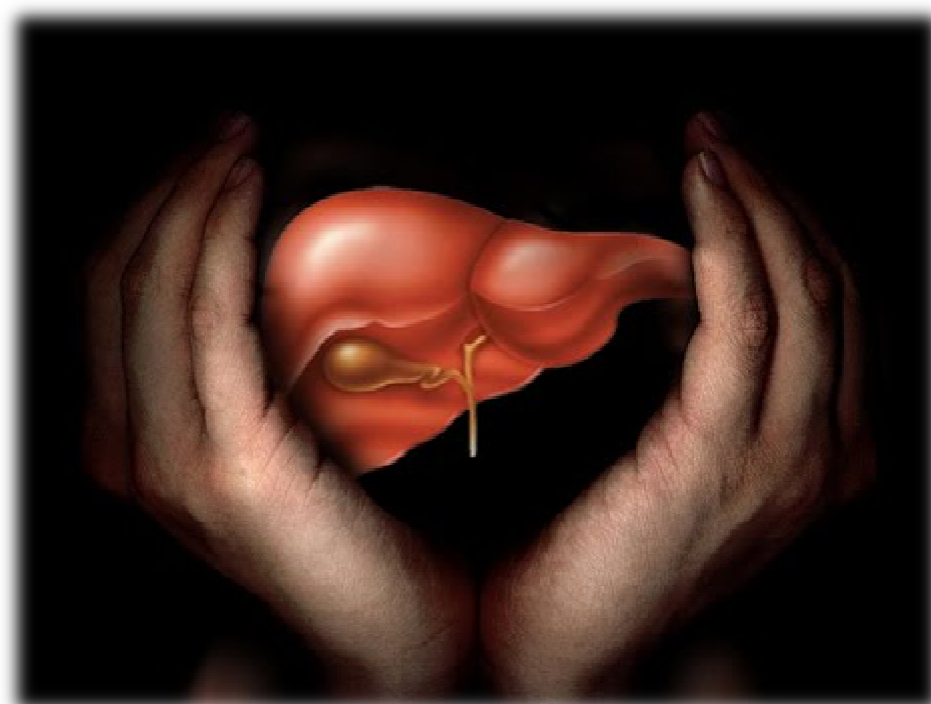


Avaliação do sucesso/insucesso da terapêutica na re- infecção pelo VHC nos transplantados hepáticos



Marta Maria da Costa Magalhães

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano profissionalizante
Ano lectivo 2010/2011
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

Orientador: Dr. José Luís Brandão

Resumo

Assunto: O vírus da hepatite C (VHC) re-infecta quase todos os doentes após o transplante hepático, o que conduz a um mau prognóstico. Hoje em dia, ainda não existe tratamento standard.

Objectivos: Avaliar a evolução do tratamento nos pacientes com re-infecção pelo VHC pós-transplante. Determinar a eficácia do tratamento. Pesquisar quais os factores que condicionam o aparecimento de uma resposta virológica sustentada (RVS).

Métodos: Análise prospectiva, recorrendo aos processos clínicos de 11 doentes com transplante hepático e recorrência do VHC, no Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António. Destes, 5 receberam uma combinação de interferão-peguilado α -2b e ribavarina, durante 48 semanas.

Resultados: Dois doentes completaram as 48 semanas e obtiveram uma resposta virológica no fim do tratamento (RFT), continuando com carga viral negativa até à data. Um doente realizou 24 semanas de tratamento, mas conseguiu atingir uma RVS. Dois não toleraram os efeitos laterais da medicação e tiveram que suspender o tratamento.

Conclusões: Através da amostra obtida e da revisão bibliográfica realizada evidencia-se que o tratamento destes doentes é influenciado por determinadas variáveis que devem ser consideradas e monitorizadas. Além disso, ainda se verificou que há alternativas terapêuticas que parecem promissoras.

Abstract

Background: Recurrence of hepatitis C virus (HCV) in transplanted liver recipients is almost universal and leads to a poor prognosis. A standard treatment is not yet available.

Aims: To evaluate the treatment in transplant liver recipients with HCV recurrence. To determine the treatment's effectiveness. To carry out further research to find out which factors may predict the appearance of a sustained virologic response (SRV).

Methods: This prospective study reviewed the medical records of 11 transplanted liver recipients with HCV recurrence from Hospital Center of Oporto-Hospital of Santo António. Five patients were treated with pegylated interferon α -2b and ribavirin for 48 weeks.

Results: Two patients completed 48 weeks of treatment, achieved an end of treatment response (EOT) and still have a negative viral load. One patient completed only 24 weeks, but he achieved a SVR. Two patients discontinued treatment due to side effects.

Conclusions: This sample and the literature review demonstrate that this kind of treatment is associated with certain variables that have to be monitored more closely. Moreover, there are new promising options to treat these patients.

Abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico	IgG: imunoglobulina G
ALT: alanina aminotransferase	IgM: imunoglobulina M
ARN VHC: ácido ribonucleico do vírus da hepatite C	IMC: índice de massa corporal
AST: aspartato aminotransferase	Leu: leucócitos
AZA: azatioprina	MELD: model for end stage liver disease
bid: bi-diário	MMF: miclofenato mofetil
BIL.D: bilirrubina directa	OKT3: orthoclone®
BIL.T: bilirrubina total	Plt: plaquetas
CHC: carcinoma hepatocelular	PRED: prednisolona
CMV: citomegalovírus	RAI: índice de actividade de rejeição
CR: creatinina	RBV: ribavarina
CTP: Child-Turcotte-Pugh	RFT: resposta virológica no fim do tratamento
CyA: ciclosporina	RVP: resposta virológica precoce
EPO: eritropoietina	RVR: resposta virológica rápida
FK: tacrolimus	RVS: reposta virológica sustentada
G-CSF: factor de estimulação das colónias de granulócitos humano	SCTR: Scientific Registry of Transplant Recipients
GGT: gamaglutamil transferase	THO: transplante hepático ortotópico
Hgb: hemoglobina	Tx: tratamento
HCF: hepatite colestática fibrosante	VHB: vírus da hepatite B
HLA: antigénios leucocitários humanos	VHC: vírus da hepatite C
HTA: hipertensão arterial	VIH: vírus da imunodeficiência humana
IAH: índice de actividade histológica	
IFNPEG: interferão-peguilado	

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 170 milhões de pessoas no mundo estão infectadas cronicamente pelo vírus da hepatite C (VHC) e 3 a 4 milhões são infectadas todos os anos ¹. Vinte por cento dos infectados irão desenvolver cirrose em 20 anos e 1 a 4% dos cirróticos irão desenvolver carcinoma hepatocelular (CHC) ². Actualmente, a patologia hepática relacionada com a infecção pelo VHC é a principal indicação para transplante hepático ortotópico (THO) nos países ocidentais ³⁻⁵. Segundo a base de dados do Scientific Registry of Transplant Recipients (SCTR), a hepatite C representa 37% dos pacientes em lista de espera e 29% dos transplantados em 2007 ⁵.

Infelizmente, a re-infecção dos receptores é quase universal, constituindo uma causa significativa de disfunção precoce do enxerto e de redução da sobrevivência do doente ^{6,7}. Durante o período anhepático, os níveis de ácido ribonucleico do VHC (ARN VHC) tipicamente diminuem para níveis baixos e, por vezes, até indetectáveis. Contudo, os níveis víricos recomeçam a subir cedo (por vezes, 12 horas após o THO), aumentando progressivamente após a primeira semana do THO e atingindo o máximo ao fim de, aproximadamente, 1 mês ⁸.

A maioria dos doentes irão desenvolver lesões de hepatite crónica e uma pequena percentagem irá desenvolver hepatite colestática fibrosante (HCF). Esta lesão é uma forma grave, que ocorre no primeiro ano após o transplante, caracterizada por icterícia e insuficiência hepática, e que progride para cirrose e morte em poucos meses ^{5,9}. A recorrência do vírus conduz a cirrose em 20 a 40% dos receptores em 5 anos, e, quando a cirrose se estabelece, o risco de descompensação hepática em 1 ano é maior do que 40% e em 3 anos maior do que 60% ⁶. Verifica-se então, que o curso da infecção pelo VHC pós-THO progride mais rapidamente e de forma mais agressiva do que nos doentes infectados pelo VHC imunocompetentes e não transplantados ^{6,10}.

Muitos factores têm sido associados a uma progressão da doença, podendo ser divididos em factores víricos, factores do dador, factores do receptor, factores do THO e outros (Figura 1). Os factores víricos englobam o genótipo, a carga viral pré e pós THO e as quasispécies. A idade, o sexo, a histocompatibilidade, o estado anti-VHC, o tipo (vivo ou falecido), a concentração hepática de ferro, a carga imunogenética e a presença de esteatose no órgão representam os factores relacionados com o dador. As variáveis possivelmente ligadas ao receptor são: a idade, a raça, o sexo, o estado imune, a gravidade da doença pré-THO e o tratamento prévio com interferão (IFN). O tempo de isquemia fria e o ano do transplante são factores relativos ao THO. Por fim, existem outros factores externos como, a co-infecção por outros vírus (CMV, VHB), o consumo de

álcool pré-THO, o tratamento da rejeição aguda (uso de bolus de corticóides e/ou de OKT3), o uso de altas doses cumulativas de corticóides e o período de tempo para ocorrer recorrência ^{5,6,11-13}.

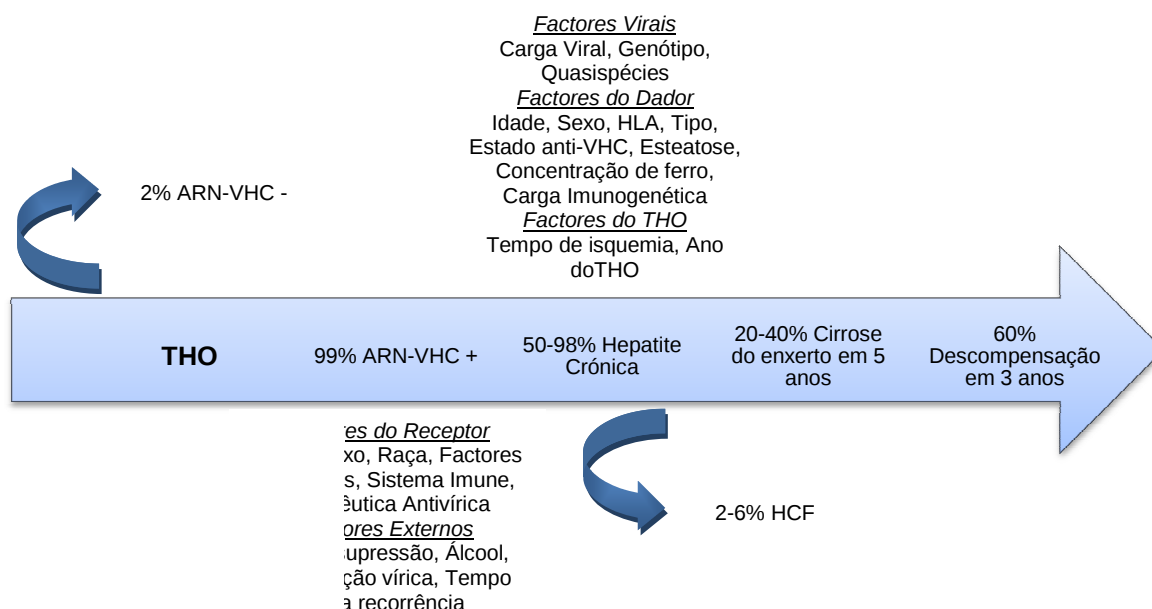


Figura 1

Actualmente, ainda existe uma grande controvérsia sobre qual é a melhor altura para instituir o tratamento – pré-transplante, pós-transplante profilático, pós-transplante precoce (preventivo) ou pós-transplante tardio (Tabela 1) ¹².

O principal objectivo da terapêutica pré-transplante é atingir um nível de ARN VHC indetectável antes da cirurgia para eliminar ou reduzir o risco de re-infecção. No entanto, o tratamento dos doentes com cirrose em lista de espera é muito difícil e pode até ser perigoso quando realizado na presença de descompensação da função hepática, de exacerbação de encefalopatia, de infecções (peritonite bacteriana espontânea), de trombocitopenia com hemorragia e de outras complicações graves ¹⁴. Logo, esta forma de terapêutica encontra-se limitada a determinados indivíduos. Segundo o International Liver Transplantation Society Consensus, o tratamento não é indicado naqueles com um valor CTP (Child-Turcotte-Pugh) >11 ou um valor de MELD (Model for End-Stage Liver Disease) >25 ⁶.

A terapêutica profilática é iniciada no momento do transplante e continuada após este ¹². Como a imunoglobulina contra a hepatite B demonstrou eficácia na prevenção da hepatite B, experimentou-se uma abordagem semelhante com imunoglobulina contra a

hepatite C. Num estudo com chimpanzés demonstrou-se que esta abordagem preveniu o desenvolvimento da infecção ¹⁵. Além disso, Féray et al. demonstraram que os indivíduos transplantados co-infectados pelo VHB e VHC que receberam imunoglobulina contra a hepatite B revelaram uma menor frequência do desenvolvimento de hepatite C. Este efeito protector da imunoglobulina B desapareceu após Março de 1990 (altura em que os indivíduos com anticorpos contra o VHC foram proibidos de dar sangue), o que sugere que o efeito benéfico da imunoglobulina B se deve à presença de anticorpos contra o VHC na imunoglobulina. Contudo, estudos posteriores com imunoglobulina contra a hepatite C em humanos ou a utilização de anticorpos monoclonais direccionados à região E2 não provaram ser eficazes ¹⁷⁻¹⁹.

Tabela 1. Estratégias de Tratamento para Receptores de Transplante Hepático Infectados pelo Vírus da Hepatite C			
Terapêutica	Timing	População Alvo	Resultados
<u>Pré-Transplante</u>	Iniciada antes do transplante com o objectivo de atingir uma carga viral indetectável antes da cirurgia	Melhores resultados em doentes com cirrose baixa a moderadamente descompensada	Previne a recorrência do VHC
<u>Profilática</u>	Iniciada durante o TH e continuada após o transplante com o objectivo de prevenir a re-infecção	Desconhecida	Não previne a infecção do novo enxerto
<u>Pós-Transplante Preventiva</u>	Iniciada precocemente no período pós-transplante (tipicamente primeiras 8 semanas) antes do aparecimento de evidências bioquímicas e histológicas de doença	Melhor tolerada por doentes com THDV e doentes com baixos resultados de MELD. Ausência de rejeição actual ou recente	Erradicação viral em proporção dos doentes tratados. Possivelmente, doença histológica mais leve, mesmo em não respondedores virológicos
<u>Pós-Transplante Tardia</u>	Iniciada só quando evidência histológica ou bioquímica da re-infecção (e tipicamente doença progressiva)	Qualquer estágio elegível; devido ao alto risco de descompensação quando ocorre cirrose, o tratamento deve ser iniciado num estágio precoce. Ausência de rejeição	Erradicação viral em proporção aos doentes tratados. Melhoria histológica na maioria dos respondedores

Abreviaturas: VHC, vírus hepatite c; TH, transplante hepático; MELD, model for end-stage liver disease; THDV, transplante hepático de dador vivo

Origem: Terrault N.A., Berenguer, M.; Treating Hepatitis C Infection in Liver Transplant Recipients; 2006; Liver Transplantation; 12:1192-1204

O uso precoce preventivo é idealmente instituído nas primeiras semanas após o transplante, enquanto a carga viral ainda não atingiu os valores máximos e ainda não há evidência de fibrose. Porém, esta terapêutica só pode ser aplicada a doentes suficientemente estáveis após o transplante e sem complicações graves ²⁰, nomeadamente, doentes re-transplantados por re-infecção por VHC rapidamente progressiva e pacientes VHC negativos que receberam o órgão de um doador VHC positivo ⁶. Indivíduos com anemia, rejeição aguda, complicações infecciosas, insuficiência renal e enfarte de miocárdio não são elegíveis ¹⁴. Shergill et al. ainda demonstraram que os doentes com transplantes de doadores vivos eram mais vezes considerados bons candidatos para a realização da terapêutica precoce, pois estes apresentavam valores de MELD e de CTP menores antes do transplante ²¹.

