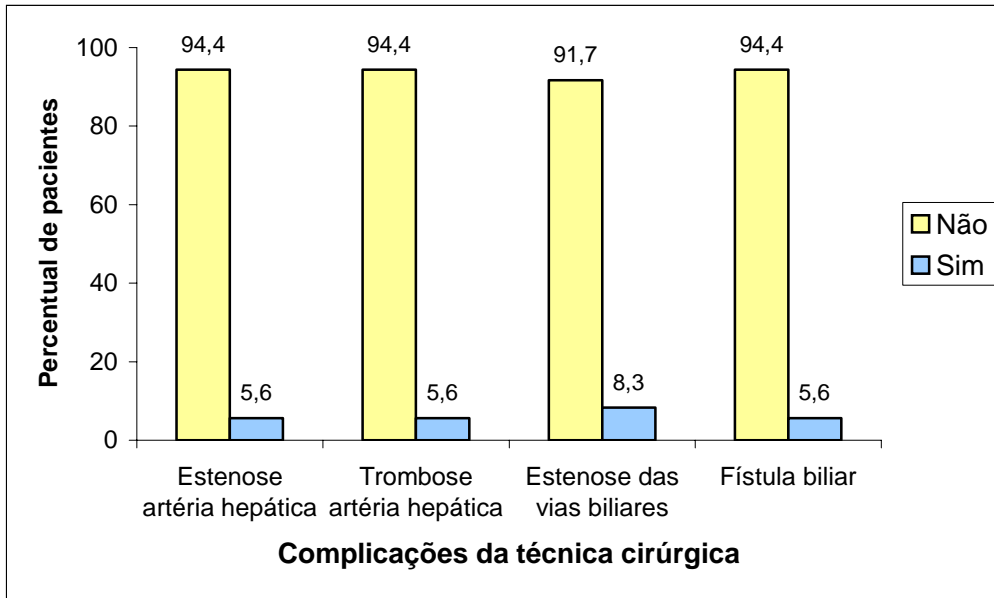


Gráfico 8. Complicações da técnica cirúrgica em pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Estenose biliar foi observada em três pacientes (8,3%) no pós-transplante, enquanto apenas dois pacientes (5,6%) evoluíram com fístula biliar. Destes dois últimos pacientes citados, um deles apresentou estenose e fístula biliar concomitantes.

Nove pacientes (25%) foram reoperados, devido a situações diversas pós-transplante. Entre estas reoperações, citam-se dois retransplantes (22,2%), sendo um deles devido a trombose da artéria hepática seguida de necrose da via biliar, e o outro devido a perda do enxerto secundária a trombose da artéria hepática direita. Os demais casos de reoperação (sete pacientes) foram devidos a: revisão da cavidade abdominal, com fechamento das aponeuroses da parede – dois casos; e laparotomia exploradora devido a hemoperitônio – cinco casos. Um dos pacientes reoperados foi submetido a duas relaparotomias, devido a sangramento intrabdominal, com formação de hematoma intraperitônio.

5.7.4- Imunossupressão

Todos os 36 pacientes analisados (100%) receberam metilprednisolona intravenosa já no pós-operatório imediato, que posteriormente foi substituída por prednisona por via oral. Redução progressiva da dose desta última foi realizada em todos os pacientes, sendo sua suspensão realizada em um período variável (máximo de 12 meses após o TH).

Tacrolimus é a principal droga do esquema imunossupressor utilizado no Serviço em questão há alguns anos. Ele foi utilizado em 28 (77,8%) dos 36 pacientes analisados, sendo que, em dois deles (7,1% dos pacientes que utilizaram tacrolimus), houve associação com micofenolato mofetil (MMF).

Ciclosporina (CSA), por sua vez, foi utilizada no pós-operatório de 11 pacientes (30,6%). Um desses 11 pacientes passou a fazer uso da associação CSA-MMF. Três dos 11 pacientes tiveram seu esquema imunossupressor, inicialmente baseado em CSA + prednisona (com redução progressiva desta última), modificado, posteriormente, para tacrolimus isoladamente. Esses três pacientes foram transplantados no ano de 2000 (nos meses de fevereiro, junho e julho).

Azatioprina fez parte do esquema imunossupressor inicial de apenas dois (5,6%) dos 36 pacientes analisados, tendo sido associada à prednisona e à CSA em ambos os pacientes. Foi realizada redução progressiva da prednisona nestes mesmos dois pacientes, assim como a suspensão da azatioprina, ficando um paciente em uso apenas da CSA e o outro em uso de tacrolimus.

Dados referentes à imunossupressão após o transplante hepático estão sumarizados na Tabela 4.

Tabela 4. Distribuição, segundo o esquema de imunossupressão utilizado, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Esquema de imunossupressão	Nº de pacientes	Percentual de pacientes
Tacrolimus	26	72,2%
Tacrolimus+MMF	2	5,6%
CSA	7	19,4%
CSA+MMF	1	2,8%
CSA+Prednisona	3	8,3%
Azatioprina+CSA+Prednisona	2	5,6%

CSA = ciclosporina; MMF = micofenolato mofetil; FK = tacrolimus
UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

5.7.5- Elevação das aminotransferases e biópsia hepática

Dos 36 pacientes analisados, oito (22,2%) não apresentaram elevação significativa das aminotransferases séricas, e, portanto, não foram submetidos a qualquer biópsia hepática no período pós-transplante analisado.

Quando se considera o primeiro mês após o TH, 16 pacientes (44,4%) apresentaram pelo menos um episódio de elevação de aminotransferases, que motivou a realização de, ao menos, uma biópsia hepática.

Se se amplia o período de observação para os três primeiros meses após o transplante, observamos que 19 pacientes (52,7%) foram submetidos a biópsia hepática.

Aos seis meses após o TH, 22 pacientes (61,1%) foram submetidos a pelo menos uma biópsia hepática.

Ao final do primeiro ano após o transplante, por sua vez, 26 pacientes (72,2%) já haviam sido submetidos a biópsia hepática, sendo que dois pacientes (5,5%) da amostra em estudo foram submetidos a tal procedimento, pela primeira vez, após um ano do TH.

Oito pacientes (22,2%) não foram submetidos a biópsia hepática durante o período de observação deste estudo. Tais pacientes foram transplantados nos anos de 1998 (um paciente), 2000 (um paciente), 2001 (um paciente), 2002 (dois pacientes) e 2003 (três pacientes).

Analisando-se os dados referentes às biópsias hepáticas realizadas de outra maneira, considerando-se agora que alguns pacientes foram biopsiados mais de uma vez ao longo do período de acompanhamento do presente estudo, pode-se distribuir tais biópsias (com seus respectivos diagnósticos) ao longo de diferentes períodos após o TH, como demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5. Distribuição, segundo o período de realização de biópsia hepática após o transplante hepático, dos achados histopatológicos dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Período (meses) após o transplante hepático	Rejeição aguda n(%)	Recidiva HCV n(%)	Outros achados n(%)	Total de biópsias n(%)
< 1	6 (35,3%)	2 (11,8%)	9 (52,9%)	17 (100,0%)
1 — 3	1 (16,7%)	3 (50%)	2 (33,3%)	6 (100,0%)
3 — 6	3 (37,5%)	2 (25%)	3 (37,5%)	8 (100,0%)

6 — 12	1 (14,3%)	5 (71,4%)	1 (14,3%)	7 (100,0%)
≥ 12	0 (0%)	6 (50%)	6 (50%)	12 (100,0%)

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

5.7.6 - Recorrência da hepatite C

A recorrência da hepatite C no enxerto foi observada em 18 pacientes (50%), durante o período de observação deste estudo. Tal recorrência ocorreu em um período que variou de um a 52 meses (4,33 anos) após o transplante, com média de 12,9 meses (DP = ± 13,24), podendo estar associada a muitas das variáveis aqui analisadas, como descrito adiante neste texto.

Ao dividir os pacientes com recorrência do HCV por período de tempo após o TH, observa-se que em sete pacientes (19,4%) da amostra tal recorrência foi diagnosticada nos primeiros seis meses após o transplante, tendo sido duas delas (28,6%) no primeiro mês, três diagnósticos (42,9%) entre 30 e 90 dias após o TH, e as duas restantes (28,6%) entre três e seis meses após o TH. Entre seis e 12 meses após o TH, cinco pacientes (13,9%) foram identificados com recorrência histológica do HCV.

Assim, quando se analisam os primeiros 12 meses pós-TH neste estudo, diagnosticou-se hepatite C recorrente no enxerto em 12 dos 36 pacientes da amostra (33,3%). Após os primeiros 12 meses em questão, seis pacientes (16,7 %) da amostra manifestaram hepatite C recorrente à histologia hepática, em diferentes momentos do seguimento clínico.

Considerando-se, agora, os dois primeiros anos de seguimento após o TH, 16 dos 36 pacientes da amostra em estudo (44,4%) evoluíram com recidiva histológica do HCV, tendo sido tal diagnóstico definido nesse período. Apenas um paciente da amostra (2,8%) teve o diagnóstico da hepatite C recorrente entre dois e três anos após o TH (o que não significa necessariamente que a recidiva ocorreu nesse intervalo, já que o paciente não havia sido submetido a biópsias hepáticas seriadas antes do mesmo), e também apenas um paciente (2,8%) teve o diagnóstico de hepatite C recorrente no enxerto após três anos do TH (também sem biópsias hepáticas seriadas prévias). Foram, portanto, 17 diagnósticos de hepatite C recorrente nos primeiros três anos pós-TH (47,2% dos 36 pacientes).

Quando se observa a gravidade da recorrência da hepatite C no enxerto, baseada no *score* Metavir, tem-se que 11 (61,1%) dos 18 pacientes que evoluíram com tal recidiva apresentavam, ao diagnóstico da mesma, atividade inflamatória leve (A1) na biópsia hepática. Os sete (38,9%) demais pacientes apresentavam atividade inflamatória moderada (A2) à ocasião da detecção da hepatite C recorrente. Quanto à fibrose, ela estava ausente (F0) em 15 (83,3%) dos 18 pacientes em questão, à ocasião da biópsia hepática que diagnosticou a recorrência do HCV no enxerto, e apenas um paciente (5,1%) apresentou classificação de fibrose F1 (Metavir) à mesma ocasião. Também um paciente (5,1%) apresentou classificação F3, e um (5,1%) apresentou classificação F4, sendo importante dizer que ambos foram submetidos à primeira biópsia hepática após o TH passados mais de 12 meses do mesmo (com os achados em questão). Nenhum caso de hepatite predominantemente colestática foi detectado.

Por fim, a amostra analisada pode ser dividida, de acordo com o ano em que foi realizado o TH, em seis grupos, como discriminado na Tabela 6.

Tabela 6. Distribuição, segundo o ano de realização do transplante e da recorrência de hepatite C no enxerto, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Ano	Nº de pacientes transplantados	Recorrência de hepatite C no enxerto		
		n (%)	Precoce n (%)	Tardia n (%)
1994	1	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
1998	2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
2000	9	5 (55,6%)	2 (22,2%)	3 (33,3%)
2001	5	2 (40,0%)	2 (40,0%)	0 (0,0%)
2002	8	3 (37,5%)	1 (12,5%)	2 (25,0%)
2003	11	7 (63,6%)	7 (63,6%)	0 (0,0%)
Total	36	18 (50,0%)	12 (33,3%)	6 (16,7%)

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

5.8– Estudo comparativo das variáveis analisadas *versus* recorrência da hepatite C

Diversas variáveis analisadas no presente estudo foram relacionadas à recorrência da hepatite C após o TH, como descrito nos tópicos a seguir.

5.8.1– Recorrência da hepatite C *versus* características gerais da amostra

Na amostra em estudo, nove mulheres foram transplantadas, sendo que seis delas (66,7%) apresentaram recorrência. Quanto aos homens, foram 27 transplantados, e em apenas nove deles (33,3%) a hepatite recorreu. Por outro lado, seis (33,3%) dos 18 pacientes que apresentaram recorrência do HCV no enxerto são do sexo feminino, enquanto os outros 12 pacientes em questão (66,7%) são do sexo masculino. Três (50%) dos seis pacientes que apresentaram recorrência do HCV nos primeiros seis meses após o TH, e quatro (36,4%) dos 11 pacientes que apresentaram a recorrência nos primeiros 12 meses após o TH, são do sexo feminino (Tabela 6). Considerando-se tais dados e observando-se a Tabela 7, vê-se, portanto, que não houve associação estatisticamente significativa entre a variável “sexo do receptor” e a recorrência da hepatite C após o TH ($p = 0,443$).

Tabela 7. Distribuição, segundo o sexo e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Sexo do receptor	Recorrência da hepatite C		Total
	Não	Sim	
Feminino	3	6	9
Masculino	15	12	27
Total	18	18	36

$p = 0,443$ (Teste exato de Fisher)

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

Quando se analisa a idade dos receptores de enxerto neste estudo, nota-se que, 20 (55,6%) dos 36 pacientes transplantados apresentavam-se com mais de 49 anos à ocasião do transplante, e somente oito deles (40%) apresentaram recorrência. Por outro lado, 16 dos

transplantados tinham menos de 49 anos à data do TH, sendo que 10 deles (62,5%) apresentaram recidiva.