O tratamento precoce também foi avaliado durante os primeiros 6 meses após o transplante ²². No estudo de Zimmermann et al. com 23 doentes, 35% obtiveram uma resposta no fim do tratamento (RFT) e 19% obtiveram uma resposta virológica sustentada (RVS) ²². Uma RFT é definida como níveis indetectáveis de ARN VHC no fim do tratamento e uma RVS como níveis indetectáveis de ARN VHC após 24 semanas do fim do tratamento. A tolerância aos efeitos laterais também pareceu ser melhor do que quando a terapêutica é iniciada nas primeiras semanas após o THO. Porém, no recente estudo Phoenix, em que se começou a combinação de interferão-peguilado (IFNPEG) alfa-2a e ribavarina (RBV), 10 a 26 semanas depois do transplante, não se observou uma clara eficácia em termos da recorrência do VHC ou da sobrevivência do doente ou do enxerto ²³.

As vantagens de iniciar o tratamento após a confirmação clínica ou histológica da recorrência incluem, presença de baixas doses de imunossupressores, uma melhor performance, um risco de rejeição aguda potencialmente menor (risco menor após os primeiros 6 meses a seguir ao transplante) e redução de custos (só aqueles com doença progressiva são tratados). Contudo, quando se espera tanto tempo a carga viral pode ser mais alta, assim com o grau de fibrose presente na altura do início da terapêutica ¹⁷.

Ao longo do tempo tem sido investigada a eficácia terapêutica de diferentes regimes incluindo, monoterapia com IFN- α , monoterapia com RBV, associação de IFN e RBV, monoterapia de IFNPEG e associação de IFNPEG com RBV. A maioria dos estudos revela baixa eficácia só com o uso de IFN ²⁴⁻²⁶. Além disso, os doentes não apresentam melhoria histológica significativa. Até com o IFNPEG, as taxas de resposta virológica sustentada são baixas (12-14%) ^{27,28}. A monoterapia com a RBV também está associada a baixa eficácia sem resposta virológica ²⁴. A necessidade de reduzir as doses devido à fraca tolerabilidade está, provavelmente relacionada com esta baixa eficácia. As associações, além de serem melhor toleradas, apresentam taxas de resposta mais altas

devido ao efeito sinérgico dos fármacos ²⁹. Relativamente à associação IFN e RBV, em alguns estudos, foram encontradas taxas de RVS até 35%, mas mais de 50% tiveram que descontinuar os fármacos devido aos efeitos laterais ³⁰⁻³⁵. As melhores respostas foram verificadas com a combinação de IFNPEG com RBV, mostrando taxas de RVS até 37% ^{22,36-45}.

As recomendações actuais da International Liver Transplantation Society são: realização de biopsias hepáticas anuais até 5 anos após o transplante para determinar a progressão histológica e iniciar a terapêutica combinada com IFNPEG e RBV quando for detectada fibrose de estágio 2 ou superior ⁶. O estágio é classificado através de uma escala de 0 a 4, segundo o sistema de classificação METAVIR ou segundo o Índice de Actividade Histológica (IAH). Caso seja utilizado o IAH modificado ou Índice de Ishak, o estágio correspondente é igual ou superior a 3 (escala de 0 a 6) ⁴⁶. As vias de administração do IFNPEG e da RBV são subcutânea e oral, respectivamente.

A re-infecção pelo VHC pode levar a insuficiência hepática e, numa minoria dos casos (5-10%), ao re-transplante. Alguns estudos sugeriram que ocorriam piores resultados após o re-transplante devido a re-infecção pelo VHC do que após o re-transplante devido a outras causas ⁴. Contudo, outros estudos demonstraram que a sobrevivência após o re-transplante depende, principalmente, dos factores de mau prognóstico como: idade do dador > 40, idade do receptor ≥55, valor de bilirrubina ≥10 mg/dL, ventilação mecânica, valor de creatinina ≥2 mg/dL, depuração de creatinina <40 ml/min, curto período de tempo desde o primeiro transplante, recorrência do VHC precoce com desenvolvimento de cirrose em menos de 1 ano e estado do United Network Organ Sharing (UNOS) ^{1,6,12}. Um estudo mostrou ainda que os melhores resultados seriam alcançados com resultados MELD inferiores a 28 ⁴⁷.

Actualmente as indicações para re-transplante em doentes com infecção crónica por VHC são: insuficiência hepática não relacionada com a infecção pelo VHC e insuficiência hepática devido a fibrose progressiva secundária ao VHC. Estudos prévios mostraram que a sobrevivência após o re-transplante é excelente (sobrevivência a 2 anos > 80%) quando este é realizado em situações não urgentes e em doentes com função hepática estável. No entanto, quando este procedimento é feito em doentes com descompensação avançada, a sobrevivência a 2 anos é de 40%. Logo, esta arma terapêutica deve ser considerada antes do desenvolvimento de descompensação e do aparecimento de doença hepática de estágio final com insuficiência hepática ^{48,49}.

Os factores preditivos de RVS são muito menos claros, contrariamente aos factores preditivos da gravidade da recorrência pelo VHC, acima descritos. Há muita controvérsia neste âmbito, contudo, é possível que o efeito da terapêutica antivírica seja em parte influenciado pelos mesmos factores que determinam o curso natural da re-infecção pelo

VHC (idade do dador, qualidade do enxerto, nível do ARN VHC, genótipo viral, tipo de imunossupressão, ocorrência de rejeição, co-infecção pelo CMV) e em parte afectado por outras variáveis ⁵⁰.

Na maioria dos estudos há determinados factores que quase sempre demonstram estar significativamente ligados ao aparecimento de RVS como, a presença de uma resposta virológica precoce (RVP) - definida como uma diminuição da carga viral ≥ 2 log relativamente à avaliação inicial ou ARN VHC indetectável na 12ª semana de tratamento – baixa carga viral pré-tratamento, outro genótipo que não 1, duração do tratamento completa (geralmente, 48 semanas), tratamento com IFNPEG ao invés de IFN e a toma de 80% da dose recomendada dos dois fármacos (IFNPEG e RBV) durante mais de 80% do tempo de tratamento (regra 80/80/80) ^{2,3,36,38-44,50-55}. Além disso, alguns estudos mostraram que a RVP pode ser considerada um indicador confiável para parar o tratamento devido ao alto valor preditivo negativo que apresenta (100%) ^{40,55}.

Além das variáveis descritas há outras que apresentam opiniões divergentes, nomeadamente, a presença de uma resposta virológica rápida (RVR) - definida como ARN VHC indetectável na 4ª semana de tratamento ^{36,41,53} - uso de ciclosporina (CyA) [em vez de tacrolimus (FK)] como imunossupressor ^{50,56}, ausência de cirrose ^{38,41,42}, valores baixos de bilirrubina (BIL) ^{41,42}, uso de eritropoietina (EPO) ^{43,52}, idade do dador baixa ^{41,50}, idade pré-tratamento baixa ⁴⁴, presença de anemia ⁴³, valores baixos de gamaglutamil transferase (GGT) ³⁹, valores baixos de alanina aminotransferase (ALT) ⁵³ e recorrência precoce após o transplante (<6 meses) ⁵⁴.

Por último, há ainda um estudo que parece ter estabelecido uma relação entre os dadores submetidos a noradrenalina por paragem cardíaca antes ou durante a recolha do fígado e uma má resposta ao tratamento ⁵⁰.

Material e Métodos

Este é um estudo descritivo, prospectivo, realizado numa amostra de conveniência de uma população de doentes transplantados no Centro Hospitalar do Porto portadores de re-infecção pelo VHC. Para a avaliação do tratamento instituído recorreu-se à consulta dos processos clínicos dos doentes (formato papel e electrónico), não havendo contacto directo com os mesmos. A recolha da informação foi realizada entre 01-02-2011 e 01-05-2011, tendo sido pedida autorização ao médico do departamento de Transplantes Hepáticos e Pancreáticos responsável pelo tratamento destes doentes.

Dos 11 doentes elegíveis, 9 são do sexo masculino e 2 do feminino e as idades variaram entre 43-67 anos. Cinco dos doentes obtiveram transplantes sequenciais, tendo os dadores entre 22 e 55 anos. O genótipo 1 foi identificado em 7 doentes, sendo os restantes genótipos 3 e 4. Apenas 5 apresentaram as condições necessárias para iniciar a terapêutica.

Os fármacos instituídos foram o IFNPEG alfa-2b e a RBV, contudo as doses variaram entre 80 e 150 µg/sem e 800 e 1200 mg/dia, respectivamente. As doses foram alteradas de forma individualizada. A duração do tratamento prevista para todos os doentes foi de 48 semanas.

Sempre que necessário foram usados factores de crescimento, nomeadamente o factor de estimulação das colónias de granulócitos humano (G-CSF), para tratar a leucopenia derivada do tratamento. Não foi utilizada EPO.

O tratamento só foi aplicado após a confirmação histológica da recorrência do vírus na biopsia hepática. A inflamação (grau) e a fibrose (estádio) hepáticas foram avaliadas segundo o sistema de classificação IAH, também denominado, Índice Knodell. Nesta classificação o grau é avaliado usando 3 componentes – necrose periportal e/ou necrose confluyente, necrose intralobular e inflamação portal. O primeiro parâmetro é classificado através de uma escala de 0 (nenhuma) a 10 (necrose multilobar), o segundo por uma escala de 0 (nenhuma) e 4 (marcada – envolvimento de $>\frac{2}{3}$ dos lóbulos ou nódulos) e o último por uma escala de 0 (nenhuma) a 4 (marcada – agrupamento denso de células inflamatórias em $>\frac{2}{3}$ dos espaços porta). O conjunto destes 3 marcadores indica a quantidade de inflamação hepática (0=sem inflamação; 1-4=inflamação mínima; 5-8=inflamação ligeira; 9-12=inflamação moderada; 12-18=inflamação marcada). O estágio indica a quantidade de fibrose presente e varia entre 0 (sem fibrose) e 4 (fibrose extensa ou cirrose) ⁴⁶. Se o grau de inflamação diminuir 2 pontos ou mais a seguir ao tratamento significa que há melhoria histológica, sendo a melhoria do estágio (fibrose) definida como uma diminuição de 1 ou mais pontos após o tratamento. Os casos de rejeição aguda de enxerto são classificados através do Índice de Actividade de Rejeição (RAI), segundo o consenso de Banff, e engloba inflamação portal, dano inflamatório do ducto biliar e inflamação endotelial venosa ⁵⁷. Os resultados variam entre 3 e 9.

A resposta virológica foi determinada através dos níveis de ARN VHC e definida como níveis indetectáveis de ARN VHC no fim do tratamento. Ainda se registaram os doentes com RVR, RVP e RVS. A resposta biológica foi definida pela normalização da ALT e AST.

O agente imunossupressor mais utilizado durante o tratamento foi a CyA. Dois doentes estavam apenas com FK e um doente apenas com Sirolimus. As doses variaram de doente para doente e foram ajustadas progressivamente e de forma individual

Resultados

A tabela 2 apresenta um resumo das características e resultados de cada doente.

Doente 1

Doente do sexo feminino, 67 anos, transplantada em 03-03-1996 devido diagnóstico de CHC realizado em 03-01-1996. O transplante foi de um dador cadáver com 41 anos. Apresentava cirrose hepática alcoólica e infecção crónica por VHC (genótipo 1b). Não se verificou co-infecção por mais nenhum agente (CMV, VHB ou VIH) pós-THO, contudo identificaram-se imunoglobulinas G (IgGs) no sangue contra o CMV, demonstrando infecção passada. Nunca realizou tratamento pré-transplante contra o VHC.

Um mês após o transplante teve um episódio de rejeição leve do transplante, sendo-lhe aumentada a dose de CyA de 300 para 500 mg/bid, para além das 20 mg de prednisolona (PRED). Na fase pré-tratamento, apenas tomava CyA (100 mg/bid).

A re-infecção foi confirmada 10 anos após o transplante numa biopsia que revelou presença de um infiltrado inflamatório linfocitário, balonização citoplasmática fibrose (estádio 1) e algum grau de esteatose (Knodell 4). Foi realizada uma segunda biopsia, 3 anos depois, verificando-se fibrose acentuada e o aparecimento de pontes sem esboçarem nódulos de parênquima (estádio 3), correspondente a um Knodell 5.

A carga viral (ARN VHC) pré-transplante foi de 45,5 mEq/ml (8 125 000 UI/ml), contudo antes do início do tratamento apresentou uma carga de 155 000 UI/ml (5,19 log). O valor mais elevado que obteve de carga desde o transplante foi de 6 900 000 UI/ml (6,84 log).

Em Fevereiro de 2010, iniciou o tratamento com IFNPEG alfa-2b, 100 µg/sem e RBV, 1000 mg/dia (Figura 2). As análises pré-tratamento mostravam leucopenia (3 200/µl), trombocitopenia (73 000/µl), transaminases aumentadas (AST: 135 U/l; ALT: 182 U/l), assim como elevação da FA (143 U/l), da GGT (137 U/l) e da BIL.D (0,42 mg/dl) e a doente apresentava um índice de massa corporal (IMC) aumentado (29,9 Kg/m²).

Duas semanas depois, tinha queixas de fadiga, apresentando febre, leucopenia (1 600/µl) e trombocitopenia (39 000/µl) mais acentuadas, apesar da melhoria do perfil hepático (AST: 86 U/l; ALT: 81 U/l; FA: 115 U/l; GGT: 127 U/l). Decidiu-se reduzir a dose de IFNPEG para 50 µg/sem, mantendo a dose de RBV inalterada e dar G-CSF (300 µg/sem) para estabilizar os leucócitos. Após 3 semanas já não apresentava leucopenia (4 210/µl) e as transaminases continuavam a baixar (AST: 62 U/l; ALT: 67 U/l). Porém os

sintomas pioraram (fadiga mais acentuada, anorexia e irritabilidade) e estavam associados a trombocitopenia grave (28 000/ μ l), anemia (Hgb: 11,7 g/dl) e ao início de um processo colestático (FA: 131 U/l; GGT: 144 U/l; BIL.D: 0,63 mg/dl). Por estas razões suspendeu-se o tratamento definitivamente.