Dos 18 pacientes que evoluíram com recorrência histológica da hepatite C crônica no enxerto, oito (44,4%) apresentavam idade superior a 49 anos à época do TH. Quatro (66,7%) e cinco (45,6%) dos pacientes com recorrência do HCV nos primeiros seis e 12 meses após o TH, respectivamente, apresentavam idade superior a 49 anos à ocasião da cirurgia (Tabela 8). Observa-se, assim, que também não foi constatada associação estatisticamente significativa entre a idade do receptor e a recorrência da hepatite C ($p = 0,502$) (Tabela 8).

Tabela 8. Dados relativos à idade do receptor em relação à recorrência da hepatite C em pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Variáveis	Recorrência da hepatite C	n	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Valor p
Idade do receptor	Não	18	49,3	50,0	8,1	34,0	65,0	0,502*
	Sim	18	47,6	47,5	7,6	32,0	65,0	

*Teste t-Student

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

5.8.2- Recorrência da hepatite C *versus* fatores de risco para a infecção pelo HCV

Dentre os fatores de risco analisados, apenas o passado de hemotransfusões apresentou-se associado de forma estatisticamente significativa ($p = 0,019$) à recorrência da hepatite C após o TH (Tabela 9). A análise dessa associação segundo a razão de chances revela que, no presente estudo, a chance de um paciente ter recorrência da hepatite C quando há passado de hemotransusão é 5,2 vezes a chance de quando não há passado de

hemotransfusão, sendo que essa chance pode variar de 1,25 a 21,57 com um nível de confiança de 95%.

Tabela 9. Distribuição, segundo os fatores de risco para infecção pelo HCV e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Fatores de risco		Recorrência da hepatite C		Total	Valor p
		Não	Sim		
Passado de hemotransfusão	Não	6	13	19	0,019*
	Sim	12	5	17	
	Total	18	18	36	
Uso de drogas injetáveis	Não	17	16	33	0,500**
	Sim	1	2	3	
	Total	18	18	36	
Cirurgias anteriores	Não	10	11	21	0,500**
	Sim	8	7	15	
	Total	18	18	36	
Promiscuidade sexual	Não	18	18	36	-
	Sim	0	0	0	
	Total	18	18	36	

* Qui-quadrado **Teste exato de Fisher

HCV = vírus da hepatite C

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

5.8.3- Recorrência da hepatite C *versus* cofatores de agressão hepatocelular

Nenhum dos cofatores de agressão hepatocelular analisados no presente estudo esteve associado, de forma estatisticamente significativa, à recorrência da hepatite C após o TH (Tabela 10).

Dentre os 12 pacientes do presente estudo com história prévia de alcoolismo, sete (58,3%) não evoluíram com recorrência histológica do HCV no enxerto durante o período

analisado. Interessante é observar que nenhum dos seis pacientes que apresentaram recorrência do HCV nos primeiros seis meses após o TH tinha história de alcoolismo no pré-operatório. Também no grupo de 11 pacientes que apresentaram hepatite C recorrente nos primeiros 12 meses após o TH, apenas quatro (36,4%) revelaram passado de alcoolismo.

Considerando-se a presença de esteatose hepática prévia como cofator de agressão hepatocelular, apenas dois (40%) dos cinco pacientes com tal achado apresentaram recorrência da hepatite C crônica no enxerto durante o período do estudo, sendo que em ambos os casos a recorrência se deu nos primeiros seis meses após o TH.

Considerando-se os primeiros 12 meses após o TH, quatro pacientes diabéticos (66,7%) apresentaram recorrência do HCV no enxerto, sendo que dois deles (33,3%) o fizeram nos primeiros seis meses pós-TH (Tabela 10).

Um (50%) dos dois pacientes portadores de insuficiência renal crônica apresentou recorrência da hepatite C crônica nos primeiros seis meses após o transplante, enquanto o outro não apresentou recorrência nos primeiros dois anos e seis meses que se seguiram ao TH (período de seguimento deste paciente no presente estudo) (Tabela 10).

Quanto ao paciente sabidamente portador de hepatocarcinoma, ele evoluiu com recorrência precoce da hepatite C crônica no enxerto.

Tabela 10. Distribuição, segundo os fatores de agressão hepatocelular e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Fatores de agressão hepatocelular		Recorrência da hepatite C		Total	Valor p
		Não	Sim		
Alcoolismo	Não	11	13	24	0,480*
	Sim	7	5	12	
	Total	18	18	36	
Obesidade	Não	16	12	28	0,114**
	Sim	2	6	8	
	Total	18	18	36	
Coinfecção HBV	Não	18	18	36	-
	Sim	0	0	0	
	Total	18	18	36	
<i>Diabetes mellitus</i>	Não	16	14	30	0,329**
	Sim	2	4	6	
	Total	18	18	36	
Insuficiência renal crônica	Não	17	17	34	0,757**
	Sim	1	1	2	
	Total	18	18	36	

* Qui-quadrado ** Teste exato de Fisher

HBV = vírus da hepatite B

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

5.8.4- Recorrência da hepatite C *versus* características do HCV

Dos quatro pacientes nos quais foi detectado o HCV de genótipo 1b, dois evoluíram com rejeição aguda no pós-TH, e também dois deles apresentaram recorrência do HCV no enxerto, ambos nos primeiros seis meses após o transplante. Um desses pacientes que evoluíram com rejeição aguda após o TH corresponde a um dos que evoluíram com

hepatite C recorrente precoce. Já quando se considera os dois pacientes sabidamente portadores do HCV de genótipo 1a, nenhum deles evoluiu com rejeição aguda no pós-operatório, e apenas um evoluiu com hepatite C recorrente após o TH, que, no entanto, não foi precoce. Quanto ao paciente portador do HCV de genótipo 3a, ele não apresentou qualquer episódio de rejeição aguda após o TH, mas evoluiu com recorrência precoce do HCV no enxerto, dentro dos primeiros seis meses após o transplante.

Carga viral acima de um milhão de equivalentes por mililitro no momento do TH pôde ser observada em dois pacientes (28,6%) dos sete nos quais a carga viral foi medida, sendo que ambos evoluíram com recorrência do HCV no enxerto (um com recorrência precoce, seis meses após o TH, e o outro com recorrência tardia), e apenas um deles (14,3%) apresentou rejeição aguda do enxerto (seis episódios). Este último corresponde àquele que evoluiu com recorrência precoce do HCV no enxerto. Quando se considera o conceito de carga viral elevada habitualmente utilizado em indivíduos imunocompetentes, ou seja, carga viral acima de dois milhões de cópias por mililitro de sangue, no pré-TH, apenas um paciente (14,3%) a revelou (dentre os sete pacientes nos quais foi possível tal dosagem), e este, no pós-operatório, apresentou recorrência histológica tardia do HCV, mas não apresentou episódios de rejeição aguda durante os três anos e cinco meses após o TH em que foi acompanhado pelo estudo.

5.8.5- Recorrência da hepatite C *versus* tratamento antiviral

Oito (61,5%) dos 13 pacientes que receberam tratamento antiviral antes do TH evoluíram com recorrência histológica do HCV no enxerto, tendo ocorrido em três deles

nos primeiros seis meses após o transplante, em dois, entre seis e 12 meses pós-TH, e em três pacientes a recorrência foi tardia. Também dentre os 13 pacientes em questão, apenas três apresentaram rejeição aguda no pós-operatório, sendo que um deles não evoluiu com hepatite C recorrente no período analisado, um evoluiu com recorrência precoce (em seis meses pós-TH), e um apresentou recorrência tardia.

5.8.6- Recorrência da hepatite C *versus* características relacionadas ao peroperatório

O estudo da relação dos tempos de isquemia fria e quente com a recorrência da hepatite C após o TH, considerando-se a divisão dos pacientes em grupos segundo faixas de valores para essas variáveis (item 5.6.2), está representado nas Tabela 11 e 12, respectivamente. O tempo de isquemia fria não esteve, neste estudo, associado de forma estatisticamente significativa ($p = 0,544$) à recorrência do HCV no enxerto (Tabela 13). O mesmo se pode dizer em relação ao tempo de isquemia quente, que também não se associou de forma estatisticamente significativa ($p = 0,874$) à recorrência do HCV no enxerto (Tabela 13).

Tabela 11. Distribuição, segundo o tempo de isquemia fria e recorrência da hepatite C, dos pacientes transplantados devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Tempo de isquemia fria (horas)	Nº de pacientes (%)	Recorrência da hepatite C		
		Precoce n (%)	Tardia n (%)	Total (%)
< 5	2 (5,6%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)
5 — 10	25 (69,4%)	8 (32,0%)	4 (16,0%)	12 (48,0%)
10 — 15	7 (19,4%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	4 (57,1%)

15 — 20	2 (5,6%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Total	36 (100,0%)	11 (30,6%)	7 (19,4%)	18 (50,0%)

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

Tabela 12. Distribuição, segundo o tempo de isquemia quente e recorrência da hepatite C, dos pacientes transplantados devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Tempo de isquemia quente (minutos)	Nº de pacientes (%)	Recorrência da hepatite C		
		Precoce n (%)	Tardia n (%)	Total n (%)
< 30	3 (8,3%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)
30 — 60	22 (61,1%)	7 (31,8%)	5 (22,7%)	12 (54,5%)
60 — 90	7 (19,4%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	4 (57,1%)
90 — 120	2 (5,6%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)
≥ 120	2 (5,6%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)
Total	36 (100,0%)	11 (30,56%)	9 (25%)	20 (55,6%)

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

Tabela 13. Dados relativos ao tempo de isquemia fria e quente em relação à recorrência da hepatite C em pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Variáveis	Recorrência da hepatite C	n	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Valor p
Tempo de isquemia fria	Não	18	8,3	7,5	3,4	1,0	16,2	0,544*
	Sim	18	8,9	9,1	2,9	4,1	16,0	
Tempo de isquemia quente	Não	18	56,0	50,0	31,2	20,0	155,0	0,874**
	Sim	18	59,6	46,5	45,8	25,0	225,0	

Tempo de isquemia fria – horas; Tempo de isquemia quente - minutos

* Teste t-Student **Teste Mann-Whitney

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

O uso de hemoderivados no peroperatório (TH) e sua possível relação com a recorrência da hepatite C no enxerto foi também estudado. Nota-se, entretanto, que nenhuma das classes de hemoderivados aqui analisadas apresentou associação estatisticamente significativa com a recorrência da hepatite C após o TH (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14. Dados relativos ao número de unidades de plasma fresco congelado, concentrado de hemácias, plaquetas e crioprecipitado utilizadas em relação à recorrência da hepatite C em pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Variáveis	Recorrência da hepatite C	n	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Valor p
Plasma fresco congelado	Não	18	5,3	0,0	11,9	0,0	45,0	0,460*
	Sim	18	5,4	0,0	7,8	0,0	23,0	
Concentrado de hemácias	Não	18	3,7	3,0	3,8	0,0	12,0	0,499**
	Sim	18	4,7	3,0	4,5	0,0	14,0	
Plaquetas	Não	18	3,4	0,0	5,7	0,0	17,0	0,373**
	Sim	18	4,9	7,0	4,6	0,0	10,0	
Crioprecipitado	Não	18	2,4	0,0	5,6	0,0	18,0	0,092**
	Sim	18	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	

*Teste Mann-Whitney **Teste t-Student

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

Ao se comparar os pacientes que receberam concentrado de hemácias durante o TH àqueles em que estes não foram necessários, observa-se que, dentre os nove pacientes que não receberam concentrado de hemácias, quatro (44,4%) apresentaram recorrência histologicamente comprovada do HCV no enxerto, todas precoces (três em seis meses e

uma em 12 meses após o TH) (Tabela 15). Entre estes mesmos pacientes, três (33,3%) evoluíram com rejeição aguda no pós-operatório, e dois deles (22,2%) evoluíram com rejeição aguda e recidiva precoce do HCV no enxerto, concomitantemente. Estes últimos dois pacientes estão incluídos entre os quatro mencionados acima, que apresentaram recorrência do HCV no enxerto.

Já quando se analisam os 27 pacientes que receberam concentrado de hemácias no peroperatório, tem-se que 13 deles (48,1%) não evoluíram com recidiva do HCV no enxerto no período analisado, ou seja, 51,9% dos pacientes que receberam concentrado de hemácias durante o TH manifestaram hepatite C recorrente durante o período de seguimento deste estudo (Tabela 15).

Dos 14 pacientes que fizeram uso de plasma fresco congelado no peroperatório, dois (14,3%) evoluíram com recorrência do HCV em seis meses pós-TH, dois (14,3%) em 12 meses, e quatro pacientes (28,6%) evoluíram com recorrência tardia do HCV no enxerto, ou seja, 57,2% destes pacientes (oito pacientes no total) apresentaram hepatite C recorrente no período analisado. Cinco pacientes (35,7%) apresentaram rejeição aguda no pós-operatório.