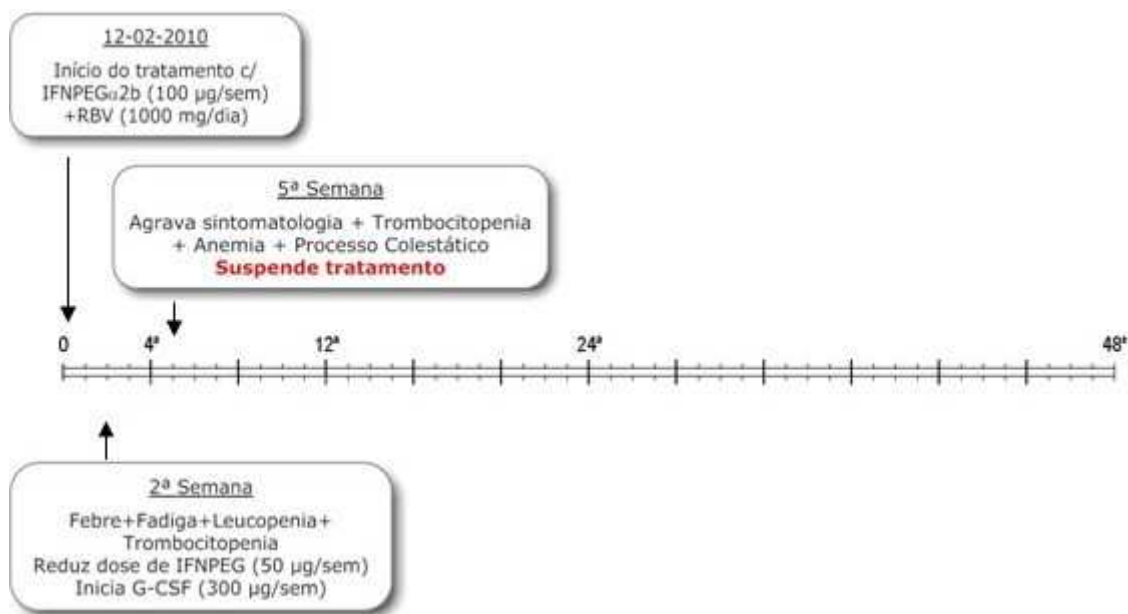


Figura 2

Relativamente à carga viral, a situação também se revelou desfavorável. A medição realizada, aproximadamente, 1 mês depois do início do tratamento foi de 10 040 000 UI/ml (6,02 log). Esta foi novamente realizada uma semana depois, tendo-se verificado uma franca resposta (87 UI/ml e 1,94 log), contudo a terapêutica já tinha sido suspensa. Neste caso não se obteve uma RVR nem uma RVP.

Apesar da suspensão, demonstraram-se dados analíticos muito desfavoráveis 10 dias depois (Leu: 1 550/ μ l; Hgb: 10,1 g/dl; Plt: 21 000/ μ l). Só passados uns dias ocorreu alguma recuperação, mantendo, contudo, uma evolução decepcionante (Leu: 2 160/ μ l; Hgb: 10,8 g/dl; Plt: 30 000/ μ l; AST: 54 U/l; ALT: 42 U/l; FA: 145 U/l; GGT: 133 U/l; BIL.D: 0,41 mg/dl).

Actualmente, apresenta-se com leucopenia (2 490/ μ l), anemia (11,5 g/dl), trombocitopenia (44 000/ μ l) e ligeira alteração do perfil hepático (AST: 72 U/l; ALT: 48 U/l; FA: 133 U/l; GGT: 64 U/l; BIL.T: 1,02 mg/dl; BIL.D: 0,46 mg/dl) e do renal (Ureia: 53 mg/dl).

Doente 2

Doente do sexo masculino, 54 anos, transplantado em 08-08-2000 por infecção crónica pelo vírus da hepatite C (genótipo 1a). O transplante foi de um dador cadáver com 40 anos. Relativamente a co-infecções, apresenta IgGs contra CMV, revelando uma infecção passada pré-transplante e é portador do VHB, genótipo 1b (só anti-HBc positivo). Não foi feito tratamento pré-transplante contra o VHC.

Apresentou um episódio de rejeição celular aguda 15 dias pós-THO, o qual foi tratado com um pulso de PRED (1000 mg) para além das 1000 mg de CyA bid. O fármaco imunossupressor realizado imediatamente antes do tratamento foi o FK (8,8 mg/bid).

Ao fim de 9 anos pós-THO foi confirmada a recorrência do vírus. A biopsia hepática descreveu presença de infiltrado inflamatório linfomononuclear, septos fibróticos e formação de pontes que esboçam nódulos de parênquima hepático - evolução cirrótica/cirrose estabelecida (estádio 4) - e lesões necroinflamatórias de interface e intralobulares focais. Este resultado é compatível com um Knodell 9.

A carga viral pré-transplante obtida em 05-2000 era inferior a 0,2 mEq/ml (35 714 UI/ml) e a carga pré-tratamento foi de 2 400 000 UI/ml (6,38 log), também correspondente ao maior valor de ARN VHC pós-transplante.

Iniciou tratamento em Fevereiro de 2010 com IFNPEG alfa-2b (80 µg/semana) e RBV (800 mg/dia) (Figura 3), apresentando previamente anemia ligeira (12,2 g/dl), trombocitopenia acentuada (56 000/µl) e alterações bioquímicas (ALT: 113 U/l; AST: 117 U/l; GGT: 85 U/l; BIL.D: 0,39 mg/dl). Após 1 mês, o doente referiu astenia geral e anorexia, verificando-se agravamento da anemia (12,0 g/dl), da trombocitopenia (44 000/µl) e aparecimento de leucopenia (3 770/µl), razão pela qual foi reduzida a dose de IFNPEG (50 µg/semana). No entanto, constatou-se ligeira melhoria no perfil hepático (AST: 94 U/l; ALT: 93 U/l; GGT: 78 U/l; BIL.D: 0,39 mg/dl) e total recuperação da função renal (CR: 1,11 mg/dl; Ureia: 48 mg/dl). A carga viral não se alterou significativamente (2 010 000 UI/ml e 6,3 log).

Passadas 2 semanas reduz-se a dose de RBV (600 mg/dia) e interrompe-se o IFNPEG por 1 semana, pois os dados analíticos continuaram a piorar [leucopenia (3 040/µl), anemia (9,8 g/dl) e trombocitopenia (33 000/µl)]. Apesar destas medidas, na semana seguinte evidenciou-se perda ponderal rápida e acentuada e astenia geral, inalteração da carga viral e, apenas ligeiras alterações no resultado das análises [leucopenia (3 250/µl), anemia grave (8,9 g/dl) e trombocitopenia (56 000/µl)], logo resolveu-se parar o tratamento definitivamente. A nível hepático apenas apresentava ligeiras alterações das transaminases (AST: 59 U/l; ALT: 58 U/l) e da BIL.D (0,32 mg/dl).

Constatou-se novamente uma ligeira alteração na carga viral nas análises subsequentes (651 000 UI/ml e 5,81 log), no entanto não foi atingida nem uma RVR nem uma RVP.

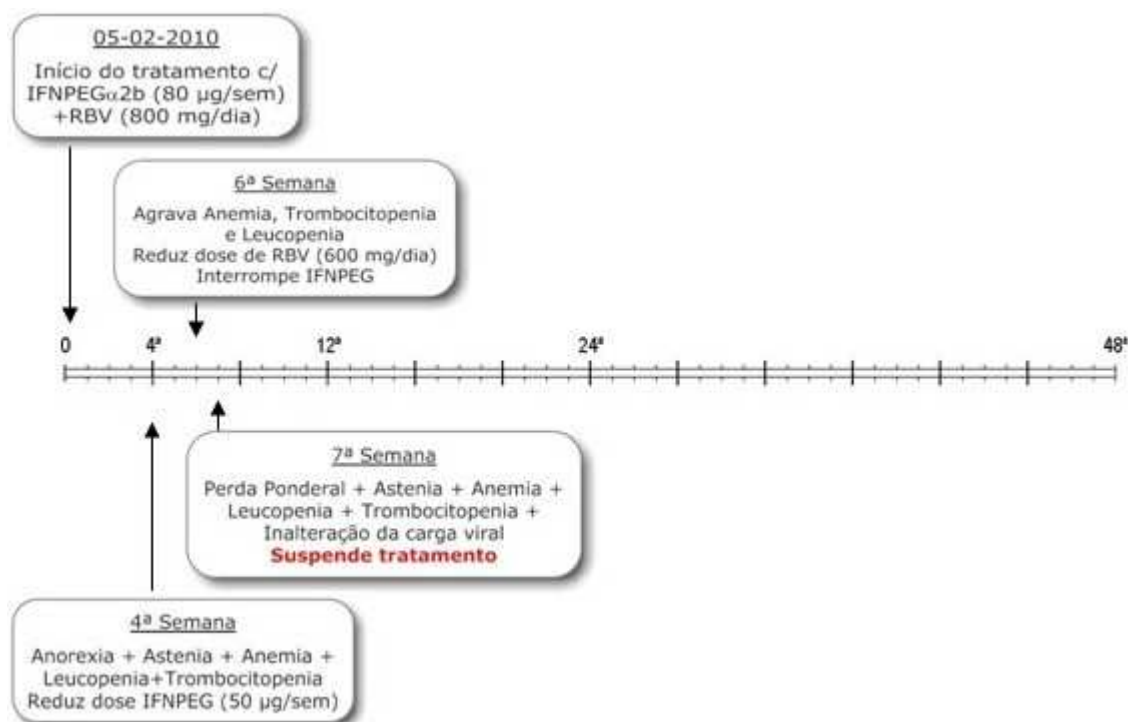


Figura 3

Actualmente, apresenta anemia (10,6 g/dl), leucopenia (3 740/µl), trombocitopenia (46 000/µl) e alteração do perfil hepático (AST: 108 U/l; ALT: 93 U/l; GGT: 101 U/l; BIL.T: 1,17 mg/dl; BIL.D: 0,79 mg/dl) e renal (CR: 1,4 mg/dl; Ureia: 67 mg/dl). A imunossupressão é feita com FK (2,5 mg/bid).

Doente 3

Doente do sexo masculino, 37 anos, que apresentava cirrose devido a infecção crónica por VHC (genótipo 1a), recebeu um transplante hepático de um dador cadáver com 22 anos dia 05-03-2008. Em 2005 revelou uma serologia compatível com recuperação de Hepatite B (Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HBe positivos e o restante negativo); e, aproximadamente, 1 mês após o THO revelou co-infecção pelo CMV (IgM positivo).

Foi sujeito a terapêutica contra o VHC antes do transplante com IFN e RBV durante 1 ano, contudo não obteve resposta.

Os fármacos imunossupressores na fase inicial foram CyA (800 mg/bid), PRED (200 mg) e AZA (100 mg). O último foi suspenso um ano pós-THO, seguido pela PRED, 8 meses depois. Como a biopsia de Abril de 2010 mostrou presença de um processo de rejeição celular aguda (RAI 3) justificou-se o aumento da dose de CyA para 225 mg. Posteriormente, trocou-se a CyA por FK. Actualmente, apenas toma 4,5 mg de FK bid.

Anteriormente à realização da biopsia acima mencionada foi documentada na biopsia do ano anterior (Junho de 2009), a presença de um infiltrado inflamatório linfomononuclear, lesões necro-inflamatórias de interface e intralobulares multifocais, corpos acidófilos e septos fibrosos sem pontes (estádio 1), consistente com um Knodell 9. Contudo, além da rejeição celular, a biopsia subsequente também revelou o aparecimento de pontes fibrosas (estádio 3).

No período pré-transplante constatou-se que a carga viral era de 49 751 UI/ml. Imediatamente antes do tratamento, este valor passou a ser 19 500 000 UI/ml (7,29 log). O valor mais alto pós-THO verificado foi 26 500 000 UI/ml (7,42 log).

O começo da terapêutica anti-vírica deu-se em Novembro de 2009 com IFNPEG alfa 2b (150 µg/sem) e RBV (1200 mg/dia) (Figura 4). Neste dia, demonstrava alteração do perfil hepático (AST: 216 U/L; ALT: 315 U/L; FA: 140 U/L; GGT: 1339 U/L; BIL.T: 2,16 mg/dl; BIL.D: 1,87 mg/dl) e ligeira trombocitopenia (121 000/µl). Como este último valor agravou (90 000/µl) e surgiu leucopenia (2 550/µl) alterou-se a dose de IFNPEG para 80 µg/sem e iniciou-se G-CSF (300 microg/3x sem), 3 semanas depois, aproximadamente.

Passadas 3 semanas, retomou a dose inicial de IFNPEG (150 µg/sem) e manteve o G-CSF (300 microg/2x sem), pois desapareceu a leucopenia. Apareceu anemia (11,4 g/dl) e houve melhoria da trombocitopenia (123 000/µl) e do perfil hepático (GGT: 506 U/L; BIL.D: 0,93 mg/dl).

Só no fim de Fevereiro de 2010 se verificou uma resposta à terapêutica (ARN VHC: <15 UI/ml e log não detectado), logo não atingiu uma RVR. Porém, confirmou-se uma RVP. Os valores analíticos revelaram a presença de leucocitose de 20 770/µl, por excesso de G-CSF (o que conduziu à sua suspensão imediata), anemia (12,4 g/dl), trombocitopenia (141 000/µl) e agravamento do perfil hepático (AST: 48U/L; ALT: 79 U/L; FA: 710 U/L; GGT: 234 U/L; BIL.D; 0,48 mg/dl).

No primeiro dia de Abril ocorreu uma disfunção do enxerto, tendo sido aumentada a dose de CyA (225 mg/bid). Também voltou a tomar o G-CSF (300 µg/sem), pois reapareceu a leucopenia (1 410/µl). Às 24 semanas de tratamento, queixava-se de alopecia e odontalgia, mas no geral encontrava-se bem.

A função renal (CR: 1,51 mg/dl e Ureia: 75 mg/dl), assim como a anemia (8,7 g/dl) e a trombocitopenia (115 000/µl) começaram a piorar em Julho, por isso a dose de RBV foi diminuída para 800 mg e manteve-se o IFNPEG; ainda referia fadiga. Todavia, após,

aproximadamente 1 mês, as análises melhoraram (anemia de 10,1 g/dl) e tornou-se a aumentar a dose de RBV para 1000 mg (o ideal seria as 1200 mg, mas o doente encontrava-se muito emagrecido).

Com a perda ponderal acentuada e a fadiga intensa, reduziu-se o IFNPEG para 120 µg/sem, no início de Setembro, e passado 1 mês, para 100 µg/sem, quando a sintomatologia o impediu de trabalhar.

O tratamento terminou em Outubro de 2010, completando as 48 semanas, estando o doente assintomático e com dados analíticos razoáveis (anemia de 9,4 g/dl e trombocitopenia de 136 000/µl).

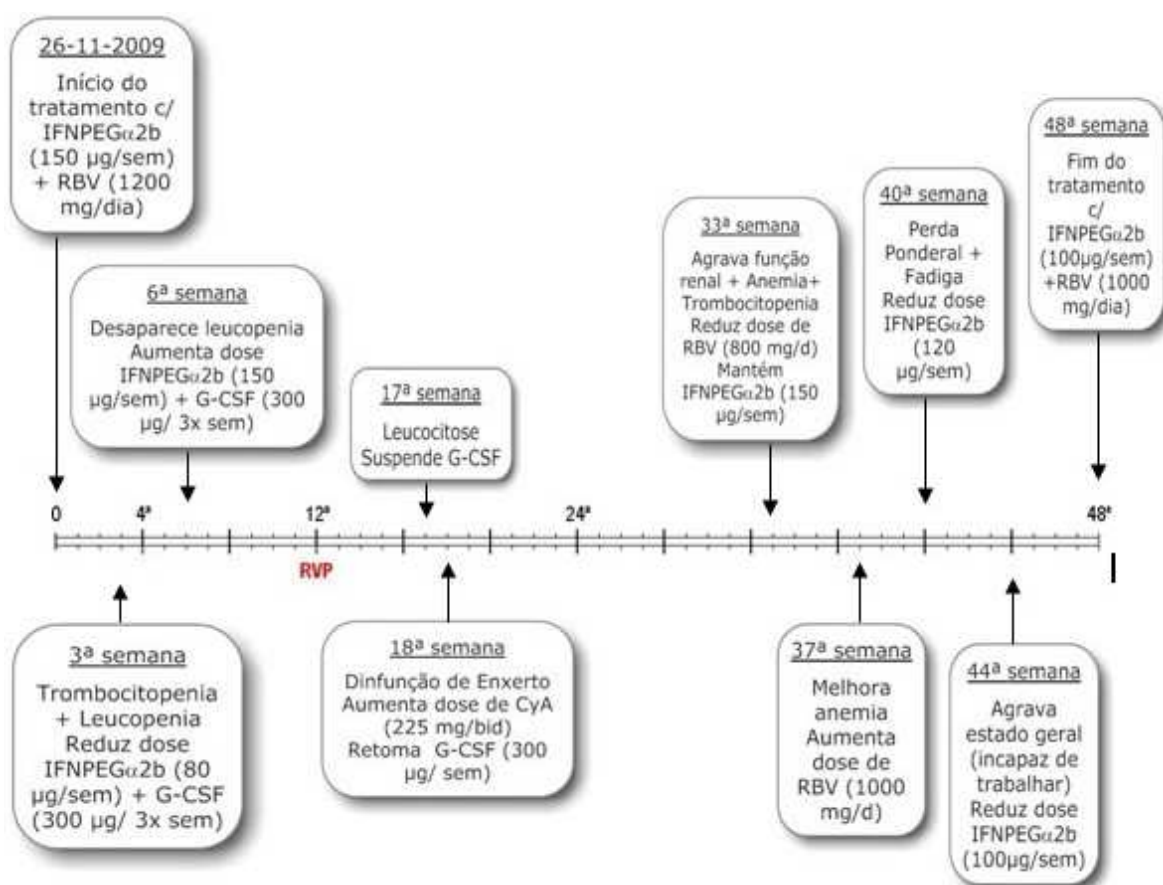


Figura 4

No follow-up de Janeiro deste ano, encontrou-se bem, com análises normalizadas e com níveis víricos ainda indetectáveis e no fim de Abril concluiu 6 meses de follow-up, obtendo uma resposta bioquímica e uma virológica. Deste modo, atingiu uma RVS.

Doente 4

Doente, sexo masculino, 56 anos, diagnosticado com cirrose alcoólica, CHC e infecção crónica por VHC (genótipo 3a). O transplante hepático realizado no dia 18-03-2006 foi sequencial (dador portador de doença paramiloidótica) e o dador tinha 31 anos. As serologias não revelaram a presença de mais nenhum agente infeccioso relevante (CMV, VHB ou VIH) pós-transplante.

Em 1997, realizou tratamento com IFN diário (5 milhões de unidades), mas não obteve resultados animadores. O ARN VHC negativou durante a terapêutica, no entanto, antes do fim desta, voltou a aumentar.

Após alguns dias do transplante, teve um episódio de rejeição celular aguda (RAI=6), revelado por biopsia. Durante esse período, recebia 400 mg de CyA bid, 100 mg de AZA e 10 mg de PRED. A AZA foi administrada durante 1 mês e a PRED durante 1 ano, aproximadamente. Actualmente, apenas se encontra com CyA (175 mg/bid).

Recentemente (3 anos e meio pós-THO), a biopsia revelou a presença de um infiltrado inflamatório linfomononuclear, formação de septos fibrosos e pontes porta-portais (estádio 3), lesões necroinflamatórias de interface focal e esteatose acentuada (Knodell 5).

O ARN VHC pré-transplante foi de 529 709 UI/ml (log 5,72). A data do último registo da carga viral anterior ao início da terapêutica mostrou valores bastante superiores (7 840 000 UI/ml e 6,89 log). O registo mais elevado da carga viral pós-THO foi de 11 100 000 UI/ml – 7,04 log.

Por razões do foro psiquiátrico (depressão) e analítico (leucopenia: 3 750/ μ l, anemia: 12,7 g/dl), o começo do tratamento foi atrasado; deste modo, só em Maio de 2010 se reuniram as condições necessárias para avançar. As doses iniciais foram de 100 μ g/sem e 1000 mg/dia de IFNPEG alfa-2b e RBV, respectivamente (Figura 5). Os dados bioquímicos pré-tratamento apenas revelaram uma ligeira anemia (12,9 g/dl) e um ligeiro aumento da AST (46 U/l), da ALT (57 U/l) e da BIL.D (0,22 mg/dl).

Ao fim de 1 mês, verificou-se um agravamento da anemia (11,7 g/dl), da leucopenia (2 990/ μ l) e do perfil hepático (AST: 250 U/l; ALT: 198 U/l; FA: 192 U/l; GGT: 174 U/l), assim como, o aparecimento de trombocitopenia ligeira (139 000/ μ l). Um dia depois, aumentou-se a dose de CyA para 200 mg/bid, porque ocorreu uma disfunção do novo enxerto.

Demonstrou-se a presença de uma resposta virológica (desde Agosto com valores <15 UI/ml), confirmando-se a presença de uma RVR e de uma RVP. Nos 3 meses seguintes o seu estado foi deteriorando gradualmente (anorexia, emagrecimento e fadiga), chegando ao ponto de ter de parar de trabalhar e o hemograma apresentou

valores preocupantes: anemia (8,5 g/dl), leucopenia (2 980/ μ l). Por estes motivos optou-se por reduzir a dose de RBV para 600 mg/dia, mantendo o resto dos fármacos. A bioquímica manteve-se normal desde Julho.

Após 3 semanas, recorreu a uma consulta de urgência devido a fadiga extrema, a qual precipitou uma queda (Hgb: 8,2 g/dl), e suspendeu-se temporariamente o tratamento por uma semana. Posteriormente, referiu melhoria do estado geral e retomou os fármacos nas mesmas doses anteriores. Ao perfazer 24 semanas de tratamento parou os fármacos, pois os efeitos laterais da medicação estavam a ser difíceis de tolerar.

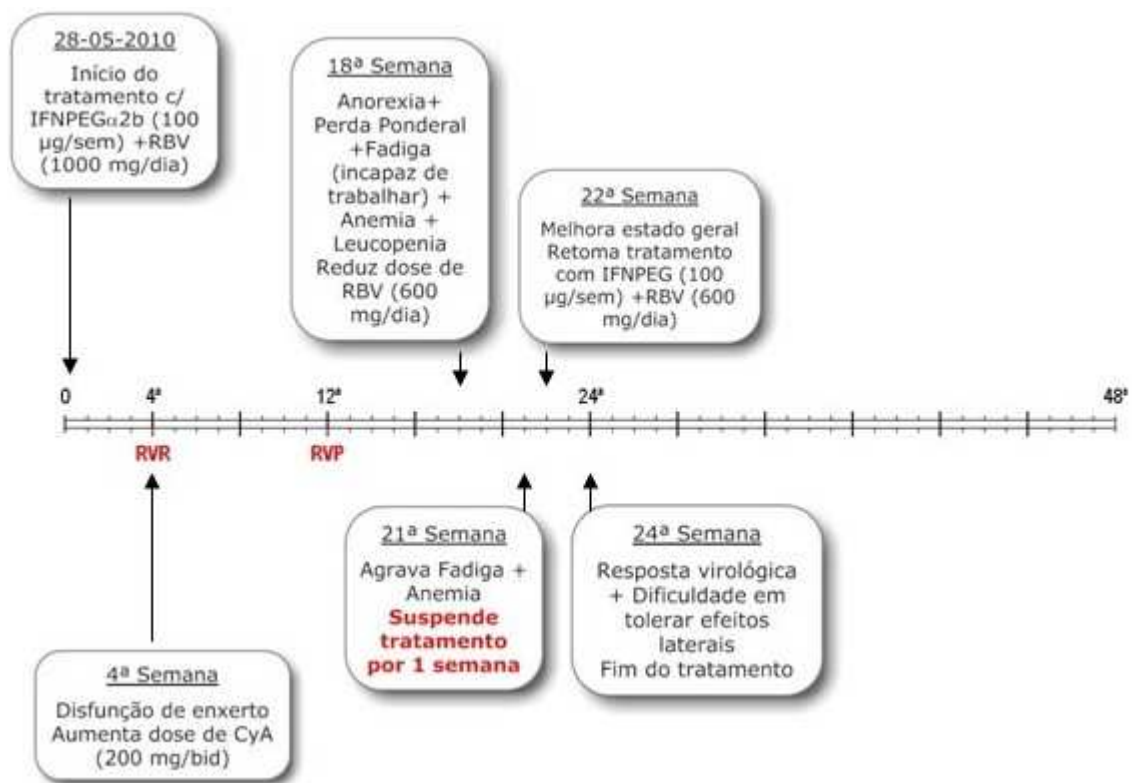


Figura 5

Actualmente, já recuperou dos efeitos laterais (fadiga, anorexia, perda ponderal), apresenta bom estado geral e as análises estão dentro dos valores normais, logo reduziu o imunossupressor CyA para 175 mg/bid.

Apesar de não ter completado as 48 semanas de tratamento, este doente demonstrou resposta virológica e resposta bioquímica ao fim de 6 meses de follow-up, o que significa que atingiu uma RVS.

Doente 5

Doente do sexo masculino, 43 anos transplantado no dia 30-03-2000 por infecção crónica pelo VHC (genótipo 3a). O THO foi de um dador cadáver com 46 anos. Encontrase co-infectado cronicamente pelo VHB (AgHBs e IgGs Anti-HBc positivos). Foi tratado previamente, desconhece-se medicação e posologia, contudo não tolerou.

A medicação inicial imunossupressora consistia em: 40 mg de PRED e 1200 mg de CyA. Suspendeu passado 1 ano e gradualmente foi reduzindo a dose da CyA. No período imediatamente anterior ao tratamento tomava 100 mg de CyA bid.

O ADN VHB positivou 2 meses pós-THO, tendo-se recorrido a imunização com imunoglobulina. Por falta de reposta, subsequentemente, usou-se Lamivudina (100 mg) e conseguiu-se negatizar o ADN. Com o novo aumento de carga viral e aparecimento de anti-HBs, aproximadamente 2 anos antes, vacinou-se novamente 2 vezes com intervalo de 7 meses. Apesar destas medidas teve que se iniciar Adefovir (10 mg em dias alternados) ao fim de 3 anos, pois a carga viral (ADN VHB) era superior a 100 000 000 UI/ml e observou-se a presença de mutantes.

O doente foi sujeito a 2 biopsias hepáticas, sendo que a primeira efectuada 8 anos pós-THO descreveu a presença de um infiltrado inflamatório de predomínio linfocitário, lesões necro-inflamatórias de interface focais e septos e ocasionais pontes fibrosas (estádio 3), compatível com re-infecção por VHC (Knodell 7). Após 1 ano, o relatório da nova biopsia foi muito semelhante, apresentando o mesmo índice Knodell.

A carga viral, 3 dias antes do THO, foi de <0,2 mEq/ml (35 714 UI/ml) e antes de iniciar o tratamento pós-transplante verificou-se subida para 1 260 000 UI/ml (6,1 log). O valor mais alto de ARN VHC conhecido obtido desde o transplante foi 6 276 010 UI/ml (6,79 log).

Antes do início do tratamento, o doente apresentava leucopenia (3 920/ μ l), trombocitopenia (129 000/ μ l), alterações da função renal (CR: 1,50 mg/dl; Ureia: 72 mg/dl) e alterações da função hepática (BIL.T: 1,42 mg/dl; BIL.D: 0,55 mg/dl). Os fármacos utilizados para o começo da terapêutica, em Fevereiro de 2010 foram os habituais: IFNPEG alfa-2b (120 μ g/sem) e RBV (1000 mg/dia) (Figura 6); e ainda se reduziu a dose de Adefovir para 10 mg em dias alternados.

Aproximadamente, 1 mês e meio depois, queixava-se de fadiga e diarreia e demonstrava leucopenia acentuada (1 480/ μ l), trombocitopenia (113 000/ μ l), anemia (12,5 g/dl), melhoria da função renal (apenas CR de 1,30 mg/dl) e ligeiro aumento da BIL.D (0,81 mg/dl). Relativamente à carga viral, registou-se uma RVR (<15 UI/ml e 1,18 log às 4 semanas), logo decidiu-se manter a dosagem e acrescentar G-CSF (300 μ g/sem) para melhorar a leucopenia. O facto de, após quase 1 mês, ter sido reduzida a

dose de RBV para 800 mg deve-se à persistência dos valores analíticos referentes à função renal (CR 1,35 mg/dl).

Em Junho continuava cansado e com anorexia, a anemia e a leucopenia agravaram-se (9,4 g/dl e 970/ μ l, respectivamente), por isso reduziu-se novamente a dose de RBV para 600 mg/dia e manteve-se o G-CSF. A CR não sofreu alterações significativas (1,31 mg/dl) e a BIL.D continuou ligeiramente alterada (0,50 mg/dl). Obteve-se uma RVP, pois às 12 semanas de tratamento apresentava um log de 1,3 (<15 UI/ml).

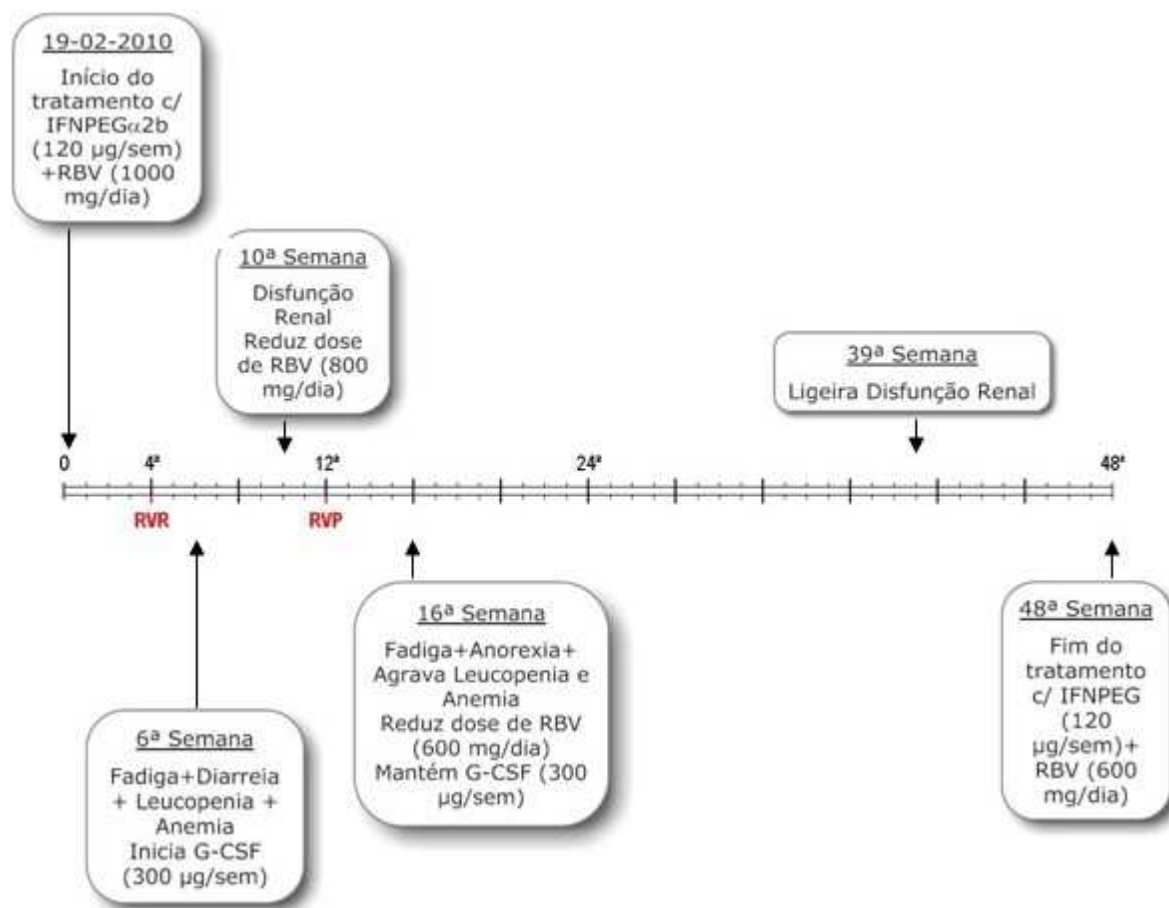


Figura 6

Como a sintomatologia não era acentuada e as análises revelaram-se aceitáveis, manteve o tratamento. Na 39ª semana de tratamento apresentou ligeira disfunção renal (CR: 1,45 mg/dl e Ureia: 52 mg/dl), mas os valores eram razoáveis, e ligeira alteração da BIL.D (0,40 mg/dl). No hemograma, verificou-se leucopenia (1 930/ μ l), anemia (8,9 g/dl) e trombocitopenia (86 000/ μ l). Como a serologia do VHB manteve-se e a carga viral baixou significativamente (43 UI/ml), adicionou-se ao adefovir em dias alternados, lamivudina 100 mg/dia.