Dentre os 19 pacientes que receberam plaquetas durante o transplante, 11 (57,9%) evoluíram com hepatite C recorrente no enxerto, sendo duas em seis meses, três em 12 meses pós-TH e seis recorrências tardias. Os dois pacientes que receberam o maior número de unidades no peroperatório (16 e 17 unidades) não apresentaram hepatite C recorrente após o TH, mas ambos apresentaram rejeição aguda no pós-transplante. Esta, por sua vez, foi observada em seis dos pacientes em questão (31,6%).

Observa-se que nenhum dos três pacientes que receberam crioprecipitado no peroperatório evoluiu com hepatite C recorrente no período de seguimento do presente estudo. Um deles (33,3%), entretanto, apresentou um episódio de rejeição aguda após o TH.

Tabela 15. Distribuição, segundo o uso de hemoderivados e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Hemoderivados		Recorrência da hepatite C		Total	Valor p
		Não	Sim		
Concentrado de hemácias	Não	5	4	9	0,500*
	Sim	13	14	27	
	Total	18	18	36	
Plasma fresco congelado	Não	12	10	22	0,494**
	Sim	6	8	14	
	Total	18	18	36	
Plaquetas	Não	10	7	17	0,317**
	Sim	8	11	19	
	Total	18	18	36	
Crioprecipitados	Não	15	18	33	0,114*
	Sim	3	0	3	
	Total	18	18	36	

* Teste exato de Fisher ** Teste qui-quadrado

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

5.8.7- Recorrência da hepatite C *versus* rejeição aguda

Os dados referentes à recorrência do HCV no enxerto em pacientes que evoluíram com rejeição aguda estão descritos, de forma sumária, na Tabela 16. Não foi observada associação estatisticamente significativa ($p = 0,278$) entre rejeição celular aguda e recorrência do HCV no enxerto.

Dentre os 11 pacientes que apresentaram rejeição aguda após o TH, três (27,3%) evoluíram com recidiva da hepatite C crônica no enxerto em seis meses, um (9,1%) em 12 meses, e três (27,3%) o fizeram tardiamente. Foram, portanto, sete casos de recidiva (72,7%) entre os 11 pacientes que apresentaram rejeição aguda pós-TH, com quatro deles (36,4%) ocorrendo precocemente (Tabela 16). Já quando se analisam os quatro pacientes tratados com pulsoterapia com metilprednisolona, três deles (75%) apresentaram HCV recorrente. A recidiva da hepatite C crônica após o TH foi de 100% entre os pacientes que evoluíram com mais de um episódio de rejeição pós-operatória, incluindo-se aí o paciente que apresentou seis episódios da mesma, mas que não recebeu pulsoterapia com corticóide em nenhum deles.

Tabela 16. Distribuição, segundo rejeição aguda e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Rejeição celular aguda	Recorrência da hepatite C		Total
	Não	Sim	
Não	14	11	25
Sim	4	7	11
Total	18	18	36

$p = 0,278$ (Teste qui-quadrado)

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

5.8.8- Recorrência da hepatite C *versus* infecção pelo CMV

Dentre os oito pacientes com diagnóstico de infecção pelo CMV no pós-TH, quatro (50%) evoluíram com hepatite C recorrente no enxerto (um em até seis meses, dois em até 12 meses e um com recorrência tardia após o transplante) (Tabela 17). Não se observa, portanto, associação estatisticamente significativa entre infecção pelo CMV e recorrência do HCV após o TH ($p = 0,655$).

O índice de rejeição aguda entre os pacientes infectados em questão também foi de 50% (quatro pacientes).

Entre os 28 pacientes não-infectados pelo CMV, 25% (sete casos) evoluíram com rejeição aguda após o TH. Já o índice de recorrência do HCV após o TH entre os não-infectados foi de 50% (Tabela 17).

Tabela 17. Distribuição, segundo infecção pelo citomegalovírus e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Infecção pelo citomegalovírus	Recorrência da hepatite C		Total
	Não	Sim	
Não	14	14	28
Sim	4	4	8
Total	18	18	36

$p = 0,655$ (Teste exato de Fisher)

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

5.8.9- Recorrência da hepatite C *versus* complicações da técnica cirúrgica

Nenhuma das complicações da técnica cirúrgica analisadas apresentou associação estatisticamente significativa à recorrência da hepatite C após o TH (Tabela 18).

Os dois pacientes (100%) que evoluíram com estenose da artéria hepática após o TH apresentaram recorrência da hepatite C no enxerto (uma precoce, em dois meses, e a outra tardia, em 28 meses após o transplante), enquanto apenas um (50%) dos dois nos quais se diagnosticou trombose desta mesma artéria evoluiu com tal recorrência (precoce, em sete meses pós-TH).

Um (50%) dos dois pacientes que evoluíram com fistula biliar após o TH apresentou recorrência da hepatite C crônica, que se deu de forma tardia (em 28 meses pós-TH).

Nenhum dos três pacientes (0%) que apresentaram estenose biliar evoluiu com hepatite C recorrente no enxerto.

Tabela 18. Distribuição, segundo as complicações pós-operatórias da técnica cirúrgica e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Complicações pós-operatórias	Recorrência da hepatite C		Total	Valor p
	Não	Sim		
Trombose artéria hepática	Não	17	17	0,757*
	Sim	1	1	
	Total	18	18	
Estenose artéria hepática	Não	18	16	0,243*
	Sim	0	2	
	Total	18	18	
Estenose das vias biliares	Não	15	18	0,114*
	Sim	3	3	
	Total	18	18	
Fístula biliar	Não	17	17	0,757*
	Sim	1	1	
	Total	18	18	

* Teste exato de Fisher

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

Conforme visto anteriormente neste texto, nove pacientes necessitaram de algum tipo de reintervenção cirúrgica após o TH, pelas mais variadas causas, incluindo-se aí o retransplante hepático, que foi necessário em dois pacientes. Um (11,1%) desses pacientes, submetido a retransplante por trombose da artéria hepática seguida de necrose da via biliar, evoluiu com recorrência precoce do HCV no primeiro enxerto (em sete meses pós-TH), enquanto o outro paciente retransplantado (11,1%) não apresentou hepatite C recorrente no período de seguimento deste estudo. Em relação a este último, é importante dizer que o período de observação após o TH foi de apenas seis meses. Três (33,3%) dos nove pacientes reoperados não apresentaram hepatite C recorrente neste estudo (com seguimentos de um ano e nove meses, de dois anos e dois meses, e de 10 meses, respectivamente), enquanto três (33,3%) dos nove pacientes reoperados apresentaram recorrência precoce (duas em seis meses e uma em 12 meses pós-TH), e um paciente (11,1%) apresentou recorrência tardia do HCV. Globalmente, o índice de recorrência da hepatite C no enxerto entre os pacientes reoperados após o TH foi de 55,6% (cinco de nove pacientes) (Tabela 19), sendo este mesmo índice de 48,1% (13 de 27 pacientes) entre os pacientes que não foram submetidos a reoperação. Já o índice de rejeição aguda após o TH, entre os indivíduos reoperados, foi de 33,3% (três de nove pacientes), sendo de 0% entre os dois pacientes da amostra submetidos ao retransplante hepático. Esse mesmo índice, entre os 27 demais indivíduos da amostra que não necessitaram de reoperações após o TH, foi de 29,6% (oito casos).

Tabela 19. Distribuição, segundo a necessidade de reoperação e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante

hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Reoperação	Recorrência da hepatite C		Total
	Não	Sim	
Não	14	13	27
Sim	4	5	9
Total	18	18	36

p = 0,500 (Teste exato de Fisher)

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

5.8.10- Recorrência da hepatite C *versus* imunossupressão

Dos 28 pacientes que fizeram uso de tacrolimus como principal agente imunossupressor, 15 (53,6%) evoluíram com hepatite C recorrente após o TH, tendo sido cinco (17,9%) recorrências em seis meses, cinco em 12 meses, e também cinco recorrências tardias. Entre os dois pacientes que usaram MMF em associação ao tacrolimus, um deles (50%) evoluiu com recorrência do HCV no enxerto, que se deu de forma tardia.

Quando se analisa os pacientes que fizeram uso de CSA como agente imunossupressor em algum momento do pós-TH, observa-se que seis (50%) deles evoluíram com hepatite C recorrente, das quais três se deram em seis meses, enquanto as outras três foram tardias no pós-operatório. É importante citar, entretanto, que dois desses três pacientes com recorrência em seis meses e um dos pacientes com recorrência tardia usaram também o tacrolimus, droga que substituiu a CSA após alguns meses de transplante. O único paciente da amostra que usou CSA associada ao MMF no pós-TH não apresentou recorrência do HCV nos dois anos e seis meses de seguimento do presente estudo.

Dos dois pacientes que usaram azatioprina associada a CSA como esquema imunossupressor inicial, um (50%) apresentou hepatite C recorrente no enxerto (tardia),

correspondendo ao sujeito no qual o esquema foi posteriormente substituído por tacrolimus em monoterapia. O outro indivíduo que usou azatioprina + CSA teve a azatioprina suspensa, ficando em uso apenas de CSA. Este último não apresentou recidiva do HCV no enxerto.

Aqui também não se observa associação estatisticamente significativa entre os diferentes esquemas de imunossupressão utilizados (analisados individualmente) e a hepatite C recorrente após o TH (Tabela 20).

Tabela 20. Distribuição, segundo o esquema de imunossupressão utilizado e recorrência da hepatite C, dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose pós-viral C no Hospital das Clínicas, UFMG, 1994 a 2003.

Imunossupressão		Recorrência da hepatite C		Total	Valor p
		Não	Sim		
Azatioprina	Não	17	17	34	0,757*
	Sim	1	1	2	
	Total	18	18	36	
CSA	Não	12	12	24	1,000**
	Sim	6	6	12	
	Total	18	18	36	
CSA+MMF	Não	17	18	35	0,500*
	Sim	1	0	1	

	Total	18	18	36	
FK	Não	5	3	8	0,345*
	Sim	13	15	28	
	Total	18	18	36	
FK+MMF	Não	17	17	34	0,757*
	Sim	1	1	2	
	Total	18	18	36	

* Teste exato de Fisher ** Teste qui-quadrado

CSA = ciclosporina; MMF = micofenolato mofetil; FK = tacrolimus

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

O estudo comparativo das diversas variáveis analisadas acima mostra, portanto, que apenas uma delas (passado de hemotransfusões) foi associada de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$) à recorrência da hepatite C após o TH, não sendo possível, portanto, realizar uma regressão logística múltipla para se avaliar individualmente o papel de cada uma das variáveis analisadas na recorrência do HCV no enxerto. Uma possível justificativa para que somente uma variável tenha se associado de forma significativa é o tamanho amostral reduzido. Algumas variáveis, entretanto, apresentaram tendência de associação à recorrência da hepatite C no enxerto ($p < 0,25$). São elas: obesidade, uso de crioprecipitado no peroperatório, estenose da artéria hepática e estenose das vias biliares. Aqui também o pequeno número de pacientes não permitiu a inclusão de tais variáveis em modelo logístico para realização de análise multivariada.

6. DISCUSSÃO

O fato da cirrose hepática secundária à hepatite C crônica constituir a principal indicação de TH na atualidade coloca o estudo de tal infecção em destaque mundialmente. Cada vez mais, médicos e cientistas se dedicam à investigação de novos aspectos da

patogenia da hepatite C crônica, num esforço conjunto para desenvolver medidas terapêuticas e de controle da doença.

O TH, há alguns anos considerado medida terapêutica efetiva para pacientes portadores de cirrose hepática pós-viral C graças a seus bons resultados iniciais, impõe novos desafios quando se considera a recorrência universal da doença no enxerto. Esses desafios são ainda maiores quando se observa o aumento progressivo do número de pacientes infectados pelo HCV e que evoluem com insuficiência hepática secundária à infecção, a eficácia ainda modesta do tratamento antiviral no contexto da insuficiência hepática, e a melhora progressiva da sobrevida dos pacientes após o TH (associada ao aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e dos protocolos de imunossupressão utilizados). Mais ainda, o desenvolvimento de cirrose no enxerto pode ocorrer em cerca de 20% dos pacientes após quatro a cinco anos do TH (3, 24). É nesse contexto que questões como o tratamento antiviral após o TH, a necessidade de adaptação dos protocolos de seguimento clínico desses pacientes, a descoberta e utilização de novos esquemas imunossupressores e a indicação do retransplante hepático palpitam nos grandes centros transplantadores mundiais. Também nesse contexto, estudos descritivos individuais em tais centros, a exemplo deste estudo, se desenvolvem para o conhecimento da realidade da evolução dos pacientes locais, infectados pelo HCV, antes e após o TH.

No presente estudo, consideramos como principal desfecho, em relação ao qual as variáveis foram analisadas, a recidiva da hepatite C crônica no enxerto após o TH. Outros eventos pós-operatórios, tais como a rejeição celular aguda, também foram correlacionados a variáveis pré-, per- e pós-operatórias, como discutido a seguir.