Terminou as 48 semanas de tratamento, apresentando uma carga viral indetectável. Posteriormente, tem vindo a demonstrar melhoria da sintomatologia e

normalização do perfil hepático. Contudo, ainda apresenta leucopenia (3 300/ μ l) e trombocitopenia (126 000/ μ l).

Imediatamente abaixo encontra-se um gráfico que representa a evolução das cargas virais dos 5 doentes tratados.

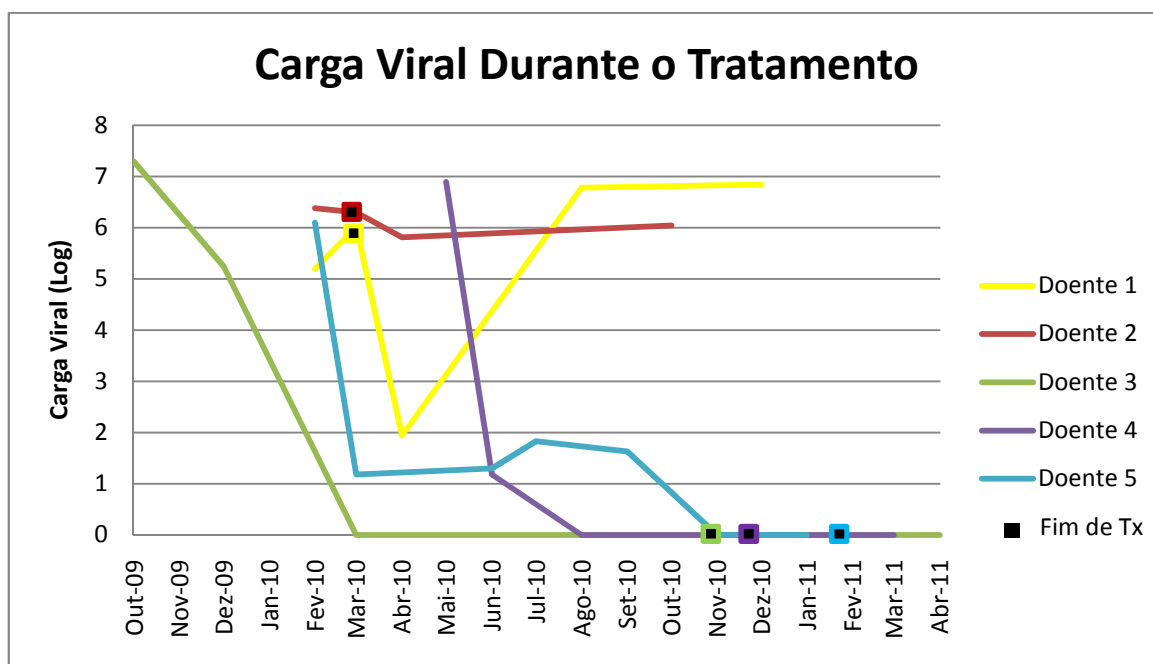


Gráfico 1

Doente 6

Doente do sexo masculino, 52 anos, transplantado em 19-08-2001 devido a infecção crónica por VHC (genótipo 1b). O transplante foi sequencial, tendo o dador 29 anos. Não se apresentava co-infectado com nenhum outro vírus, embora apresentasse esta serologia: anti-HBs e anti-HBc positivos e AgHBs negativo. Isto demonstra a recuperação de uma infecção por VHB.

Em Maio de 1997 realizou tratamento com IFN alfa-2b diário na dose de 5 milhões de unidades, por via subcutânea, durante 3 meses. Apesar de demonstrar resposta bioquímica (diminuição do valor das transaminases e da FA), não tolerou o tratamento, desenvolvendo febre e fadiga intensa. Em 10-1998 iniciou novo tratamento com a mesma medicação e por igual período de tempo, mas, tal como na situação anterior, não tolerou. Em Julho de 1999 foi instituída terapêutica com IFN na dose de 3 milhões de unidades em dias alternados (via subcutânea) mais RBV na dose de 1200 mg diária (via oral). Após 3 semanas e meia surgiu quadro de anemia grave, logo suspendeu o tratamento.

Após o THO tomou Cya (700 mg/bid) e PRED (20 mg) que foram gradualmente reduzidos até à suspensão da PRED após 1 ano. Actualmente, faz 75 mg de Cya bid.

A biopsia após 8 anos do transplante revelou re-infecção pelo VHC, identificando um infiltrado inflamatório linfomononuclear, septos fibrosoos sem pontes (estádio 1) e lesões necroinflamatórias de interface multifocal.

A carga viral pré-transplante foi de <0,20 mEq/ml (35 714 UI/ml). Após o transplante a carga mais alta atingida foi de 9 990 000 UI/ml (7 log).

Não iniciou o tratamento de imediato, pois apresentava dermatite atópica, principalmente na face (podia piorar com o IFNPEG) e o resultado da biopsia não era o indicado (fibrose 1). No entanto, apesar de, em Maio de 2010, ter sido notada alteração da bioquímica (AST: 238 U/l; ALT: 237 U/l; FA: 124 U/l; GGT: 116 U/l), no fim de Agosto revelou melhoria espontânea do perfil hepático (AST: 123 U/l; ALT: 96 U/l; FA: 113 U/l; GGT: 77 U/l) e uma carga viral alta (2 470 000 UI/ml e 6,35 log).

Doente 7

Doente sexo masculino, 51 anos com obesidade, consumo excessivo de álcool e infecção por VHC (genótipo 3a) recebeu um transplante hepático sequencial de um dador de 36 anos no dia 18-10-2003. Não se encontrava co-infectado por VHB, VIH ou CMV (apresentava IgGs contra CMV).

Em 1993 realizou tratamento com IFN alfa com 3 milhões de unidades 3 vezes por semana, durante 1 ano. Obteve resposta virológica e bioquímica, mas posteriormente, recidivou. Fez nova tentativa em 1997, desta vez com IFN e RBV, durante 6 meses, tendo apresentado resposta bioquímica parcial, contudo a alteração da carga viral não foi significativa.

Ao fim de 6 anos desenvolveu rejeição celular aguda (RAI=8), sendo ajustada a terapêutica imunossupressora, nomeadamente, a adição de PRED (50 mg) e de FK (10 mg/bid) e a conservação das 1000 mg de miclofenato mofetil (MMF) bid. Nesta altura, a CyA foi suspensa. O desmame do corticóide só terminou no fim de 2010. Actualmente, apenas está com MMF (500 mg/bid) e com FK (4 mg/bid).

Além da biopsia descrita, ainda foi submetido a mais 3. A primeira, 4 anos pós-THO, revelou re-infecção vírica através da presença de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e lesões necroinflamatórias, sem presença de septos e pontes (estádio 1) (Knodell 4). Após 2 anos a nova biopsia indicou um resultado Knodell de 8, correspondente à presença de um infiltrado linfomononuclear, lesões necroinflamatórias de interface e intralobulares multifocais, esteatose necrovesicular e fibrose com formação de septos fibrosos (estádio 1). Posteriormente á rejeição aguda, já referida, efectuou-se

outra biopsia, que descreveu a presença de um infiltrado linfocitário, lesões necro-inflamatórias focais e esteatose (Knodel 6). Não apresentava fibrose nem cirrose (estádio 1).

Ao nível do ARN VHC, encontrou-se uma carga pré-transplante de 3 463 040 UI/ml e a carga mais alta atingida no período pós-transplante foi de 3 440 000 UI/ml (6,54 log).

Devido à obesidade (IMC= 32,1Kg/m²), aos hábitos alcoólicos, e às alterações analíticas (08-10-2009: AST-85 U/L; ALT-156 U/L; FA-232 U/L; GGT-1596 U/L; BIL.D-1,56 mg/dl; CR-1,69 mg/dl; Ureia-82 mg/dl) não iniciou o tratamento. No entanto, o doente perdeu peso com dieta (09-2010: IMC=28,4 Kg/m²) e as análises têm vindo a melhorar (16-03-2011: AST-98 U/L; ALT-161 U/L; FA-197 U/L; GGT-551 U/L; BIL.D-0,37 mg/dl; CR-1,49 mg/dl; Ureia-68 mg/dl).

Doente 8

Doente, sexo masculino, 63 anos, ex-toxicodependente e com consumo abusivo de álcool recebeu transplante hepático de uma dador cadáver com 55 anos, no dia 03-11-2007 devido a infecção crónica por VHC (genótipo 4c/4d). Apresentou diagnóstico de CHC em 07-2007 e infecção passada por CMV (IgGs) e por VHB (Anti-HBs positivo; HBsAg e Anti-HBC negativos). Não realizou nenhum tratamento no período anterior ao transplante.

Iniciou imunossupressão com AZA (100 mg), PRED (200 mg) e CyA (800 mg/bid) após o transplante. A AZA foi suspensa 1 ano após o transplante e a PRED após 1 ano. Actualmente, faz apenas CyA na dose de 125 mg/bid.

A recorrência vírica ocorreu aproximadamente, passados 2 anos, tendo a biopsia indicado presença de um infiltrado inflamatório linfomononuclear discreto, de lesões necro-inflamatórias intralobulares, de septos fibrosos e pontes que esboçam nódulos de parênquima hepático (estádio 4) e de corpos acidófilos.

Antes do transplante identificou-se uma carga viral menor que 1 000 000 UI/ml e, posteriormente a carga mais alta foi de 942 000 UI/ml (5,97 log).

O facto de possuir varizes esofágicas (possível evolução cirrogénica) e de ter tido persistência de sintomas relativos a um processo colestativo, assim como, dados analíticos desfavoráveis (01-04-2011: FA-491 U/L, GGT-597 U/L, BIL.T-1,23 mg/dl e BIL.D-1,04 mg/dl) levou a que este doente não fosse indicado para realização do tratamento.

Doente 9

Doente sexo feminino, 61 anos, com infecção crónica pelo VHC (genótipo 1a) recebeu transplante hepático de um dador cadáver com 46 anos no dia 06-05-2006. Continha IgGs contra o CMV, mas Anti-HBs, Anti-HBc e AgHBs não são detectados. Não realizou nenhum tratamento previamente ao transplante para o VHC.

Iniciou a imunossupressão com 100 mg de AZA, 200 mg de PRED e 900 mg de CyA. A AZA foi suspensa após 1 mês e a PRED após ter completado 1 ano. Entretanto, constatou-se a presença de rejeição celular (RAI=3) na biopsia realizada 3 anos depois do THO. Actualmente, toma CyA na dose de 125 mg/bid. Além destes fármacos ainda usou Lamivudina (100 mg), durante 10 dias, iniciando-a no dia seguinte ao transplante e imunoglobulina. Ainda tentou vacinação com dose dupla de Engerix, com intervalo de 3 meses, mas sem eficácia.

Na biopsia já referida, também foi identificado um infiltrado inflamatório polimórfico, lesões necro-inflamatórias de interface e intralobulares discretas e septos fibrosos sem pontes (estádio 1).

A carga viral mais recente, anterior ao transplante foi de <615 UI/ml e até agora o máximo valor apresentado pós-transplante foi 281 148 UI/ml (5,45 log).

Não iniciou o tratamento, porque tinha uma carga viral moderada, a biopsia relatou um grau de fibrose insuficiente e apresentava diagnóstico de depressão por razões familiares e económicas.

Doente 10

Doente do sexo masculino de 63 anos com diabetes mellitus 2, HTA, com infecção crónica por VHC (genótipo 1b) e com consumo abusivo de álcool recebeu um transplante hepático sequencial no dia 19-01-2004. O dador tinha 31 anos. As serologias não indicaram presença de infecção por outro vírus. Não há registo de realização de outro tratamento prévio ao THO.

Iniciou terapêutica imunossupressora com CyA (100 mg/bid), PRED (20 mg/dia) e MMF (1000 mg/bid). Ao fim de 4 meses parou a PRED, estando, de momento, a tomar CyA (50 mg/bid) e MMF (750 mg/bid).

Apenas realizou uma biopsia hepática, quase 6 anos pós-THO, que revelou presença de um infiltrado inflamatório linfomononuclear, lesões necro-inflamatórias de interface focais, septos e pontes fibrosas com esboço ocasional de nódulos de

parênquima hepático (estádio 4) e esteatose discreta compatível com etiologia por VHC em evolução cirrogénica/cirrose estabelecida.

O valor de ARN VHC pré-transplante detectado foi 43 613 UI/ml (4,64 log) e a carga mais alta alcançada ocorreu pouco tempo após o THO e foi de 7 000 000 UI/ml (6,84 log).

O facto de já apresentar algum grau de cirrose e HTA não controlada impediu o início da terapêutica.

Doente 11

Doente do sexo masculino de 50 anos com obesidade, consumo abusivo de álcool e infecção crónica por VHC (genótipo 1b) foi transplantado dia 30-11-2004. O dador era sequencial e tinha 37 anos. Revelou uma infecção passada por CMV (IgGs), contudo actualmente o único vírus presente é o da hepatite C.

A imunossupressão foi feita com PRED (200 mg), CyA (800 mg/bid) e MMF (1500 mg/bid). Suspendeu a PRED ao fim de 9 meses e o MMF passados 2 anos. Devido às alterações do perfil renal trocou a CyA por Sirolimus (1 mg/dia).

Das 2 biopsias que realizou a mais recente (5 anos pós-THO), revelou a presença de um infiltrado inflamatório linfomononuclear, de lesões necro-inflamatórias de interface multifocais e intralobulares focais, de septos e pontes fibroses ocasionais (estádio 3) e de esteatose, correspondente a um Knodell 8.

Antes do transplante, apresentava um valor de carga viral de 335 494 UI/ml (5,53 log), sendo o maior valor atingido no período pós-THO de 11 024 000 UI/ml (7,04 log).

Não iniciou tratamento, pois aguardava cirurgia para correcção de hérnia umbilical (efectuada posteriormente em Novembro de 2010) e tinha excesso de peso. Actualmente, encontra-se a aguardar nova herniorrafia, pois, apesar da perda ponderal de 5 Kg, ocorreu recidiva da hérnia em Março de 2011.