Devem ser destacadas duas principais limitações à discussão e às conclusões deste estudo: o pequeno tamanho da amostra analisada (apenas 36 pacientes no total) – tal

limitação se deve ao pequeno número de transplantes realizados nos primeiros anos do estudo; e o curto período de seguimento pós-transplante de grande parte da amostra, já que o período estudado abrange desde a época dos primeiros transplantes hepáticos do Serviço em questão (1994), quando o número de cirurgias ainda era muito limitado, até 2003, com número nitidamente crescente de pacientes transplantados por cirrose hepática pós-viral C. Isso equivale a dizer que mais de 50% dos pacientes da amostra foram transplantados a partir de 2002 (item 5.3), com período de seguimento pós-operatório, portanto, menor ou igual a dois anos.

6.1- Características da amostra

6.1.1- Sexo

Em relação ao gênero dos pacientes analisados neste estudo, o predomínio do sexo masculino entre os indivíduos submetidos ao TH devido a cirrose hepática pós-viral C está de acordo com o que mostra a literatura: pacientes do sexo masculino parecem apresentar progressão mais rápida da inflamação e da fibrose hepáticas na hepatite C crônica (9, 5, 6). É, portanto, de se esperar que a maioria dos candidatos ao TH, infectados pelo HCV, seja do sexo masculino. No caso específico da amostra analisada, constituída de pacientes residentes em Minas Gerais, sendo que 31 deles (86,1%) residiam em Belo Horizonte, o aspecto comentado acima é reforçado pela estatística local de distribuição de gêneros na população, em geral, residente na cidade. Segundo o último censo populacional (2000) realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), dos 2.238.526

habitantes estimados de Belo Horizonte, 39,2% (878.342) pertencem ao sexo masculino, enquanto 60,8% (1.006.711) são do sexo feminino, com predominância, portanto, de indivíduos do sexo feminino (127).

A associação entre receptor do sexo feminino e pior sobrevida após o TH, observada por Berenguer *et al.*, parece ser observada também neste estudo (73). Se se considera a recorrência do HCV como principal fator associado a pior sobrevida após o TH neste estudo (já que não há tempo de seguimento suficiente para análise real de sobrevida após o transplante), observa-se que apenas seis (33,3%) dos 18 pacientes que apresentaram tal recorrência são do sexo feminino. Por outro lado, considerando-se que nove mulheres foram transplantadas, sendo que seis delas (66,7%) apresentaram recorrência, e que foram transplantados 27 homens, e que em apenas nove deles (33,3%) a hepatite recorreu, o prognóstico apresenta-se pior entre as mulheres, como mencionado na literatura (73). Quando se considera a precocidade da recorrência da infecção pelo HCV no enxerto como fator determinante de pior sobrevida, vê-se que três (50%) dos seis pacientes que apresentaram recorrência do HCV nos primeiros seis meses após o TH, e quatro (36,4%) dos 11 pacientes que apresentaram a recorrência nos primeiros 12 meses após o TH, são do sexo feminino. Esses dados já são mais significativos, mas o pequeno tamanho da amostra não permite conclusões a esse respeito.

6.1.2- Idade do receptor

A idade crescente dos doadores de órgãos (acima de 40 anos), por sua vez, vem sendo associada, nos últimos anos, à diminuição da sobrevida pós-operatória dos pacientes portadores de cirrose hepática secundária ao HCV e que, por isso, necessitaram de TH (25, 73, 57, 22, 71). Tal fato não pôde ser investigado no presente estudo, mas sim, a associação entre idade do receptor (acima de 49 anos) e prognóstico do enxerto, associado à recorrência da hepatite C crônica (lembrando-se, aqui, a limitação imposta pelo curto período de seguimento pós-operatório de grande parte dos pacientes da amostra analisada). Vinte dos 36 pacientes transplantados incluídos neste estudo apresentavam-se com mais de 49 anos de idade à ocasião do transplante, e somente oito deles (40%) apresentaram recorrência. Dos demais 16 transplantados, com menos de 49 anos à data do TH, 10 (62,5%) apresentaram recidiva. Analisando-se os dados sob outra ótica, dos 18 pacientes que evoluíram com recorrência histológica da hepatite C crônica no enxerto, apenas oito (44,4%) apresentavam idade superior a 49 anos à época do TH. Mas, se se considera a precocidade da recorrência como fator de pior prognóstico e sobrevida pós-TH, observa-se que 66,7% e 45,6% dos pacientes com recorrência do HCV nos primeiros seis e 12 meses, respectivamente, após o TH apresentavam idade superior a 49 anos à ocasião da cirurgia. O presente estudo não permite, portanto, observar o que Burak *et al.* sugeriram; isto é, que idades mais elevadas dos receptores (acima dos 49 anos) estão associadas a um pior prognóstico do enxerto, favorecendo a recorrência da hepatite C crônica (72).

6.2- Fatores de risco para infecção pelo HCV

Inúmeras formas de contaminação com o vírus da hepatite C crônica vêm sendo descritas na literatura, mas persiste a dificuldade em precisar o momento exato em que a infecção se deu, dada a multiplicidade de fatores de risco possíveis e a ausência de correlação específica entre achados laboratoriais e histológicos (30, 31). Exceção se faz naqueles casos submetidos a hemotransfusão antes de 1992 (época em que o HCV passou a ser rastreado nos bancos de sangue no Brasil), nos quais é maior a chance desta ter sido a ocasião em que ocorreu a contaminação em questão, mas também não há como se afirmar isso com certeza. Assim, pacientes infectados há vários anos podem exibir parênquima hepático praticamente normal à biópsia, enquanto outros com infecção mais recente podem apresentar até mesmo algum grau de fibrose hepática (“fibrosadores rápidos”). Resta saber se a forma de transmissão do HCV também interfere na evolução da hepatite C recorrente após o TH, o que não vem sendo descrito na literatura.

Neste estudo, foram consideradas, como possíveis formas de contaminação com o HCV, o passado de hemotransfusões, o uso prévio de drogas ilícitas injetáveis, cirurgias anteriores e a história de promiscuidade sexual (apesar de a via sexual não ser considerada importante na transmissão do HCV, o índice se eleva na população com múltiplos parceiros) (27, 30, 31).

O fato de 47,2% dos 36 pacientes apresentarem passado de hemotransfusões como a provável forma de infecção pelo HCV coincide com os dados da literatura, que mostra ser esta a principal forma de transmissão do HCV mundialmente (por meio de sangue e hemoderivados contaminados) (27, 28, 29, 30, 31). Desses pacientes, apenas cinco (29,4%) evoluíram com recorrência da hepatite C no enxerto dentro do período de seguimento do estudo. Se consideramos a recorrência precoce, apenas dois pacientes (11,8%) a manifestaram, sendo que um deles o fez nos primeiros seis meses após o transplante.

Quatro (23,5%) desses pacientes apresentaram pelo menos um episódio de rejeição aguda no pós-TH. Esses índices não parecem indicar uma associação entre aquisição do HCV por hemotransfusão e pior prognóstico após o TH.

Apenas três pacientes (8,3%) relataram uso prévio de drogas ilícitas injetáveis, o que constitui um índice baixo se compararmos esses dados, por exemplo, com os índices relatados de consumo de drogas injetáveis entre portadores de hepatite C crônica na Europa, por exemplo. Dois deles evoluíram com recorrência precoce do HCV no enxerto. O pequeno tamanho da amostra impossibilita qualquer análise.

O passado de procedimento cirúrgico foi elevado na amostra analisada (15 pacientes = 41,7%). Entretanto, deve-se ressaltar que aproximadamente um quarto (26,7%) desses pacientes foram hemotransfundidos durante o(s) procedimento(s) cirúrgico(s) citado(s), o que eleva a probabilidade de contaminação por hemotransfusão, e não pelo procedimento cirúrgico propriamente dito. De qualquer forma, sete (46,7%) dos 15 pacientes submetidos previamente a procedimento cirúrgico apresentaram recorrência do HCV no enxerto, sendo três deles (20%) nos primeiros seis meses e dois deles (13,3%) nos primeiros doze meses após o TH. Os dois pacientes restantes (13,3%) apresentaram recorrência tardia do HCV. A análise fica prejudicada pela presença de mais de um fator de risco.

Dos 10 pacientes com história de exposição a mais de um fator de risco para a infecção pelo HCV, cerca de um terço evoluiu com recorrência precoce do HCV. Apenas um paciente desse subgrupo apresentou rejeição aguda no pós-TH, o que também não sinaliza a associação entre forma de transmissão do HCV e prognóstico após o transplante.

6.3- Cofatores de agressão hepatocelular

A exposição a pelo menos mais um fator de agressão hepatocelular em um paciente infectado pelo HCV está, em geral, associada a um curso mais agressivo e mais rápido (em termos de evolução da fibrose hepática) desta infecção (8, 1, 11). A influência de tais fatores na evolução dos pacientes portadores de cirrose hepática pós-viral C após o TH, entretanto, não está documentada na literatura.

Dos 12 pacientes nos quais o alcoolismo estava presente no período pré-TH, sete (58,3%) não evoluíram com recorrência histológica do HCV no enxerto durante o período analisado. Interessante é observar que nenhum dos seis pacientes que apresentaram recorrência do HCV nos primeiros seis meses após o TH tinha história de alcoolismo no pré-operatório. Também no grupo de 11 pacientes que apresentaram hepatite C recorrente precoce, apenas quatro (36,4%) revelavam passado de alcoolismo. Assim, nesse grupo de pacientes, o passado de alcoolismo não pareceu interferir negativamente na evolução clínica dos mesmos após o TH, como sugere a literatura (18, 76, 78).

A obesidade, ao predispor ao desenvolvimento de doença gordurosa hepática não-alcoólica (NAFLD), também atua como cofator de agressão hepatocelular em pacientes portadores de hepatite C crônica. A biópsia hepática, com análise histológica de fragmento hepático, é o método considerado padrão-ouro para tal diagnóstico. Entretanto, é importante lembrar que, na fase de cirrose hepática (fase em que se encontravam todos os pacientes incluídos no estudo), a gordura hepática que poderia estar presente até então passa a ser substituída por fibrose, com distorção de toda a arquitetura lobular hepática. Assim, a detecção de esteatose hepática é dificultada na presença de cirrose, até mesmo na análise histopatológica.

A esteatose hepática também pode estar presente em pacientes etilistas (doença hepática alcoólica) e em portadores de hepatite C crônica por si só, independente da

presença de fatores de risco para doença gordurosa hepática alcoólica ou não-alcoólica (128, 129, 130, 131, 132, 133). Pacientes diabéticos também são sabidamente propensos ao desenvolvimento de NAFLD, como consequência da resistência periférica à insulina, presente nesses pacientes (127).

A doença gordurosa hepática, por sua vez, pode desencadear um estado de sobrecarga secundária de ferro no organismo, inclusive no tecido hepático, o que também constitui outro fator de agressão hepatocelular (128, 129, 130, 131, 132, 133).

Já foi observado que pacientes portadores de NAFLD no pré-TH podem apresentar recidiva da mesma no enxerto, que, se associada a um processo inflamatório intrahepático (esteatohepatite não-alcoólica = NASH), determina pior prognóstico e menor sobrevida pós-operatórios (133). Essa informação é especialmente importante nos casos de pacientes cuja indicação principal ao TH foi a cirrose hepática secundária a NASH, dado o risco de recidiva da doença no enxerto, com necessidade futura de retransplante hepático (129, 133).

Dos oito pacientes classificados como obesos neste estudo, apenas dois (25%) apresentavam esteatose hepática ao rastreamento proposto, o que representa uma proporção pequena se considerarmos a prevalência descrita na literatura de esteatose hepática em obesos (129, 134). Inversamente, dos cinco pacientes nos quais foi detectada esteatose hepática pré-TH, dois (40%) foram classificados como obesos, o que já é um pouco mais condizente com dados da literatura (134). Quando relacionamos alcoolismo e esteatose hepática, observamos que apenas um (20%) dos cinco pacientes com diagnóstico de esteatose no pré-TH apresentava história progressiva de alcoolismo. Interessante observar que apenas dois pacientes com esteatose hepática prévia apresentaram recorrência da hepatite C crônica no enxerto durante o período do estudo, sendo que em ambos os casos a recorrência se deu nos primeiros seis meses após o TH (recorrência precoce). Como o diagnóstico de

esteatose hepática não foi feito por meio de biópsia hepática em todos esses pacientes, não há como se afirmar quantos deles apresentavam NASH. Além disso, no contexto dos mesmos, dada a diversidade de causas possíveis para o quadro de esteatose hepática, não há como estabelecer associações de causa e efeito entre variáveis como obesidade e esteatose hepática, ou hepatite C crônica e esteatose hepática, ou ainda, alcoolismo e esteatose hepática. Isso não seria possível nem mesmo por meio de análise histológica de cada um desses casos, dada a similaridade dos achados anatomopatológicos nos casos de esteatose hepática secundária à doença hepática gordurosa alcoólica e à NAFLD (133, 134). Há que se lembrar que os pacientes da amostra eram todos portadores de cirrose hepática no pré-TH, o que, pela distorsão da arquitetura lobular hepática, dificulta e, até mesmo, impede o estudo adequado do padrão de distribuição da gordura hepática, nos casos de esteatose (134).