Tabela 2. Resumo											
	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4	Doente 5	Doente 6	Doente 7	Doente 8	Doente 9	Doente 10	Doente 11
Idade	67	54	37	56	43	52	51	63	61	63	50
Sexo	F	M	M	M	M	M	M	M	F	M	M
Genótipo	1b	1a	1a	3a	3a	1b	3a	4c/4d	1a	1b	1b
THO	03-03-1996	08-08-2000	05-03-2008	18-03-2006	30-03-2000	19-08-2001	18-10-2003	03-11-2007	06-05-2006	19-01-2004	30-11-2004
Idade do Dador	41	40	22	31	46	29	36	55	46	31	37
Tipo THO	Cadáver	Cadáver	Cadáver	Sequencial	Cadáver	Sequencial	Sequencial	Cadáver	Cadáver	Sequencial	Sequencial
Imunossupressão Pré-Tx (ou actual para os não tratados)	CyA 100mg	FK 8,8mg	FK 4,5mg	CyA 175mg	CyA 100mg	CyA 75mg	MMF 500mg + FK 4mg	CyA 125mg	CyA 125mg	CyA 50mg + MMF 750mg	Sirolimus 1mg
Biópsia (Knodell/Estádio)	5/3	9/4	9/1	5/3	7/3	----	----	----	----	----	----
ARN VHC Pré-Tx (Log)	155 000 (5,19)	2 400 000 (6,38)	19 500 000 (7,29)	7 840 000 (6,89)	1 260 000 (6,10)	----	----	----	----	----	----
AST/ALT Pré-Tx (U/L)	135/182	113/117	216/315	46/57	25/21	----	----	----	----	----	----
BIL T. Pré-Tx (mg/dl)	0,99	0,68	2,16	0,85	1,42	----	----	----	----	----	----
Início Tx (semanas desde THO até início Tx)	12-02-2010 (725)	05-02-2010 (494)	26-11-2009 (90)	27-05-2010 (218)	19-02-2010 (514)	----	----	----	----	----	----
Dose inicial de IFNPEG (µg/sem)	100	80	150	100	120	----	----	----	----	----	----
Dose inicial de RBV (mg/d)	1000	800	1200	1000	1000	----	----	----	----	----	----
Resposta Viroológica	Não	Não	RVP e RVS	RVR, RVP e RVS	RVR e RVP	----	----	----	----	----	----
Fim Tx	Suspendeu às 5 semanas	Suspendeu às 7 semanas	48 semanas	Suspendeu às 24 semanas	48 semanas	----	----	----	----	----	----

Discussão

A re-infecção pelo VHC após transplante apresenta uma taxa de progressão mais rápida comparativamente com a infecção crónica por VHC nos não transplantados ^{6,7}. Praticamente, todos os doentes demonstram recorrência e mais de metade desenvolvem hepatite crónica ^{6,11}. Além disso, as taxas de sobrevivência após a re-transplantação (43-60%) são menores comparativamente às do primeiro transplante (80-86%) ⁴. Por estas razões e por ainda não ter sido estabelecido nenhum tratamento standard para a recorrência do VHC nos transplantados hepáticos, é importante desenvolver mais estudos sobre este tema e tentar encontrar alternativas para estes doentes.

Em Portugal, a epidemiologia do VHC não está esclarecida, mas estima-se que a prevalência, na população geral, do anticorpo contra o VHC seja de 1,4% ⁵⁸. Os dados da Direcção Geral de Saúde (DGS), referentes ao período de 2001 a 2005, mostram que 84,3% dos indivíduos infectados se encontravam na faixa etária entre os 15 e os 44 anos ⁵⁹. Este facto e o conhecimento de que, 20% dos infectados irão desenvolver cirrose em 20 anos e 1 a 4% dos cirróticos irão desenvolver CHC, levam a crer que o número de mortes atribuídas a doença hepática crónica associada ao VHC pode duplicar nos próximos 10-20 anos em Portugal ⁵⁸.

Apesar da importância deste problema na nossa população, não há registos sobre a recorrência do vírus C nos transplantados hepáticos portugueses nem estudos abordando este tema, sendo este trabalho pioneiro em Portugal.

A população deste trabalho englobou todos os doentes transplantados e re-infectados com o VHC do Centro Hospitalar do Porto e como este é o único hospital a realizar transplantes hepáticos na zona Norte, também se pode concluir que estão incluídos todos os doentes transplantados com re-infecção pelo VHC da zona Norte. No entanto, a amostra apenas inclui 11 doentes dos quais, só 5 obtiveram as condições necessárias para iniciar o tratamento. Por esta razão, estes resultados não foram apresentados em percentagem, não se podendo extrapolar para a população geral.

Dos 11 doentes, apenas 5 apresentaram as condições necessárias para se iniciar a combinação terapêutica de IFNPEG e RBV durante 48 semanas. No entanto, os doentes 1 e 2 não completaram o período estabelecido. O doente 4, apesar de só ter realizado 24 semanas de tratamento pode ser considerado como o tendo finalizado, visto que em alguns estudos os indivíduos que apresentaram genótipos 2 e 3, como é o caso, fizeram só 24 semanas de tratamento e obtiveram excelentes

resultados^{38,56,60}. Este doente corroborou esses estudos, pois obteve uma RVR e uma RVP. Ainda se pode considerar que, este atingiu uma RVS, pois ao fim de 6 meses de follow-up continuou com carga viral indetectável. Contudo, a duração do tratamento nos genótipos 2 e 3 (24 vs. 48 semanas) continua a ser uma questão polémica.

Relativamente à duração do tratamento, independentemente do genótipo, a maioria utiliza um período entre 48 a 52 semanas^{22,30,36,39-44,50,52-54}. Porém, há quem defenda períodos mais longos. Num estudo, em particular, foi avaliada a resposta dos doentes que não responderam ao fim de 48 semanas e continuaram a terapêutica por mais tempo (18 meses ou mais)⁶¹. Demonstrou-se que a resposta virológica ao fim de 12 meses foi de 37% e a RVS foi de 24,3%, ao passo que, ao fim de 18 meses a resposta virológica foi de 44% e a RVS de 35,7%. Com estes resultados, conclui-se que uma das razões para a baixa eficácia do tratamento antivírico nos transplantados com recorrência pelo VHC é a presença de uma taxa mais lenta de remoção virológica observada nestes doentes comparativamente com a população de não transplantados e que vale a pena continuar o tratamento nos não respondedores ao fim de 48 semanas.

A maioria dos estudos concorda com determinados factores como sendo preditivos de uma RVS. A obtenção de uma RVP é um dos mais importantes, de tal forma que, até pode ser considerada um indicador confiável para descontinuar o tratamento, visto apresentar alto valor preditivo negativo^{40,55}. Neste estudo, os doentes 3, 4 e 5 atingiram uma RVP e todos desenvolveram uma RFT. Os doentes 3 e 4 também obtiveram uma RVS, contudo, como o período deste estudo terminou a 1 de Maio de 2011, foi impossível saber se o doente 5 atingiu uma RVS, pois os 6 meses de follow-up deste doente só terminarão no dia 8 de Julho deste ano. Independentemente disto, o doente teve uma evolução favorável até agora, apresentando uma carga viral indetectável até às 14 semanas de follow-up.

Assim como a RVP é um factor preditivo de uma RVS também a RVR é considerada como tal, por alguns^{36,41,53}. Hanoueh et al. mostraram que todos os seus doentes (nº=33) que obtiveram uma RVR atingiram uma RVS com um valor preditivo positivo de 100% e que, daqueles que não obtiveram uma RVR, 72,7% não desenvolveram uma RVS³⁶. Porém, Samuel and colleagues realizaram um estudo em que 3 dos 28 doentes (10,7%) apresentaram valores de carga viral indetectáveis na 4ª semana e destes só 1 alcançou uma RVS. Em contraste, 20 dos 25 doentes que não obtiveram uma RVR também não alcançaram uma RVS (valor preditivo negativo de 80%)². Logo, este estudo mostra que a RVR não é um bom factor preditivo de uma RVS. Os casos do corrente trabalho também são divergentes, visto que os doentes 4 e 5 obtiveram uma RVR, tendo um deles alcançado uma RVS. O outro, provavelmente,

só não alcançou por motivos de duração do estudo. Contudo, o doente 3 não obteve uma RVR, mas atingiu uma RVS.

A carga viral antes de iniciar o tratamento também é considerada um factor importante ^{30,36,39,43,44,51,54,55}. Um estudo demonstrou que dos doentes com cargas superiores a 850 000 UI/ml (5,92 log) 72% não atingiram uma RVS ³⁹. Já noutro, o valor de carga viral considerado associado a uma RVS ($p < 0,05$) era menor do que 4 000 000 UI/ml ⁴⁴. No presente trabalho, os doentes 3, 4 e 5 também possuíam cargas sempre acima de 1 milhão UI/ml. O doente 1 foi o único com uma carga só de 155 000 UI/ml, contudo não respondeu à terapêutica.

De todos os doentes do corrente estudo verifica-se que 7 têm genótipo 1 e 1 tem genótipo 4. Dos 5 doentes que realizaram tratamento, 3 têm genótipo 1. Entre estes 3 doentes só 1 foi bem sucedido. Poder-se-ia pensar que o genótipo 1 está associado com um mau prognóstico quer relativo aos que iniciaram quer aos que não iniciaram o tratamento. A maioria da bibliografia comprova exactamente isto, ou seja, que há maior percentagem de indivíduos com genótipo que não 1 a conseguir uma RVS ^{30,36-38,50,51,55}. Firpi et al. demonstraram que ocorreu uma diferença estatisticamente significativa entre os genótipos 2/3 que atingiram uma RVS e os que não responderam ($p = 0,03$) e obtiveram resultados de erradicação do vírus de 66% nos genótipos 2/3 comparativamente com 24% nos genótipos 1 ³⁰. Jain et al. ainda distinguem entre os subtipos do genótipo 1, ou seja, reportaram melhores percentagens de RFT (64,7%) e de RVS (41,1%) com o genótipo 1b comparativamente ao genótipo 1a (RFT 44,5% e RVS 22,2%) ³⁷.

Dos factores mais frequentemente associados a uma RVS só falta mencionar a regra 80/80/80 que avalia a adesão à terapêutica ^{38,39,52}. Basicamente, o doente deve tomar 80% da dose de PEGIFN e 80% da dose de RBV durante, pelo menos, 80% do tempo previsto. O estudo de Picciotto et al confirmou que as doses e a duração da medicação são importantes ao demonstrarem que as percentagens de RVS eram superiores nos doentes que tomassem dose total de IFNPEG >1,8 mg durante 24 semanas e/ou dose total de RBV >85 g durante 24 semanas e/ou dose por Kg de peso corporal de IFNPEG >0,9 µg/semana e/ou dose por Kg de peso corporal de RBV >7 mg/dia ³⁸. Além disso, ainda repararam que se os doentes tomassem dose total de IFNPEG >1,8 mg e dose total de RBV >85 g a taxa de RVS era de 57,1%. Outro estudo que comprovou esta regra foi o de Berenguer et al., verificando que 54% dos doentes que cumpriram a regra atingiram uma RVS comparativamente com 25% dos que não cumpriram ⁵². Como é óbvio os doentes 1 e 2 deste estudo não seguiram a regra e entre os outros três, o único que cumpriu todos os parâmetros foi o doente 3. Os doentes 4 e 5 fizeram ambos menos de 80% da dose de RBV.

Embora os factores mencionados anteriormente sejam considerados os mais frequentemente associados a uma RVS, existem outros que alguns estudos também testaram e provaram, nomeadamente, valores de bilirrubina, valores de GGT e valores de ALT pré-tratamento, idade do doente pré-tratamento e idade do dador, uso ou não de EPO, presença ou não de anemia, tipo de imunossupressor e ausência ou não de cirrose.

Verifica-se que neste estudo, dos doentes tratados, 2 apresentaram valores altos de bilirrubina total, tendo sido estes que completaram as 48 semanas de tratamento e que atingiram uma RFT (um obteve uma RVS). Os restantes apresentavam valores normais, apesar de terem elevações da BIL. D. Há dois grupos de investigadores que demonstraram precisamente o contrário, ou seja, que valores baixos de bilirrubina estariam associados a uma RVS. Carrión et al., mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre a bilirrubina pré-tratamento dos que alcançaram uma RVS (0,9 mg/dl, em média) e a bilirrubina pré-tratamento dos que não atingiram uma RVS (2,9 mg/dl, em média) ⁴². Posteriormente, Berenguer et al. comprovaram que os indivíduos que apresentassem bilirrubina pré-tratamento de 1,1 mg/dl, em média, obtinham mais vezes uma RVS do que aqueles que tivessem 1,4 mg/dl, em média ($p=0,034$) ⁴¹.

Há apenas um estudo que coloca a hipótese de valores de GGT pré-tratamento baixos estarem relacionados com uma RVS. Estes investigadores exibiram uma diferença estatisticamente significativa entre o valor de GGT (172 ± 150 UI/L) nos doentes que atingiram uma RVS e o valor de GGT (324 ± 345 UI/L) nos que não atingiram uma RVS ³⁹. Os autores também verificaram que o valor de FA quase apresentou um significado estatístico, concluindo que a presença de um perfil de colestase poderá estar relacionada com uma má resposta à terapêutica. No caso presente, verifica-se que o doente 3 tinha altíssimos valores de GGT (e de FA) e obteve uma resposta sustentada, ao passo que os doentes 4 e 5 também com respostas ao tratamento (e um com RVS) apresentaram valores normais de GGT (e de FA). Os doentes 1 e 2 tinham valores altos de GGT, no entanto, não prosseguiram com o tratamento.

O doente 5 foi o único do presente trabalho a apresentar valores de AST e ALT normais. Os restantes tinham todos valores altos. O único artigo que demonstra que valores baixos de ALT pré-tratamento são preditivos de uma RVS ($p=0,028$) foi realizado, apenas em indivíduos com genótipo 1 ⁵³. Logo, estes resultados não podem ser extrapolados para a população geral.

Tanto para a idade do doente pré-tratamento como para a idade do dador só há alguns estudos publicados. No primeiro caso, demonstrou-se uma diferença

estatisticamente significativa entre doentes com RVS de 33 anos versus doentes de 45 anos ($p=0,05$)⁴⁴. Quanto à idade do dador, Cescon et al. foram os primeiros a apresentar uma maior taxa de RVS com idades inferiores a 60 anos ($p=0,002$)⁵⁰. O artigo de Berenguer et al. também considerou a idade do dador um factor relacionado com uma RVS ($p=0,03$). Quanto mais jovem o dador maior a probabilidade de obter uma resposta sustentada (46 anos versus 53 anos, em média)⁴¹. As idades dos doentes que fizeram as 48 semanas de tratamento no trabalho actual são mais jovens do que as dos restantes (37 e 43 versus 54 e 67), contudo, a idade do doente 4, que também obteve boa resposta virológica, já era mais avançada (56 anos). As idades dos dadores dos doentes 3 e 4 parecem estar em conformidade com os resultados dos artigos referidos, ou seja, tiveram dadores mais jovens (22 e 31). O doente 5 teve um dador com idade superior (46 anos) aos dos doentes 1 e 2 (41 e 40, respectivamente), que não alcançaram boas respostas, contudo todas as idades estão dentro da idade média para atingir uma RVS indicada nos estudos supracitados.

No presente trabalho não foi utilizada EPO, todavia Berenguer et al. verificaram que foi alcançada uma RVS em 53% dos doentes que usaram este fármaco comparativamente com 26% que não usaram. Ainda verificaram que não houve resposta em 74% dos doentes que não usaram EPO comparativamente com 47% dos que usaram⁵². Posteriormente, Sharma et al. corroboraram estes resultados, exibindo uma diferença estatisticamente significativa entre aqueles em que foi utilizada EPO e obtiveram uma RVS e aqueles que não obtiveram uma RVS ($p=0,04$)⁴³.