O *diabetes mellitus* (DM) também vem sendo associado ao desenvolvimento de NAFLD, incluindo-se aí as esteatohepatites não-alcoólicas (129, 133, 134). A presença de NAFLD + hepatite C crônica poderia tornar mais agressivo o curso dessa infecção (conforme discutido no parágrafo anterior). O próprio estado de imunodepressão característico de muitos pacientes diabéticos parece favorecer uma evolução mais rápida da fibrose hepática em portadores de hepatite C crônica (133, 134). Interessante é observar, entretanto, que no presente estudo, não foi constatada esteatose hepática em nenhum dos seis pacientes com diagnóstico de DM. Por outro lado, apenas um paciente diabético dentre os quatro que apresentaram recidiva do HCV não apresentou recorrência precoce da hepatite C crônica no enxerto. Estudos maiores, com casuística mais numerosa, devem ser encorajados para se investigar o real papel do DM na evolução da hepatite C recorrente.

A presença de insuficiência renal crônica em portadores de cirrose hepática pós-viral C significa a indicação de transplante duplo fígado-rim. Dado o comprometimento nutricional e do estado geral desses pacientes à época do transplante (com conseqüente imunodepressão), associado ao maior porte cirúrgico nesses casos, é de se esperar uma pior evolução da hepatite C crônica após o transplante, com recorrência mais precoce da infecção no enxerto (135, 136). Na amostra em questão, apenas dois pacientes (5,6%) foram submetidos ao transplante duplo, por serem também portadores de insuficiência renal crônica. Um deles (2,8%) apresentou recorrência da hepatite C crônica nos primeiros seis meses após o transplante, enquanto o outro não apresentou recorrência nos primeiros dois anos e seis meses que se seguiram ao TH (período de seguimento deste paciente no presente estudo). Aqui também a pequena casuística limita uma maior discussão, mas os dados da literatura demonstram o pior prognóstico desses casos (18, 66).

O único paciente da amostra em questão sabidamente portador de carcinoma hepatocelular no pré-TH evoluiu com recorrência precoce da hepatite C crônica no enxerto. O papel do CHC na evolução da hepatite C recorrente após o TH é ainda controverso (18, 76, 78). Infelizmente, até o ano de 2002, não havia protocolo instituído no serviço de Anatomia Patológica do HC-UFMG de pesquisa sistemática de carcinoma hepatocelular nos fígados explantados (por meio de segmentação múltipla dos mesmos), o que pode ter subestimado o índice de CHC na amostra em estudo. Tal conduta vem sendo realizada há alguns anos em grandes serviços transplantadores mundiais, com relato significativo de achados histopatológicos compatíveis com CHC, não detectados por intermédio de métodos de imagem no período anterior ao TH (CHC oculto) (3, 18).

A infecção crônica pelo HCV pode estar associada à sobrecarga secundária de ferro no organismo, mas estudos não conseguiram demonstrar uma maior prevalência de

mutações do gene HFE nessa população (133, 134, 137). A presença de doença gordurosa hepática também pode estar associada à sobrecarga de ferro no organismo (133, 134, 137), especialmente quando está inserida no contexto da síndrome plurimetabólica (DM + hipertensão arterial + obesidade + dislipidemia). O depósito intrahepático, e mais especificamente, intrahepatocitário de ferro é, por sua vez, causa de reação inflamatória e, dessa forma, tem ação fibrogênica quando presente cronicamente. Também está descrito na literatura um potencial carcinogênico de tal depósito intrahepático de ferro, favorecendo o desenvolvimento de hepatocarcinoma (137). Na amostra analisada, nenhum dos 36 pacientes apresentou evidências laboratoriais (cinética do ferro) e/ou histológicas de sobrecarga hepática em ferro.

6.4- Características do HCV

Quanto à prevalência de diferentes genótipos do HCV na amostra estudada, infelizmente poucos foram os pacientes (apenas sete, ou seja, 19,4%) em que a genotipagem foi possível no período pré-transplante. Isso se explica pelo fato de a maioria dos pacientes do Serviço não dispor de seguro-saúde e/ou de recursos financeiros para custear o exame em questão, já que o mesmo só se tornou disponível na rede pública brasileira a partir de 2001, e, ainda assim, para casos selecionados.

A maior prevalência do genótipo 1b entre os pacientes da amostra em estudo nos quais foi possível realizar a genotipagem viral deve ser analisada considerando-se a maior prevalência de tal genótipo na população brasileira em geral. Essa colocação é importante quando se busca correlacionar genótipo viral e evolução da hepatite C após o TH, já que, no

caso do genótipo 1b, a evolução para cirrose hepática é relatada em 15 a 30% desses pacientes (138). De qualquer forma, poucos foram os pacientes dessa amostra nos quais foi possível a genotipagem, o que limita ainda mais as associações e posteriores conclusões. Conforme foi dito na revisão da literatura deste trabalho, diferentes tamanhos populacionais, métodos diversos de genotipagem, variados níveis de imunossupressão, períodos irregulares de seguimento e diferentes métodos de definição de gravidade da doença podem contribuir para a discrepância dos resultados observados ao se tentar associar recorrência da hepatite C no enxerto e genótipo do HCV (43).

Na amostra estudada, não há como se afirmar que o genótipo 1b pareceu se associar a pior prognóstico após o TH quando comparado aos genótipos 1a e 3a, conforme sugerido por alguns autores (49, 50). Cinquenta por cento dos portadores de HCV genótipo 1b evoluiu com recorrência precoce da hepatite C no enxerto, enquanto também 50% dos pacientes identificados como portadores do genótipo 1a evoluíram com recorrência, porém tardia. O único paciente identificado como portador do HCV genótipo 3a evoluiu com recorrência precoce da hepatite C no enxerto. O número reduzido de pacientes, bem como as limitações à genotipagem do HCV nos indivíduos em estudo (possível em apenas sete pacientes), entretanto, limita maiores observações. De qualquer maneira, é importante lembrar que os dados disponíveis na literatura, acerca da associação entre genótipo 1b e pior prognóstico após o TH, são conflitantes (3, 51, 52).

Quando se analisa a carga viral, também foram poucos (sete) os pacientes nos quais o PCR quantitativo pré-TH foi realizado, pelo mesmo motivo citado para a escassez de dados em relação à genotipagem. A maior parte dos estudos disponíveis na literatura correlaciona carga viral elevada após o transplante, e mais especificamente nas primeiras duas semanas após o mesmo, com pior evolução da hepatite C recorrente. Nos pacientes em

questão, não foi quantificada a carga viral nas primeiras semanas após o TH. Uma associação entre carga viral acima de um milhão de equivalentes por mililitro no momento do transplante e uma redução significativa da sobrevida foi observada pelo *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) (39).

6.5- Tratamento antiviral

O fato de apenas 13 pacientes da amostra ter recebido algum tipo de tratamento antiviral no período pré-transplante ocorreu devido ao diagnóstico da hepatite C crônica, na maioria dos pacientes estudados, ter se dado em uma fase já descompensada da cirrose hepática (classificação de Child-Pugh B ou C), o que representa contra-indicação absoluta ou relativa (esta última nos casos classificados como Child B) ao tratamento antiviral (no caso, ao uso do interferon-alfa).

Quando se recorre à literatura, os dados são conflitantes com relação à influência do tratamento antiviral com interferon pré-transplante na evolução da hepatite C crônica no enxerto (18, 76, 78). É de se esperar que o tratamento antiviral, ao reduzir ou negativar a carga viral do HCV, favoreça uma melhor evolução pós-operatória, inclusive com melhor sobrevida. Neste estudo, isso não foi observado, já que a maior parte dos pacientes tratados no pré-TH (61,5%) evoluiu com recorrência histológica do HCV no enxerto. Assim, o tratamento antiviral antes do TH, aqui, não se correlaciona com melhor evolução da hepatite C após o mesmo, o que contraria alguns estudos (75, 78, 90). Há que se considerar, entretanto, a influência da associação de outras variáveis nesta evolução, e o pequeno tamanho da amostra.

6.6- Características relacionadas ao ato cirúrgico

6.6.1- Época do transplante hepático

Dados de estudos publicados sugerem a influência do ano em que os pacientes foram transplantados na evolução da hepatite C recorrente após o TH. Berenguer *et al.* mostraram que este é um fator preditivo significativo do prazo de tempo necessário para o desenvolvimento de cirrose hepática, sendo associado à taxa de progressão da fibrose hepática (22, 69). Mostraram também uma menor sobrevida dos pacientes infectados pelo HCV após o TH, quando este se deu em anos mais recentes (22, 69). No presente estudo, considerando-se que os grupos são heterogêneos em termos de número de pacientes, e também considerando-se o pequeno número de casos, especialmente nos primeiros anos do estudo, torna-se difícil compará-los em relação à variável em questão. A análise fica, portanto, prejudicada, devendo-se considerar a influência de outras variáveis em conjunto, como, por exemplo, a idade do doador, que não pôde ser analisada no presente estudo. Já era de se esperar que o grupo de pacientes transplantados em 2003 fosse responsável pelo maior número de recorrências do HCV no enxerto, por se tratar do grupo mais numeroso. Entretanto, quando se analisam as proporções de recorrência nos diferentes grupos, observa-se que tal proporção no grupo transplantado em 2003 (54,5%) é semelhante àquela observada no grupo transplantado em 2000 (55,6%), e não se observa uma tendência crescente no número de recorrências com o passar dos anos no presente estudo, contrariando o que sugere a literatura (69).

6.6.2- Tempo de isquemia fria e quente

Baron *et al.* descreveram a associação entre tempo de isquemia quente prolongado e recorrência mais grave da hepatite C após o TH (79). Diante disto, buscou-se, no presente, estudo investigar a relação entre tempo de isquemia quente e hepatite C recorrente pós-TH. Observa-se uma certa tendência, quando se analisam todas as recorrências (precoce e tardias) do HCV nos grupos (item 5.8.6), a uma incidência progressivamente maior das mesmas quanto maior foi o tempo de isquemia quente no peroperatório. Tal observação é condizente com o que sugere a literatura a esse respeito (79), mas aqui, mais uma vez, o número limitado de pacientes dificulta a análise.

A mesma análise realizada acima, para a variável “tempo de isquemia quente”, pode ser realizada para o tempo de isquemia fria. Não parece existir, portanto, um padrão de maior ou menor tendência à recorrência do HCV em relação ao tempo de isquemia fria peroperatório. Quando se analisam os índices de recorrência do HCV no enxerto nos primeiros 12 meses após o TH, parece existir uma tendência decrescente dos mesmos quanto mais se prolonga o período de isquemia fria, mas novamente o pequeno tamanho da amostra limita as observações.

6.6.3- Uso de hemoderivados

O racional de se buscar uma associação entre o uso de hemoderivados durante o TH e um maior risco de recorrência da hepatite C no enxerto diz respeito ao estresse cirúrgico observado, ou seja, situações de maior estresse cirúrgico são aquelas que, potencialmente, requerem maior número de transfusões de hemoderivados, o que, em última instância, poderia estar associado a um maior risco de recorrência da hepatite C no enxerto. Não há dados na literatura relativos à ocorrência ou não dessas associações, mas buscou-se avaliá-las neste estudo.

Em relação ao uso de hemoderivados durante o TH, diante dos dados e da análise estatística apresentados na seção *Resultados*, transfusão de concentrado de hemácias durante o TH não se mostrou associada a maiores índices de rejeição aguda e de hepatite C recorrente após o transplante.

O mesmo tipo de análise anterior pode ser feito em relação ao uso de plasma fresco congelado, de crioprecipitados e de plaquetas durante o TH.

O índice de recorrência da hepatite C no enxerto também não parece se correlacionar com o número de unidades de plaquetas transfundidas e nem mesmo com o uso do plasma fresco congelado no peroperatório, haja visto que os dois pacientes da amostra que receberam os maiores números de unidades de plaquetas durante o TH (27 e 45 unidades) não evoluíram com hepatite C recorrente no período analisado (cinco anos e três anos, respectivamente). Também não há descrição na literatura de existência ou não dessa associação.

A associação entre a transfusão de crioprecipitado no peroperatório e evolução da hepatite C após o TH requer maiores estudos observacionais.

6.7- Variáveis associadas ao pós-operatório

6.7.1- Rejeição

A rejeição, e, mais ainda, o seu tratamento, vêm sendo descritos em várias séries em associação à recorrência mais precoce e mais grave da hepatite C no enxerto, inclusive com descrição de fibrogênese acelerada em tal circunstância (38, 39, 56, 61, 62, 76). Tal tendência foi também observada no presente estudo, com maiores observações limitadas pelo pequeno tamanho da amostra.

Neste contexto, é importante ressaltar as elevadas taxas de recorrência da hepatite C nos indivíduos tratados com pulsoterapia com metilprednisolona (75%) e naqueles que evoluíram com mais de um episódio pós-operatório de rejeição (100%), incluindo-se aí o paciente que apresentou seis episódios da mesma, mas que não recebeu pulsoterapia com corticóide em nenhum dos episódios. Tais dados estão de acordo com a literatura, que demonstra maior índice de recorrência do HCV no enxerto de indivíduos que apresentam rejeição aguda no pós-TH, especialmente aqueles que recebem corticóide e/ou imunossuppressores (38, 39, 62).

6.7.2- Infecção pelo CMV

Os índices de recidiva do HCV no enxerto e de rejeição aguda entre os pacientes infectados pelo CMV (50%, para ambas as variáveis) pareceram significativos. Entretanto, quando se comparam tais dados com os índices de rejeição aguda e de recorrência do HCV encontrados entre os indivíduos transplantados que não apresentaram infecção pelo CMV, não se observa diferença. A infecção pelo CMV, no presente estudo, não pareceu, portanto, influenciar o índice de recorrência da hepatite C após o TH, ao contrário do que mostram alguns estudos, que associam a viremia pelo CMV a um maior risco de recorrência grave da infecção pelo HCV no enxerto (24, 72). Lembram-se, aqui, as limitações diagnósticas da infecção pelo CMV nesta amostra, o que limita maiores resultados e conclusões.

6.7.3- Complicações associadas à técnica cirúrgica

No presente estudo, procurou-se investigar a ocorrência de associações entre complicações pós-operatórias relacionadas ao ato cirúrgico e a evolução da hepatite C após o TH. Assim, foram pesquisadas as incidências, na amostra em análise, de trombose da artéria hepática, de estenose desta mesma artéria, de estenose das vias biliares e de fistula biliar. Tais complicações, especialmente quando requiseram correção cirúrgica, poderiam representar mais um fator de estresse ao organismo, favorecendo e/ou acelerando a recorrência da hepatite C no enxerto.

A presença de estenose biliar no pós-operatório, nesta amostra, não esteve associada a pior prognóstico, visto que nenhum dos três pacientes que a apresentaram evoluiu com hepatite C recorrente no enxerto. Um dos dois pacientes que evoluíram com fistula biliar após o TH apresentou recorrência da hepatite C crônica, que se deu de forma tardia (em 28 meses pós-TH). Mais uma vez, o pequeno número de pacientes limita uma maior discussão envolvendo tais variáveis.

Quando se analisa globalmente os pacientes reoperados após o TH, o índice de recorrência da hepatite C no enxerto entre os mesmos foi de 55,6% (cinco de nove pacientes), enquanto que este índice foi de 48,1% (13 de 27 pacientes) entre os pacientes que não foram submetidos a reoperação. Tal diferença não foi significativa, mas deve-se aqui considerar as limitações deste estudo.

O índice de rejeição aguda após o TH foi semelhante entre os indivíduos reoperados e aqueles que não necessitaram de reintervenção cirúrgica.

Faltam dados na literatura que associem complicações específicas do pós-operatório (associadas à técnica cirúrgica), e as respectivas reoperações necessárias às suas correções, a maiores índices de recorrência do HCV e/ou de rejeição aguda após o TH.

6.7.4- Imunossupressão

Quando se analisa o período pós-operatório de um TH, é de fundamental importância observar o esquema de imunossupressão utilizado. Ao longo do período de tempo do presente estudo, o protocolo de imunossupressão do Grupo de Transplante do IAG do HC-UFMG variou, à luz dos estudos realizados e divulgados internacionalmente e

da vivência do Grupo. Alguns pacientes também tiveram seu esquema imunossupressor modificado com o passar dos anos, em virtude da mesma justificativa citada acima, como também em consequência de intolerâncias a drogas ou a complicações e situações pós-operatórias. Tudo isso dificultou um pouco a análise específica das drogas e esquemas imunossupressores, mas uma análise geral pôde ser realizada.

Considerando-se que a maioria dos pacientes da amostra em estudo usou tacrolimus, droga da classe dos antagonistas da calcineurina, como imunossupressor em algum momento de sua evolução pós-operatória, era de se esperar que o índice (53,6%) de recorrência da hepatite C no enxerto fosse mais elevado nesse grupo.

Mais interessante ainda é observar que, dos dois pacientes que usaram azatioprina associada à CSA como esquema imunossupressor inicial, um apresentou hepatite C recorrente no enxerto (tardia), correspondendo ao sujeito no qual o esquema foi posteriormente substituído por tacrolimus em monoterapia. A CSA pertence à mesma classe de drogas a que pertence o tacrolimus, enquanto a azatioprina é um inibidor da síntese dos nucleotídeos. O outro indivíduo que usou azatioprina + CSA teve a azatioprina suspensa, ficando em uso apenas de CSA. Este último não apresentou recidiva histológica do HCV no enxerto, e seu período de seguimento neste estudo foi de cinco anos e sete meses, ou seja, considerável.

Diante das observações acima, fica a questão: será o grau de imunossupressão induzido pelo tacrolimus responsável por maiores índices de recorrência do HCV após o TH, quando comparado a outros imunossupressores? Mais uma vez, o tamanho reduzido da amostra deste estudo não permite a investigação dessa possibilidade, mas dados da literatura avaliando o efeito de diferentes esquemas imunossupressores na evolução da hepatite C após o TH são ainda conflitantes. O fato é que o grau de imunossupressão é um

dos principais fatores determinantes da progressão da hepatite C no enxerto, elevando os níveis de viremia, e, talvez, desencadeando um processo fibrogênico hepático direto, mediado pelo TGF- β , como foi sugerido em uma série na qual se analisou o mecanismo de ação da CSA e do tacrolimus (2). A imunossupressão inicial mais leve, por sua vez, pode não só melhorar a evolução da infecção pelo HCV após o TH, como também reduzir o número de infecções e de outras complicações associadas à imunossupressão (67). Assim foi que Papatheodoridis *et al.* observaram que a terapia imunossupressora inicial mais potente foi significativamente associada com o desenvolvimento mais freqüente de fibrose avançada ou cirrose hepática (66).

6.7.5- Elevação das aminotransferases e biópsia hepática

O principal diagnóstico diferencial da elevação de aminotransferases no pós-operatório do TH consiste na recidiva do HCV *versus* rejeição aguda do enxerto. Na amostra analisada, outros diagnósticos histológicos também foram encontrados, tais como a esteatose hepática, lesões de preservação e achados inespecíficos. Terá destaque nessa análise, entretanto, os índices de recidiva do HCV e de rejeição.

Interessante é observar que, dentre os intervalos de tempo estabelecidos para esta análise (item 5.4.5), um maior número de biópsias hepáticas foi realizado nos primeiros 30 dias após o TH ou após os primeiros 12 meses do mesmo. Tal fato poderia ser explicado, no caso do primeiro mês após o TH, pela maior instabilidade clínica dos pacientes nesse período, embasada pelo início recente de terapia imunossupressora, maior suscetibilidade a infecções (devido ao período de hospitalização e às maiores doses iniciais dos

imunossupressores) e por esse ser o período das manifestações de complicações técnicas da cirurgia, entre outros fatores. É importante lembrar que, quando se analisa o período além do primeiro ano após o TH, este é, na amostra analisada, extremamente variável, podendo ser representado por meses (no caso dos pacientes transplantados em 2003, por exemplo) ou por vários anos (como é o caso dos pacientes transplantados na década de 90). Assim, é natural e até previsível que um maior número de biópsias hepáticas tivesse sido realizado nesse longo período de observação clínica.

Quando se observam os índices de recidiva histológica do HCV no enxerto, nota-se um número relativamente crescente de diagnósticos ao longo do período de acompanhamento dos diversos pacientes após o TH. Tal tendência poderia ter sido mais nítida em uma amostra maior de pacientes, mas ficou claro na amostra em estudo que o maior número de diagnósticos de recidiva do HCV (oito casos) se deu após o primeiro ano do TH, e o menor (dois casos) ocorreu no primeiro mês após o TH. Esses achados estão de acordo com os dados disponíveis na literatura, que mostram que uma fase de hepatite aguda, caracterizada por picos de viremia acompanhados por elevação dos níveis séricos das aminotransferases, ocorre em mais de 50% dos pacientes entre dois e seis meses após o TH; já as alterações consistentes com hepatite crônica são geralmente observadas após o terceiro mês pós-transplante (42). É conhecido, ainda, que pelo menos 50% dos enxertos hepáticos de pacientes transplantados por cirrose pós-viral C evoluem com hepatite crônica ativa nos primeiros dois anos após o TH (4), e 80% deles apresentam evidências histológicas de hepatite C crônica recorrente em três anos após o TH (42). Na amostra do presente estudo, os dados não são muito diferentes do que mostra a literatura para a recorrência do HCV nos primeiros dois anos após o TH, com 44,4% dos pacientes apresentando tal diagnóstico nesse período. A discordância é maior quando se analisam os

primeiros três anos após o TH, com hepatite C recorrente diagnosticada em apenas 47,2% dos pacientes da amostra em estudo, contra os 80% estimados na literatura. Certamente, o pequeno número de pacientes analisados e o período relativamente curto de seguimento de uma grande parcela desses pacientes limitam os resultados. Além disso, a análise se torna também prejudicada pela ausência de biópsias anuais protocolares no período do estudo. Isso significa que o período em que se deu o diagnóstico da hepatite C recorrente não representa necessariamente o período em que ocorreu a recorrência. Esta poderia ter se dado anteriormente e não ter sido diagnosticada mais precocemente pelo fato de o paciente não ter sido submetido a biópsia hepática previamente. Dentro deste contexto, não se pode afastar também a possibilidade de que alguns pacientes tenham apresentado recidiva, durante o período do estudo, sem que esta tenha sido diagnosticada até o término da coleta dos dados.

Quando se analisa a gravidade da recorrência da hepatite C no enxerto, baseada na classificação pelo *score* Metavir dos achados histopatológicos da mesma, nota-se que os pacientes deste estudo não apresentaram, em sua maioria, um perfil “agressivo” de recidiva da hepatite C, a despeito de todas as limitações ao diagnóstico precoce da mesma. A associação de tal perfil com as variáveis estudadas requer estudos com maior número de pacientes.

O presente estudo, assim como muitos outros disponíveis na literatura, deixa muitas questões a serem elucidadas. Novas pesquisas, compreendendo casuísticas maiores, devem ser encorajadas para o melhor conhecimento da evolução da hepatite C após o TH.

7. CONCLUSÕES

1. A amostra do presente estudo foi constituída, em sua maioria, por indivíduos do sexo masculino, com média de idade de 48,4 anos. Apresentavam, como principal fator de risco relacionado à contaminação pelo HCV, o passado de hemotransfusões. A presença de outros cofatores de agressão hepatocelular foi observada em 80,6% dos pacientes.
2. A recorrência da hepatite C no enxerto ocorreu em 50% dos pacientes, que apresentaram, em sua maioria, um perfil de recidiva mais branda da hepatite C no enxerto, a despeito de todas as limitações ao diagnóstico precoce da mesma.
3. Não foi observada associação das variáveis citadas abaixo com a recorrência do HCV no enxerto:

a) Variáveis relacionadas ao pré-operatório: dados demográficos, fatores de risco para infecção pelo HCV (exceto passado de hemotransfusões, que será comentado no item 4., a seguir), e cofatores de agressão hepatocelular (exceto sobrecarga de ferro no organismo, comentado no item 3.).

b) Variáveis relacionadas ao peroperatório: tempo de isquemia fria, tempo de isquemia quente, transfusão de hemoderivados.

c) Variáveis relacionadas ao pós-operatório: rejeição celular aguda, complicações relacionadas à técnica operatória, imunossupressão.

4. Dentre os fatores de risco para a infecção pelo HCV analisados neste estudo (passado de hemotransfusões, uso de drogas ilícitas injetáveis, história de cirurgias prévias e promiscuidade sexual), foi observada associação entre a história de hemotransfusões prévias com a recorrência do HCV no enxerto. Tal dado parece, entretanto, bastante inespecífico, podendo resultar de vício de amostragem.

5. Não foi possível estudar a associação das variáveis CHC antes do TH, sobrecarga de ferro no organismo (pré-TH), genótipo do HCV, carga viral, tratamento antiviral antes do TH e infecção pós-TH pelo CMV, com a evolução da hepatite C após o TH, devido a limitações da amostra.

6. Em relação à época do TH, não se observou uma tendência a aumento do número de recorrências do HCV no enxerto de pacientes transplantados em anos mais recentes. Há que se considerar, entretanto, que diferentes períodos de

follow-up foram analisados, o que, juntamente com o pequeno tamanho da amostra, limita conclusões a esse respeito.