No estudo supracitado de Sharma et al. ainda foi referido outro factor associado à RVS e à EPO – presença de anemia. Os investigadores mostraram que 92% dos doentes que apresentavam anemia alcançavam uma RVS comparativamente com 59% dos que não conseguiam uma RVS⁴³. É provável que estes resultados estejam associados à terapêutica, visto a anemia ser um efeito lateral comum. Todos os doentes que realizaram tratamento no corrente estudo, apresentaram anemia, incluindo aqueles que não responderam ao tratamento.

Apenas um artigo encontrou uma relação positiva entre os indivíduos que tiveram uma recorrência precoce do VHC após o THO (<6 meses) e a resposta ao tratamento ($p=0,04$), contudo esta variável não se aplica aqui, visto todos estes doentes terem confirmado a re-infecção muitos anos depois do transplante⁵⁴.

A imunossupressão após o transplante hepático e durante o tratamento antivírico tem uma grande repercussão no desenvolvimento do VHC e na resposta deste aos fármacos. Este é, provavelmente, considerado o principal factor que acelera o curso da re-infecção pelo VHC, pois é capaz de aumentar a sua carga viral^{5,11,13}. Por esta razão, bolus com doses altas de esteróides, redução rápida de esteróides e uso

de anticorpos monoclonais anti-CD3 (OKT3) para tratar a rejeição celular aguda devem ser evitados ^{3,4,6,9,11,13,62}. Contudo, a tendência para reduzir a imunossupressão após o THO pode favorecer o desenvolvimento de rejeição crônica, que pode ser difícil de diferenciar histologicamente, da inflamação do espaço porta associada à re-infecção crônica pelo VHC ^{48,63}.

Nenhum regime imunossupressor, em particular, provou ser superior em reduzir o curso de progressão da recorrência do VHC após o THO ^{6,13,17,64}. Tem sido debatido em grande escala qual o inibidor da calcineurina usar, ciclosporina ou tacrolimus. Alguns autores demonstraram respostas virológicas semelhantes com os dois fármacos ^{36,39,41,52}. Martin et al. e Berenguer et al. concordaram em que, pelo menos no primeiro ano após o transplante, a escolha do inibidor da calcineurina não influenciava a gravidade da recorrência do VHC ^{64,66}. Ainda assim, Firpi et al. comprovaram que a CyA tem efeitos supressores na carga viral do VHC *in vitro*, enquanto o FK não ⁵⁶. Este grupo de investigadores também foi o primeiro a publicar dados sobre o efeito da CyA nos doentes re-infectados pelo VHC a receberem tratamento após o transplante. Eles verificaram que a CyA está associada a taxas mais elevadas de RVS comparativamente com o FK, porém foi usado um esquema com IFN e não com IFNPEG. Posteriormente, outros estudos relacionaram a CyA com boas respostas virológicas ⁵⁰. Quase todos os doentes do presente estudo estavam a fazer CyA antes e durante o tratamento. Os doentes 2 e 3 usavam FK antes do tratamento, mas tal como os outros iniciaram CyA imediatamente após o transplante. Esta troca aconteceu, porque os doentes não estavam a responder à CyA.

O uso de MMF também tem sido muito debatido. Wiesner et al. mostraram que a adição de MMF a uma combinação de FK e esteróides, está associada a uma melhoria da sobrevivência a longo prazo e da sobrevivência do enxerto e à redução dos episódios de rejeição celular aguda ⁶⁵. Contudo, este fármaco não demonstrou benefício histológico significativo na recorrência do VHC.

Caso ocorra toxicidade renal pelo uso dos inibidores da calcineurina, o sirolimus pode ser uma alternativa viável nos transplantados. Foi mostrado que este agente é eficaz como imunossupressor nos transplantados hepáticos ^{67,68}.

Portanto, a estratégia recomendada para os receptores re-infectados pelo VHC, é manter uma imunossupressão adequada com um inibidor da calcineurina (CyA ou FK) para minimizar os episódios de rejeição, com uma dose inicial baixa de esteróides (não evitar) e uma redução muito gradual (redução lenta dos esteróides durante 6-12 meses), evitando tratamentos de rejeição intensos (evitar bolus de esteróides ou anticorpos). O MMF deve ser sempre pensado no caso dos outros fármacos não serem eficazes ¹.

Está recomendado que seja realizada uma biopsia hepática anual nos doentes re-infectados pelo VHC após o THO devido à alta prevalência de achados histológicos anormais e à natureza progressiva da doença ⁶. Meridien et al. verificaram que no período inicial após o transplante, os parâmetros histológicos podem determinar quais os doentes predestinados a ter uma progressão fibrótica rápida ⁶⁹. A presença de fibrose na biopsia ao fim do 1º ano, está associada a uma progressão rápida, ao passo que a ausência de fibrose indica que o doente não terá ou terá pouca fibrose até ao 8º ano.

Durante as suas investigações sobre quais os factores associados a RVS após o tratamento, alguns autores chegaram à conclusão que a presença de doença avançada (estádio ≥ 3), particularmente a presença de cirrose, era um dado estatístico significativo relacionado com o fracasso da terapêutica ^{38,41,42}. Além disto, Carrión et al. introduziram uma medida no seu estudo para traduzir a resposta hemodinâmica - o gradiente de pressão venosa hepática ⁴². Estes autores defendem que este gradiente de pressão é uma medida muito precisa para determinar a gravidade da doença pelo VHC. Surpreendentemente, conseguiram obter uma boa correlação entre a resposta histológica e a resposta hemodinâmica, ou seja, o gradiente aumentou nos doentes sem resposta histológica e diminuiu ou manteve-se estável nos doentes que mostraram uma melhoria ou estabilização da fibrose na biopsia.

Os doentes do presente estudo foram avaliados, histologicamente, através do índice Knodell. Com excepção do doente 3 (estádio 1), todos apresentavam resultados Knodell com estágio 3 ou 4 antes do tratamento. Infelizmente, a duração deste trabalho não foi suficientemente longa para serem conhecidos os resultados das biopsias realizadas após a terapêutica ter sido concluída, logo não se poderá tirar qualquer tipo de relação referente à resposta histológica.

Por fim, como referido anteriormente, diversos estudos mostraram que a recorrência do VHC é acelerada por muitos factores, nomeadamente, factores relativos ao dador (idade avançada, sexo feminino, dador vivo), factores relativos ao vírus (genótipo 1, carga viral pré e pós THO alta), factores relativos ao transplante (tempo de isquemia fria prolongado, THO na última década), factores relativos ao receptor (idade avançada, raça não-caucasiana, sexo feminino, tratamento prévio com IFN) e factores externos (co-infecção por CMV ou por VHB, uso de esteróides ou de OKT3 para tratar uma rejeição celular aguda, dose diária média de esteróides alta) ^{5,6,11-13}. Estas variáveis podem ser consideradas, indirectamente, como preditivas de uma má resposta ao tratamento realizado após o transplante. Devido ao facto de estarem associadas a uma recorrência acelerada e a uma re-infecção mais grave, devem à partida, ser seleccionados os casos mais difíceis de atingirem uma RVS.

Portanto, a alteração de alguns destes factores é uma medida de prevenção pré-transplante que deve ser aplicada.

Após uma revisão da literatura, os efeitos laterais relacionados com IFNPEG e RBV mais comuns são as citopenias (anemia, leucopenia e trombocitopenia). Além destes, também podem frequentemente surgir sintomas gripais (cefaleias, fadiga, febre), distúrbios do humor (depressão) e infecções^{29,30,38-44,52-54,60,70}. Mialgias, artralgias, febre, náuseas, fadiga, anorexia, cefaleias e diarreia são sintomas e sinais que surgem maioritariamente com o IFN, sendo menos frequentes com a versão peguilada. No entanto, a supressão da medula óssea (neutropenia e trombocitopenia) é mais comum com o IFNPEG. Já a RBV provoca, principalmente, anemia hemolítica dose-dependente^{48,70}. Estes problemas, que advêm da medicação, podem conduzir à redução, ou até à suspensão, do respectivo fármaco. Para evitar estas medidas, que poderiam prejudicar a resposta virológica, tentam-se alternativas para alguns efeitos laterais, de forma a poder controlá-los. A maioria determina o valor 10 g/dl de hemoglobina como limite para prescrever a EPO e o valor de 8 ou 8,5 abaixo do qual tem que ser interrompida a RBV^{30,36,40,42,55,56,60}. Carrión et al. usaram a transfusão sanguínea quando a hemoglobina estava abaixo de 8 g/dl juntamente com a redução da dose de RBV e o aumento da dose de EPO⁴². Quando ocorre neutropenia o agente usado é o G-CSF. O limite estabelecido pela maioria para o seu uso varia entre 500 leucócitos/ μ l e 1000 leucócitos/ μ l^{22,37,42,53,55}. No entanto, se os glóbulos brancos diminuem para valores menores do que 500/ μ l, o IFNPEG tem que ser interrompido^{30,38-40,55,56,60}. Apesar destes limites analíticos, é importante realçar que o doente tem que ser avaliado como um todo, logo a interrupção da medicação pode ser feita com valores superiores ou inferiores a estes. Por fim, podem ser dados antidepressivos no caso de o doente se encontrar deprimido.

Outra razão muito importante para redução ou suspensão da medicação é o aparecimento de rejeição celular aguda. Esta pode melhorar, parando os fármacos, ou evoluir para uma ductopenia e perda do enxerto^{71,72}. Os factores que, potencialmente, influenciam o risco de rejeição aguda são: o grau de imunossupressão no início da terapêutica antivírica, as alterações do regime imunossupressor durante a terapêutica antivírica, a presença ou ausência de RBV (fármaco com características imunomoduladoras que pode afectar o risco de rejeição) e o uso de IFNPEG em vez de IFN¹². Portanto, o nível dos imunossupressores deve ser vigiado e as reduções de doses durante o tratamento antivírico devem ser evitadas.

Neste trabalho, verificou-se que todos os doentes tratados sofreram efeitos laterais e a suspensão do tratamento foi sempre devido à dificuldade de os tolerar. Todos apresentaram fadiga, anemia, leucopenia e trombocitopenia. Também surgiram

outros problemas em alguns doentes como, febre, anorexia, irritabilidade, perda ponderal, alopecia, odontalgia e diarreia. Quando a anemia se tornou grave (doente 2 - 8,9 g/dl; doente 4 - 8,2 g/dl), suspendeu-se o tratamento. O doente 1 iniciou o G-CSF quando apresentou 1 600 leucócitos/ μ l, o doente 3 quando apresentou 2 550 leucócitos/ μ l e o doente 5 quando apresentou 1 480 leucócitos/ μ l. Estes valores são muito superiores aos descritos na literatura, no entanto a decisão de se iniciar G-CSF também é feita com base no estado geral do doente. Apareceu disfunção de enxerto a 2 doentes. Ambos aumentaram a dose de CyA, o doente 3 para 225 mg e o doente para 200 mg/bid. A maioria destes problemas e medidas estão de acordo com a literatura supracitada.

Durante a discussão foram apenas referidos os 5 doentes que efectivamente realizaram tratamento, no entanto, é importante saber quais foram as razões que levaram à exclusão dos restantes. Uma das causas que levou a que os doentes 6 e 9 não realizassem tratamento foi o facto de ainda terem doença ligeira (fibrose 1). O International Liver Transplantation Society Expert Panel aconselha que o tratamento seja iniciado quando a biopsia apresenta um estágio ≥ 2 , porém não o obriga, podendo ser iniciado antes (como é o caso do doente 3) ⁶. Além disso, o doente 9 ainda apresentou depressão. Actualmente, as razões nomeadas são impeditivas para iniciar a terapêutica, o que não significa que estes indivíduos não sejam candidatos no futuro, logo devem ser seguidos de perto. O doente 7 reunia um conjunto de factores negativos (obesidade, abuso de álcool e início de um processo colestático), que talvez façam com que este indivíduo nunca seja um bom candidato à terapêutica. Os doentes 8 e 10 não iniciaram e não irão iniciar tratamento com este fígado, porque já estão em fase cirrótica. Por último, o doente 11 realizou outras cirurgias, enquanto foi aguardando por uma biopsia para avaliar a sua situação, podendo eventualmente vir a ser um candidato no futuro.

A possibilidade de re-tratamento deve ser considerada para aqueles doentes que tiveram um tratamento inicial em que: foi usado IFN, a dose e duração da terapêutica foram subóptimas, não foram usados factores de crescimento e ocorreu recidiva ⁵⁵. Bizollon et al. foram os primeiros a realizar um estudo sobre o re-tratamento com IFNPEG e RBV dos indivíduos que, anteriormente, não responderam ou recidivaram ⁷³. Eles observaram que, dos 27 doentes re-tratados, 8 atingiram uma RVS (30%) e todos estes apresentaram melhoria do estágio na biopsia. Nenhum dos doentes re-tratados revelou progressão do estágio. Roche et al. também mostraram que dos 20 doentes que foram tratados novamente, 45% atingiram uma RVS ⁵⁵.

Para finalizar, é indispensável abordar algumas novas alternativas terapêuticas, visto este tratamento ainda não ser claramente eficaz. Foi sugerido que um agonista

do receptor da trombopoietina, eltrombopag, possa ser útil para melhorar a contagem de plaquetas antes do tratamento nos doentes com hepatite C e cirrose que não foram eleitos para receberem o tratamento ⁷⁴. Logo, os agonistas do receptor da trombopoietina podem vir a ser muito usados como terapêutica adjuvante, tal como os outros factores de crescimento (EPO e G-CSF).

Um conjunto de novos fármacos têm sido estudados e alguns já têm mostrado resultados promissores. Os agentes antivíricos que actuam de forma directa são denominados Terapia Antiviral Especificamente Direccionada para o VHC (TAED-C). Os inibidores das proteinases específicas para o VHC, telaprevir (VX-950) e boceprevir (SCH503034) são os fármacos mais avançados, tendo sido estudados em combinação com o IFNPEG e a RBV nos não transplantados ¹⁴. Os estudos PROVE 1 (EUA) e 2 (Europa) apresentaram resultados semelhantes ao tratarem doentes infectados cronicamente com VHC de genótipo 1 com a combinação telaprevir, IFNPEG e RBV ^{75,76}. A taxa de RVS aumentou nestes doentes, no entanto, também aumentaram os efeitos laterais, especialmente, aparecimento de um rash e prurido. O boceprevir também foi englobado numa investigação, em conjunto com o PEGIFN e a RBV, com vários regimes de tratamento. Chegou-se à conclusão que este novo fármaco aumentava significativamente a RVS com baixas taxas de recidiva ¹⁴.

Além destes, também têm sido desenvolvidos fármacos direccionados a factores do hospedeiro e imunomoduladores. Actualmente, encontram-se sob investigação, os análogos da ciclosporina (NIM811; DEBIO-025), estes afectam a interacção da replicase com a ciclofilina B (regulador funcional da polimerase do ARN do VHC); o celgosivir, que é um inibidor da glucosidase (enzima importante para a morfogénese viral); um inibidor da entrada do VHC, o bavituximab; os agonistas dos receptores tipo Toll (activam vias para a imunidade inata, celular e humoral); os novos IFN (IFN fundido com albumina humana), que têm uma semi-vida mais longa; e a taribavirina, um análogo da RBV ^{2,14}.

Por fim, tem sido investigada a hipótese de se associar ao tratamento com IFN e RBV a plasmaferése de dupla filtração. No entanto, Takada et al. não verificaram melhoria na RVP nem na RVS ⁷⁷. Esta técnica pode ser promissora, mas requer mais estudos.