7. Dada a inexistência de um protocolo específico de realização de biópsias hepáticas periódicas após o TH, tornou-se impossível estabelecer uma relação entre a elevação das aminotransferases séricas e a evolução histológica do enxerto após o TH. De qualquer maneira, observou-se no estudo um maior número de diagnósticos de hepatite C crônica recorrente após o primeiro ano do TH.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paraná R. Tratamento atual e novos rumos no tratamento da hepatite C crônica. Biblioteca de Hepatites Virais 2000:5-11.
2. Samuel D, Feray C. Recurrence of hepatitis C infection after liver transplantation. J Hepatol 1999;31 Suppl 1:217-21.
3. Papatheodoridis GV, Patch D, Dusheiko GM, Burroughs A. The outcome of hepatitis C infection after liver transplantation – is it influenced by the type of immunosuppression ? J Hepatol 1999;30:731-8.
4. Szabo G, Katz E, Bonkovsky HL. Management of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a concise review. Am J Gastroenterol 2000;95:2164-70.
5. Bisceglie AMD. Hepatitis C Seminar. Lancet 1998;351:351-5.
6. Cheney CP, Chopra S, Graham C. Hepatitis C. Infect Dis Clin North America 2000;14:633-67.

7. Di Bisciglie AM, Goodmann ZD, Ishak KG. Long-term clinical and histopathological follow up of chronic post-transfusion hepatitis. *Hepatology* 1991;14:969-74.
8. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Alexander WJ. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Countries Chronic Non-A, Non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1992;327:1899-905.
9. Alter MJ. The detection, transmission, and outcome of hepatitis C virus infection. *Infect Agents Dis* 1993;2:155-66.
10. Powell EE, Edwards-Smith J, Hay LJ. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:827-33.
11. The Scientific Challenge of Hepatitis C. Sixty International Symposium on Hepatitis C and Related Virus. *Science* 1999;285:26-30.
12. Herrine S. Controversial Issues in HCV. Gastroenterology Conference Summaries. AASLD 50th Annual Meeting; 1999 Nov 10-14; Dallas, USA.
13. Herrine SK, Brown R, Esposito S. Efficacy and safety of peginterferon alfa 2a combination therapies in patients who relapsed on Rebetron therapy. *Hepatology* 2002;36:358A.
14. Hoofnagle JH. Management of hepatitis C: current and future perspectives. *J Hepatol* 1999;31:264-8.
15. Samuel D, Feray C. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: clinical and therapeutical issues. *J Viral Hepatitis* 2000;7:87-92.

16. Brand DA, Viola D, Rampersaud P, Patrick PA, Rosenthal WS, Wolf DC. Waiting for a liver – hidden costs of the organ shortage. *Liver Transpl* 2004;10:1001-10.
17. Fong TL, Arnaout WS, Hreha GI, Rotjer S, Shackleton CR, Petrovic LM, et al. Long term outcome of transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1999; 30:245A.
18. Feray C, Caccamo L, Alexander GJM, Ducot B, Gugenheim J, Casanovas T, et al. European Collaborative Study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999;117:619-25.
19. Biggins SW, Terrault NA. Should HCV-related cirrhosis be a contraindication for retransplantation? *Liver Transpl* 2003;9:236-8.
20. Markmann JF, Gornbein J, Morkowitz JS, Levy MF, Klintmalm GB, Yersiz H, et al. A simple model to estimate survival after retransplantation of liver. *Transplantation* 1999;647:422-30.
21. Abdelmalek MF, Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Reed AI, Hemming AW, Liu C, et al. Sustained viral response to interferon and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2004;10:199-207.
22. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayón M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673-84.
23. Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, Lassman C, Holt CD, Chen P, et al. A ten year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg* 200;234:384-94.

24. Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:666-78.
25. Burroughs A. Induction immunosuppression for patients who underwent transplantation for cirrhosis caused by hepatitis C? The answer is no! *Liver Transpl* 2002;8(10):S47-49.
26. EASL Internacional Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
27. Busek SU, Babá EH, Tavares-Filho HA, Pimenta L, Salomão A, Corrêa-Oliveira R, et al. Epidemiological and virological aspects of hepatitis C and B virus infection in hemodialysis clinics in Brazil. In press 2002.
28. Carmo RA, Oliveira GC, Rocha MOC, Oliveira MS, Guimarães MDC, Busek S, et al. Hepatitis C virus among Brazilian hemophiliac patients: a clinical, epidemiological and virological study. *Braz J Med Biol Res* 2002. No prelo.
29. Djordjevic V, Stojanovic K, Stojanovic M, Stefanovic V. Prevention of nosocomial transmission of hepatitis C infection in a hemodialysis unit. A prospective study. *Int J Artif Organs* 2000;23:181-8.
30. EASL Internacional Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
31. Jadoul M, Corny C, Van Ypersele de Strihou C. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. *Kidney Int* 1998;53:1022-5.
32. Huang CC. Hepatitis C in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S236-41.

33. Vanderborght BOM, Rouzare C, Ginuino CF, Maertens G. High prevalence of hepatitis C infection among Brazilian hemodialysis patients in Rio de Janeiro: a one-year follow-up study. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1995;37:75.
34. Bjoro K, Froland SS, Yun Z, Samdal HH, Haaland T. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinaemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994;331:1607-11.
35. Gane EJ, Naoumov NV, Qian KP, Mondelli MU, Maertens G, Portmann BC, et al. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. *Gastroenterology* 1996;110:167-77.
36. Gretch DF, Bacchi CE, Corey L, Rosa CD, Lesniewski RR, Kowdley K, et al. Persistent hepatitis C virus infection after liver transplantation: clinical and virological features. *Hepatology* 1995;22:1-9.
37. Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M, Hezode C, Darthuy F, Remire J, Dhumeaux D. Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. *Hepatology* 2000;32:654-9.
38. Ghobrial RM, Farmer DG, Baquerizo A. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: outcome, effect of immunosuppression and causes of retransplantation during an 8-year single-center experience. *Ann Surg* 1999;229:824-31.
39. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, Everhart J, Zetterman R, Lake J, et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:823-30.
40. Berenguer M, Rayón JM, Prieto M. Are posttransplantation protocol liver biopsies useful in the long- term? *Liver Transpl* 2001;7:790-6.

41. Pelletier SJ, Iezzoni JC, Crabtree TD, Han YS, Sawyer RG, Pruett TL. Prediction of liver allograft fibrosis after transplantation for hepatitis C virus: persistent elevation of serum transaminase levels versus necroinflammatory activity. *Liver Transpl* 2000;6:44-53.
42. Greenson J, Svodoba-Newman SM, Merion RM, Frank TS. Histologic progression of hepatitis C in liver transplant allografts. *Am J Surg Pathol* 1996;20:731-8.
43. Gruner NH, Gerlach TJ, Jung MC, Diepolder HM, Schirren CA, Schraut WW, et al. Association of hepatitis C virus-specific CD8⁺ T cells with viral clearance in acute hepatitis C. *J Infect Dis* 2000;181:1528-36.
44. Cramp ME, Carucci P, Rossol S, Chokshi S, Maertens G, Williams R, et al. Hepatitis C virus (HCV) specific immune responses in anti-HCV positive patients without hepatitis C viraemia. *Gut* 1999;10:439-49.
45. Rosen HR, Hinrichs DJ, Gretch DR, Koziel MJ, Chou S, Houghton M, et al. Association of multispecific CD4⁺ response to hepatitis C and severity of recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology* 1999;117:926-32.
46. Crespo J, Rivero M, Mayorga M, Fabrega E, Casafont F, Gómez-Fleitas M, et al. Involvement of the Fas system in hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:562-9.
47. Fragulidis G, Cirocco R, Weppler D, Berho M, Gillian G, Markou M, et al. In situ enzymatic oligonucleotide amplification of hepatitis C virus-RNA in liver biopsy specimens (reverse transcriptase in situ polymerase chain reaction) after orthotopic liver transplantation for hepatitis C-related liver disease. *Transplantation* 1998;66:1472-6.

48. Burroughs AK. Posttransplantation prevention and treatment of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2000;6 Suppl 2:S35-S40.
49. Costes V, Durand L, Pageaux GP. Hepatitis C virus genotypes and quantification of serum hepatitis C RNA in liver transplant recipients. Relationship with histologic outcome of recurrent hepatitis C. *Am J Clin Pathol* 1999;111:252-8.
50. Vargas HE, Laskus T, Wang LF. The influence of hepatitis C virus genotypes on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4:22-7.
51. Berg T, Hopf U, Bechstein WO. Pretransplant virological markers, hepatitis C virus genotype and viremia level are not helpful in predicting individual outcome after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:225-8.
52. Rosen HR, Gretch DR, Oehlke M, Flora KD, Benner KG, Rabkin JM, et al. Timing and severity of initial hepatitis C recurrence are predictors of long-term liver allograft injury. *Transplantation* 1998;65:1178-82.
53. McCaughan GW, Zekry A. Effects of immunosuppression and organ transplantation on the natural history and immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Transpl Infect Dis* 2000;2:166-85.
54. Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD, Berg CL, Iezzoni JC, Hahn YS, et al. Hepatitis C-induced hepatic allograft injury is associated with a pre-transplantation elevated viral replication rate. *Hepatology* 2000;32:418-26.
55. Sreekumar R, Gonzalez-Koch A, Maor-Kendler Y, Batts K, Moreno-Luna L, Poterucha J, et al. Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:1125-30.

56. Shiffman ML, Vargas HE, Everson GT. Controversies in the management of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:1129-44.
57. Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Grøenberg HB, Wright TL. Hepatitis C virus and the host: an imbalance induced by immunosuppression. *Hepatology* 2000;32:433-5.
58. Di Martino V, Saurini F, Samuel D. Long-term longitudinal study of intrahepatic hepatitis C virus replication after liver transplantation. *Hepatology* 1997;26:1343-50.
59. Pessoa MG, Bzowej NH, Berenguer M, Phung Y, Kim M, Ferrell L, et al. Evolution of hepatitis C (HCV) quasispecies in patients with severe cholestatic hepatitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999;30:1513-20.
60. Testa G, Crippin JS, Netto GJ, Goldstein RM, Jennings LW, Brkic BS, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000;6:553-61.
61. Rosen HR, Shackleton CR, Higa L, Gralnek IM, Farmer DA, McDiarmid SV, et al. Use of OKT3 is associated with early and severe recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1453-7.
62. Berenguer M, Prieto M, Cordoba J, Rayon JM, Carrasco D, Olaso V, et al. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C after liver transplantation: association with treatment of rejection. *J Hepatol* 1998;28:756-63.
63. Teixeira R, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Management of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Viral Hepatitis* 2001;8:159-68.

64. Zervos XA, Weppler D, Fragulidis GP. Comparison of tacrolimus with microemulsion cyclosporine as primary immunosuppression in hepatitis C patients after liver transplantation. *Transplantation* 1998;665:1044-6.
65. Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation. A report of the United States FK506 study group. *Transplantation* 1998;66:493-9.
66. Papatheodoridis GV, Dhillon AP, Davies S, Dusheiko G, Davidson B, Rolles K, et al. Predictive factors of histological outcome in post-transplant HCV infection (abstract). *Hepatology* 1998;28 Suppl 1:260A.
67. Rolles K, Davidson B, Mistry P, Burroughs AK. Neoral versus tacrolimus monotherapy in liver transplantation: a single centre randomised prospective trial (abstract). *The International Congress on Immunosuppression*. New Jersey: Professional Post-graduate Services 1997;43.
68. Nelson DR, Soldevila-Pico C, Reed A. Anti-interleukin-2 receptor therapy in combination with mycophenolate mofetil is associated with more severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:1064-70.
69. Berenguer M, Prieto M, Aguilera V, Nicolas D, Carrasco D, Mir J, et al. Marked decrease in patient survival among HCV-infected patients ongoing liver transplantation in recent years. *J Hepatol* 2001;34 Suppl1:32.
70. Belli LS, Zavaglia C, Alberti AB, Poli F, Rondinara G, Silini E, et al. Influence of immunogenetic background on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:1345-50.
71. Hoofnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK, Lake J, Porayko M, Everhart J, et al. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1996;24:89-96.

72. Burak K, Kremers W, Batts KP, Wiesner RH, Rosen CB, Razonable R, et al. The impact of cytomegalovirus infection in patients undergoing liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:362-9.
73. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Martinez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202-10.
74. Prieto M, Berenguer M, Rayón M, Córdoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250-6.
75. Gane E, Portmann B, Naoumov N. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334:815-20.
76. Testa G, Crippin JS, Netto GJ, Goldstein RM, Jennings LW, Brkic BS, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000;6:553-61.
77. Berenguer M, Terrault NA, Piatak M, Yun A, Kim JP, Lake JR, et al. Hepatitis G virus infection in patients with hepatitis C virus infection undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 1996;111:1569-75.
78. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8 Suppl 1:S14-S18.
79. Baron PW, Sindram D, Higdon D, Howell DN, Gottfried MR, Tuttle-Newhall JE, et al. Prolonged rewarming time during allograft implantation predisposes to recurrent hepatitis C infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:407-12.

80. Tambur AR, Ortegel JW, Ben-Ari Z. Role of cytokine gene polymorphism in hepatitis C recurrence and allograft rejection among liver transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:1475-80.
81. Sheiner PA, Florman SS, Emre S. Recurrent of hepatitis C after liver transplantation is associated with increased systemic IL-10 levels. *Mediators Inflamm* 2001;10:37-41.
82. Hezode C, Duvoux C, Germanidis G. Role of hepatitis C virus in lymphoproliferative disorders after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 30:775-8.
83. Gane E. Treatment of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8 Suppl 1: S28-S37.
84. Everhart J, Wei Y, Eng H, Charlton M, Persing D, Wiesner R, et al. Recurrent and new HCV infection after liver transplantation. *Hepatology* 1999;29:1220-6.
85. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680-7.
86. Bizollon T, Trepo C. Ribavirin and interferon combination for recurrent post-transplant hepatitis C: which benefit beyond 6 months ? *J Hepatol* 2002;37:274-6.
87. Gane E. Liver transplantation in chronic hepatitis B and C: Pre- and post-transplant treatment of hepatitis C. *J Gastroenterol and Hepatol* 2000;15 Suppl 1:E187-E193.
88. Charlton M. Pre-emptive treatment of recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2002;8 Suppl 1:S50-S54.

89. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason K, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001;7:811-5.
90. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:350-5.
91. Everson G, Trotter J, Kugelmas M. Long-term outcome of patients with chronic hepatitis C and decompensated liver disease treated with the LADR protocol (Low-Accelerating-Dose Regimen). *Hepatology* 2002;26:297A.
92. Lavezzo B, Leone N, Smedlie A. Combination therapy of interferon and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 1999; 27:WP4.
93. Reddy KR, Wepler D, Zervos XA, Nery JE, Webb MG, Khan MF, et al. Recurrent HCV infection following OLTx: the role of early post OLTx interferon treatment. *Hepatology* 1996;24:295A.
94. Wright TL, Combs C, Kim M, Ferrell L, Bacchetti P, Ascher N, et al. Interferon-alpha therapy for hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:774-9.
95. Feray C, Samuel D, Gigou M, Paradis V, David MF, Lemonnier C, et al. An open trial of interferon alfa recombinant for hepatitis C after liver transplantation: antiviral effects and risk of rejection. *Hepatology* 1995;22:1084-9.

96. Dousset B, Conti F, Houssin D, Calmus Y. Acute Vanishing bile duct syndrome after interferon therapy of recurrent HCV infection in liver transplant recipients. *N Engl J Med* 1994;330:1160.
97. Gane EJ, Tibbs CJ, Ramage JK, Portmann BC, Williams R. Ribavirin therapy for hepatitis C infection following liver transplantation. *Transpl Int* 1995;8:61-4.
98. Cattral MS, Krajden M, Wanless IR, Rezig M, Cameron R, Greig PD, et al. A pilot study of ribavirin therapy for recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:1483-8.
99. Bizollon T, Ducert C, Trepo C. New approaches to the treatment of hepatitis C virus infection after liver transplantation using ribavirin. *J Hepatol* 1995;23 Suppl 2:22-5.
100. Firpi RJ, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Reed A, Hemming A, Howard R, et al. Combination of interferon alpha-2b and ribavirin in liver transplant recipients with histologic recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:1000-6.
101. Bizollon T, Admed SNS, Radenne S, Chevallier M, Chevallier P, Parvaz P, et al. Long term histologic improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplant patients with hepatitis C recurrence. *Gut* 2003;52:283-7.
102. Vargas HE, Rosati MJ, Douglas DD, Harrison ME, Mulligan DC, Moss AA, et al. Combination pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in transplant patients with recurrent hepatitis C infection: A preliminary report (abstract). *Hepatology* 2001;34:407A.

103. Raimondo ML, Burroughs AK. Single agent immunosuppression after liver transplantation. What is possible? *Drugs* 2002;62:1587-97.
104. Berenguer M, Prieto M, Palau A, Rayón JM, Carrasco D, San Juan F, et al. Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis. *Liver Transpl* 2003;9:228-35.
105. Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, Bodian CA, Miller CM, Emre S, et al. Retransplantation for late liver graft failure: Predictors of mortality. *Liver Transpl* 2000;6:174-9.
106. Russo MW, Galanko J, Beavers K, Fried MW, Shrestha R. Patient and graft survival in hepatitis C recipients after adult living donor liver transplantation in the United States. *Liver Transpl* 2004;10:340-6.
107. Shiffman ML. Living donor liver transplantations in patients with chronic hepatitis C: timing is everything. *Liver Transpl* 2003;9:1036-9.
108. Everson GT, Trotter J. Role of adult living donor liver transplantation in patients with hepatitis C. *Liver Transpl* 2003;9 Suppl 2:S64-S68.
109. Ghobrial RM. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the Model for End-Stage Liver Disease era: how should we or shouldn't we ? *Liver Transpl* 2003;9:1025-7.
110. Rosen H. Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. *Liver Transpl* 2000;6 Suppl 2:S41-S46.
111. Ghobrial RM. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8 Suppl 1:S38-S43.

112. Kremers WK, Van IM, Kim WR, Frreman RB, Harper AM, Kamath PS, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004;39:764-9.
113. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005;42 Suppl 1:S100-S107.
114. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models in liver allocation. *Liver Transpl* 2001;7:567-80.
115. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
116. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004;40:897-903.
117. Shiffman ML, Brown RB, Olthoff KM, Everson G, Miller C, Siegler M, et al. Living donor liver transplantation: summary of a conference at the National Institutes of Health. *Liver Transpl* 2002;8:174-88.
118. Forman LM, Trotter JF, Emond J. Living donor liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl* 2004;10:347-8.
119. Gaglio PJ, Malireddy S, Russo M, La Pointe-Rudow D, Emond JC, Brown RS Jr. Hepatitis C recurrence in recipients of grafts from living vs cadaveric living donors. *Hepatology* 2002;36:265A.

120. Rodriguez-Luna H, Vargas H, De Petris G, Byrne T, Moss A, Mulligan D, et al. Hepatitis C virus recurrence in living donor liver transplantation vs cadaveric liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3 Suppl 5:160A.
121. Ghobrial RM, Amersi F, Farmer DG, Chen P, Anselmo DM, Baquerizo A, et al. Rapid and severe early HCV recurrence following adult living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2002;2:163A.
122. Shiffman ML, Fisher RA, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Mills AS, et al. Histologic analysis of recurrent hepatitis C virus infection following living donor and cadaveric liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3 Suppl 5:203.
123. Trotter JF, Schiano T, Wachs M, Kim-Schluger L, Bak T, Everson G, et al. Preliminary report: hepatitis C occurs earlier and is more severe in living donor liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2001;1:316A.
124. Mincis M. Doença hepática alcoólica. In: Silva AO, D'Albuquerque LAC. *Doenças do Fígado*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p.1288-1301.
125. Reynés M, Sebagh M. La biopsie hépatique au cours des transplantations hépatiques. In: Reynés M. *La biopsie hépatique en pathologie non tumorale du foie - Groupe Metavir*. 1er édition. Paris: Elsevier; 2000. p.159-178.
126. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997;25:658-63.
127. IBGE, Resultados da Amostra do Censo Demográfico 2000 – Malha municipal digital do Brasil: situação em 2001. *Censo 2000 com divisão territorial 2001*. Rio de Janeiro: IBGE; 2004.
128. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C

patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-64.

129. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
130. Hui J, Sud A, Farrell J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology* 2003;125:1695-1704.
131. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004;126:586-97.
132. Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2005;42:41-6.
133. Lonardo A, Lombardini S, Scaglioni F, Carulli L, Ricchi M, Ganazzi D, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance: does etiology make a difference? *J Hepatol* 2005;44:190-6.
134. Cortez-Pinto H, Moura MC, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. *J Hepatol* 2005;44:197-208.
135. Huang CC. Hepatitis C in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S236-41.
136. Pol S, Zylberberg H, Fontaine H, Brechot C. Treatment of chronic hepatitis C in special groups. *J Hepatol* 1999;31:205-9.
137. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39:179-87.

138. McCaughan GW, Laskus T, Vargas HE. Hepatitis C virus quasispecies: misunderstood and mistreated? Liver Transpl 2003;9:1048-52.

ANEXO 1.

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Anexo 2.

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

RECEPTOR (PRÉ-TRANSPLANTE)

Nome: _____

Iniciais: _____

Número: _____

Sexo: ___Masc ___Fem

Idade no momento do transplante: _____

1. Fatores de risco para infecção pelo HCV:

- Hemotransfusão: ___ (sim) ___(não)

Nº: _____ Ano(s): _____

- Uso de drogas: ___ (sim) ___ (não) Via: _____
- Promiscuidade sexual: ___ (sim) ___ (não)
- Passado de cirurgias: ___ (sim) ___ (não)
- Outros: _____

2. Provável data da contaminação: ___/___/___

3. Co-morbidades / Características:

- Alcoolismo: ___(sim)___(não)
→Quantidade/duração: _____
- Coinfecção HIV: ___ (sim) ___ x (não)
- Coinfecção HBV: ___ (sim) ___ (não)
- Obesidade: ___ (sim) ___(não)
- IMC no momento do TX: _____
- Diabetes Mellitus: ___ (sim) ___(não)
- Insuficiência renal crônica: ___ (sim) ___(não)
- Esteatose hepática: ___ (sim) ___(não) - Grau: _____
- Carcinoma hepatocelular: ___ (sim) ___(não)
Nº e tamanho dos nódulos: _____
- Sobrecarga de ferro: ___ (sim) ___ (não)
Se sim, cinética de ferro: _____

- Tratamento prévio da hepatite C: ___ (sim) ___(não)
Drogas e duração: _____
- Genótipo HCV: _____
- Carga viral pré-transplante: _____
Data: ___/___/___

DOADOR

- Idade: _____

- Sexo: ___ Masc ___ Fem

TRANSPLANTE (PEROPERATÓRIO)

- Data: ___/___/___
 - Tempo de isquemia quente: _____
 - Tempo de isquemia fria: _____
 - Achados histológicos no fígado explantado: _____
-
-

- Hemotransusão no peroperatório:
_____ concentrados de hemácias
_____ U plasma fresco
_____ U plaquetas
_____ U crioprecipitados
- Enxerto: ___ Inteiro ___ Reduzido
- Técnica: ___ Piggy-back ___ Clássica
- Shunt porto-cava: ___(sim) ___(não)

PÓS-OPERATÓRIO

- Rejeição celular aguda: ___(sim) ___(não)
Número de episódios: _____
Datas, Banff e tratamento:
(___/___/___) _____
(___/___/___) _____
(___/___/___) _____
(___/___/___) _____
(___/___/___) _____
Número de pulsoterapias com metilprednisolona: _____
Utilização de OKT3: _____

- **Infecção por citomegalovirus:** ___sim ___não
Data: ___/___/___
- **Antigenemia positiva:** ___sim ___não
- **Hepatite:** ___sim ___não
- **Extra-hepática:** ___sim ___não
Sítio: _____
Tratamento: _____ Duração: _____
- **Recorrência:** ___(sim) ___(não) Se sim, data: ___/___/___
- **Nível das enzimas hepáticas no momento do diagnóstico da recorrência:**
FA: _____ U/L (VR: _____ U/L)
GGT: _____ U/L (VR: _____ U/L)
TGO: _____ U/L (VR: _____ U/L) → ___ vezes o VSN
TGP: _____ U/L (VR: _____ U/L) → ___ vezes o VSN
- **Achados histológicos no momento do diagnóstico da recorrência:**
___ Esteatose: grau _____
___ Colestase
___ Balonização de hepatócitos
Grau de atividade necroinflamatória: _____
Grau de fibrose: _____
- **Infecção bacteriana:** ___(sim) ___(não)
Sítio (s): _____
Tratamento: _____
- **Complicações cirúrgicas:**
Trombose de art. hepática: ___(sim) ___(não) Data: ___/___/___
Estenose de art. hepática: ___(sim) ___(não) Data: ___/___/___
Estenose biliar: ___(sim) ___(não) Data: ___/___/___
Fístula biliar: ___(sim) ___(não) Data: ___/___/___
Outras: _____

- **Reoperações (data e motivo):**

- **Imunossupressão (data de início e suspensão):** _____

- **Drogas utilizadas: (data de início e suspensão)**

Bactrim: _____

Carbonato de cálcio: _____

Anti-hipertensivos: _____

Omeprazol: _____

Insulina: _____

Outras: _____

- **Biópsias hepáticas:**

(__/__/__) _____

ALT ____ (____) **AST:** ____ (____) **FA:** ____ (____)

GGT: ____ (____)

(__/__/__) _____

_____AL
T____(____) AST:____(____) FA:____(____)
GGT:____(____)

(__/__/__)_____

_____AL
T____(____) AST:____(____) FA:____(____)
GGT:____(____)

(__/__/__)_____

_____AL
T____(____) AST:____(____) FA:____(____)
GGT:____(____)

(__/__/__)_____

_____AL
T____(____) AST:____(____) FA:____(____)
GGT:____(____)