Conclusão

O VHC continua a ser um grande problema nos transplantados hepáticos. A recorrência é quase universal e a sua progressão leva a resultados desastrosos. Segundo a literatura, chegou-se à conclusão que o tipo de tratamento mais eficaz seria o regime de IFNPEG e RBV durante, pelo menos, 48 semanas, iniciado após a recorrência do vírus. Os doentes que apresentam uma RVP, que completam a maior parte da duração da terapêutica e doses recomendadas dos fármacos, que têm genótipos diferentes de 1 e que têm baixas cargas virais têm grandes perspectivas de responderem ao tratamento. Outros factores podem predizer uma RVS, mas não foram ainda comprovados. Logo, é necessário que se realizem mais investigações neste âmbito.

Quando a biopsia evidência evolução cirrótica ou cirrose estabelecida do enxerto a única medida que pode aumentar a sobrevivência do doente é o re-transplante. No entanto, como em Portugal há uma crescente escassez de órgãos, deparamo-nos com um dilema. Será que um órgão viável deve ser dado a um doente que nunca recebeu um transplante? Ou deve ser dado a um doente que necessita de novo THO? Por esta razão, é necessário o desenvolvimento de novas terapêuticas para evitar esta problemática.

Algumas terapêuticas novas parecem promissoras, mas estão ainda a ser avaliadas. Talvez possam vir a ser uma forma no futuro de travar a progressão desta doença.

Este trabalho mostrou a importância deste tema e a necessidade de se realizarem mais investigações a este nível. Além disso, visto ser pioneiro em Portugal, ainda pode ser considerado como um preâmbulo para posteriores estudos.

Bibliografia

1. Tamura S, Sugawara Y (2008) Treatment Strategy for Hepatitis C after Liver Transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15:111–123;
2. Gordon FD, Kwo P, Vargas HE (2009) Treatment of Hepatitis C in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation* 15:126-135;
3. Arjal RR, Burton jr. JR, Villamil F, Rosen HR (2007) Review article: The Treatment of Hepatitis C Virus Recurrence after Liver Transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 26: 127–140;
4. Samuel D, Roche B (2004) Treatment of Hepatitis C in Liver Transplant Patients. *Management of Patients with Viral Hepatitis, 4th Paris Hepatitis Conference*;
5. Brown KA (2010) Natural History and Treatment of Hepatitis C in Liver Transplant Recipients. *Curr Hepatitis Rep* 9(1):30-37;
6. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F, International Liver Transplantation Society Expert Panel (2003) Report of the First International Liver Transplantation Society Expert Panel Consensus Conference on Liver Transplantation and Hepatitis C. *Liver Transplantation*, 9(11 Suppl 3):1-9;
7. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, et al (1996) Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 334(13):815-820;
8. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, Rimola A, Rodes J (2002) Hepatitis C Virus Kinetics During and Immediately after Liver Transplantation. *Hepatology*, 35(3):680-687;
9. Samuel D (2005) Antiviral Treatment of Recurrent Hepatitis C after Liver Transplantation: The Need for a Multifaceted Approach. *Hepatology* 41(2):289;
10. Wang CS, Ko HH, Yoshida EM, Marra CA, Richardson K (2006) Interferon-Based Combination Anti-Viral Therapy for Hepatitis C Virus after Liver Transplantation: A Review and Quantitative Analysis. *American Journal of Transplantation* 6:1586–1599;
11. Berenguer M (2005) What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation? *Journal of Hepatology* 42:448–479;
12. Terrault NA, Berenguer M (2006) Treating Hepatitis C Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver transplantation* 12:1192-1204;
13. Everson GT (2002) Impact of Immunosuppressive Therapy on Recurrence of Hepatitis C. *Liver Transplantation* 8(10 Suppl 1):19-27;
14. Zimmermann T, Otto G, Schuchmann M (2009) Managing hepatitis C in liver transplant patients with recurrent infection. *Transplant Research and Risk Management* 1:1–14;
15. Yu MW, Bartosch B, Zhang P, Guo ZP, Renzi PM, Shen LM, et al (2004) Neutralizing antibodies to hepatitis C virus (HCV) in immune globulins derived from anti-HCV-positive plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(20):7705-7710;

16. Feray C, Gigou M, Samuel D, Ducot B, Maisonneuve P, Reynes M, Bismuth A, Bismuth H (1998) Incidence of Hepatitis C in Patients Receiving Different Preparations of Hepatitis B Immunoglobulins after Liver Transplantation. *Ann Intern Med* 128:810-81;
17. Terrault NA (2005) Treatment of Recurrent Hepatitis C in Liver Transplant Recipients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 10 (3 Suppl 2):125–131;
18. Davis GL, Nelson DR, Terrault N, Pruett TL, Schiano TD, Fletcher CV, Sapan CV, Riser LN, Li Y, Whitley RJ, Gnann Jr. JW, the Collaborative Antiviral Study Group (2005) Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Human Hepatitis C Immune Globulin (Civacir) in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation* 11(8):941-949;
19. Schiano TD, Charlton M, Younossi Z, Galun E, Pruett T, Tur-Kaspa R, Eren R, Dagan S, Graham N, Williams PV, Andrews J (2006) Monoclonal Antibody HCV-AbXTL68 in Patients Undergoing Liver Transplantation for HCV: Results of a Phase 2 Randomized Study. *Liver Transplantation* 12:1381-1389;
20. Peveling-Oberhag J, Zeuzem S, Hofmann WP (2010) Antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with advanced liver disease and after liver transplantation. *Med Microbiol Immunol* 199:1–10;
21. Shergill AK, Khalili M, Straley S, Bollinger K, Roberts JP, Ascher NA, Terrault NA (2005) Applicability, Tolerability and Efficacy of Preemptive Antiviral Therapy in Hepatitis C Infected Patients Undergoing Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation* 5: 118–124;
22. Zimmermann T, Böcher WO, Biesterfeld S, Zimmermann A, Kanzler S, Greif-Higer G, Barreiros AP, Sprinzl MF, Wörns MA, Lohse AW, Mönch C, Otto G, Galle PR, Schuchmann M (2007) Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon α -2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation. *Transplant International* 20:583–590;
23. Bzowej, N, Nelson, DR, Terrault, NA, Everson, GT, Teng, LL, Prabhakar A, Charlton MR, the PHOENIX Study Group (2011) PHOENIX: A randomized controlled trial of peginterferon alfa-2a plus ribavirin as a prophylactic treatment after liver transplantation for hepatitis C virus [abstract]. *Liver Transplantation* 17(5): 528–538;
24. Gane EJ, Lo SK, Riordan SM, Portmann BC, Lau JYN., Naoumov NV, Williams R (1998) A Randomized Study Comparing Ribavirin and Interferon Alfa Monotherapy for Hepatitis C Recurrence after Liver Transplantation. *Hepatology* 27(5):1403-1407;
25. Wright TL, Combs C, Kim M, Ferrell L, Bacchetti P, Ascher N, Roberts J, Wilber J, Sheridan P, Urdea M (1994) Interferon-alpha therapy for hepatitis C virus infection after liver transplantation [abstract]. *Hepatology* 20(4 Pt 1):773-9;
26. Féray C, Samuel D, Gigou M, Paradis V, David MF, Lemonnier C, Reynès M, Bismuth H (1995) An open trial of interferon alfa recombinant for hepatitis C after liver transplantation: antiviral effects and risk of rejection [abstract]. *Hepatology* 22(4 Pt 1):1084-9;

27. Heydtmann M, Freshwater D, Dudley T, Lai V, Palmer S, Hübscher SH, Mutimer D (2006) Pegylated Interferon Alpha-2b for Patients with HCV Recurrence and Graft Fibrosis Following Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation* 6: 825–833;
28. Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, Vogel W, Fontana RJ, Voigt M, et al (2005) Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: Two randomized, controlled trials. *Hepatology* 41(2):289–298;
29. Rodriguez-Luna H, Vargas HE (2005) Management of Hepatitis C Virus Infection in the Setting of Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 11(5):479-489;
30. Firpi RJ, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Reed A, Hemming A, Howard R, Van der Werf W, Lauwers G, Liu C, Crawford JM, Davis GL, Nelson DR (2002) Combination of Interferon Alfa-2b and Ribavirin in Liver Transplant Recipients with Histological Recurrent Hepatitis C. *Liver Transplantation* 8(11):1000-1006;
31. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, Chevallier M, Elliott M, Baulieux J, Pouyet M, Trepo C (1997) Pilot Study of the Combination of Interferon Alfa and Ribavirin as Therapy of Recurrent Hepatitis C after Liver Transplantation. *Hepatology* 26 (2):500-504;
32. Ahmad J, Dodson SF, Demetris AJ, Fung JJ, Shakil AO (2001) Recurrent hepatitis C after liver transplantation: a nonrandomized trial of interferon alfa alone versus interferon alfa and ribavirin. *Liver Transpl* 7(10):863–869;
33. Narayanan Menon KV, Poterucha JJ, El-Amin OM, Burgart LJ, Kremers WK, Rosen CB, et al (2002) Treatment of posttransplantation recurrence of hepatitis C with interferon and ribavirin: lessons on tolerability and efficacy. *Liver Transpl.* 8(7):623–629;
34. Alberti AB, Belli LS, Airoidi A, de Carlis L, Rondinara G, Minola E, et al (2001) Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl* 7(10):870–876;
35. Shakil AO, McGuire B, Crippin J, Teperman L, Demetris AJ, Conjeevaram H, et al (2002) A pilot study of interferon alfa and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology.* 36(5):1253–1258;
36. Hanouneh IA, Miller C, Aucejo F, Lopez R, Quinn MK, Zein NN (2008) Recurrent Hepatitis C after Liver Transplantation: On-Treatment Prediction of Response to Peginterferon/Ribavirin Therapy. *Liver Transplantation* 14:53-58;
37. Jain A, Sharma R, Ryan C, Safadjou S, Kashyap R, Mantry P, Maliakkal B, Orloff M (2010) Response to antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C viral infection: a single center experience. *Clin Transplant* 24:104–111;
38. Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, Addario L, De Luca M, Di Costanzo GG, Lampasi F, Tartaglione MT, Marsilia GM, Calise F, Cuomo O, Ascione A (2007) Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *Journal of Hepatology* 46:459–465;
39. Fernández I, Meneu JC, Colina F, García I, Muñoz R, Castellano G, Fuertes A, Abradelo M, Lumberras C, Moreno E, Solís-Herruzo JA (2006) Clinical and Histological

- Efficacy of Pegylated Interferon and Ribavirin Therapy of Recurrent Hepatitis C after Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 12:1805-1812;
40. Angelico M, Petrolati A, Lionetti R, Lenci I, Burra P, Donato MF, Merli M, Strazzabosco M, Tisone G (2007) A randomized study on Peg-interferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Journal of Hepatology* 46:1009–1017;
 41. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, Ortiz C, Rodríguez M, Gentili F, Risalde B, Rubin A, Canãda R, Palau A, Rayón J (2009) Worse Recent Efficacy of Antiviral Therapy in Liver Transplant Recipients with Recurrent Hepatitis C: Impact of Donor Age and Baseline Cirrhosis. *Liver Transplantation* 15:738-746;
 42. Carrión JA, Navasa M, García–Retortillo M, García–Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, Bosch J, Forns X (2007) Efficacy of Antiviral Therapy on Hepatitis C Recurrence after Liver Transplantation: A Randomized Controlled Study. *Gastroenterology* 132:1746–1756;
 43. Sharma P, Marrero JA, Fontana RJ, Greenson JK, Conjeevaram H, Su GL, Askari F, Sullivan P, Lok AS (2007) Sustained Virologic Response to Therapy of Recurrent Hepatitis C after Liver Transplantation is related to Early Virologic Response and Dose Adherence. *Liver Transplantation* 13:1100-1108;
 44. Schmidt SC, Bahra M, Bayraktar S, Berg T, Schmeding M, Pratschke J, Neuhaus P, Neumann U (2010) Antiviral Treatment of Patients with Recurrent Hepatitis C after Liver Transplantation with Pegylated Interferon. *Dig Dis Sci* 55:2063–2069;
 45. Rodriguez-Luna H, Khatib A, Sharma P, De Petris G, Williams JW, Ortiz J, Hansen K, Mulligan D, Moss A, Douglas DD, Balan V, Rakela J, Vargas HE (2004) Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alpha2b and ribavirin: an open-label series. *Transplantation* 77(2):190-4;
 46. Goodman ZD (2007) Grading and Staging Systems for Inflammation and Fibrosis in Chronic Liver Disease. *Journal of Hepatology* 47:598–607;
 47. Burton Jr. JR, Sonnenberg A, Rosen HR (2004) Retransplantation for Recurrent Hepatitis C in the MELD Era: Maximizing Utility. *Liver Transplantation* 10(10 Suppl 2):59–64;
 48. Shiffman ML, Vargas HE, Everson GT (2003) Controversies in the Management of Hepatitis C Virus Infection after Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 9(11):1129-1144;
 49. Ghobrial RM (2002) Retransplantation for Recurrent Hepatitis C. *Liver Transplantation* 8(10 Suppl 1):38-43;
 50. Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A, Vetrone G, Ravaioli M, Ercolani G, Morelli MC, Piscaglia F, Tamè M, Pinna AD (2009) Predictors of Sustained Virological Response after Antiviral Treatment for Hepatitis C Recurrence Following Liver transplantation. *Liver Transplantation* 15:782-789;

51. Terrault NA (2008) Hepatitis c therapy before and after liver transplantation. *Liver Transplantation* 14 (10 Suppl 2):58-66;
52. Berenguer M, Palau A, Fernandez A, Benlloch S, Aguilera V, Prieto M, Rayón J, Berenguer J (2006) Efficacy, Predictors of Response, and Potential Risks Associated With Antiviral Therapy in Liver Transplant Recipients with Recurrent Hepatitis C. *Liver Transplantation* 12:1067-1076;
53. Lodato F, Berardi S, Gramenzi A, Mazzella G, Lenzi M, Morelli MC, et al (2008) Clinical Trial: Peg-Interferon Alfa-2b and Ribavirin for the Treatment of Genotype-1 Hepatitis C Recurrence after Liver Transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 28:450–457;
54. Burra P, Targhetta S, Pevero S, Boninsegna S, Guido M, Canova D, Brolese A, Masier A, D'Aloiso C, Germani G, Tomat S, Fagioli S (2006) Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Recurrence Following Liver Transplantation: Long-Term Results from a Single Center Experience. *Transplantation Proceedings* 38:1127–1130;
55. Roche B, Sebagh M, Canfora ML, Antonini T, Roque-Afonso A, Delvart V, Saliba F, Duclos-Vallee J, Castaing D, Samuel D (2008) Hepatitis C Virus Therapy in Liver Transplant Recipients: Response Predictors, Effect on Fibrosis Progression, and Importance of the Initial Stage of Fibrosis. *Liver Transplantation* 14:1766-1777;
56. Firpi RJ, Haizhen Zhu H, Morelli G, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Machicao VI, Cabrera R, Reed AI, Liu C, Nelson DR (2006) Cyclosporine Suppresses Hepatitis C Virus In Vitro and Increases the Chance of a Sustained Virological Response after Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 12:51–57;
57. Banff schema for grading liver allograft rejection: An international consensus document. *Hepatology* (1997) 25(3):658–663;
58. Grupo de estudo das hepatites - Conferência de consenso sobre hepatite C. Direção Geral de Saúde: Março 1999;
59. Direção Geral de Serviços de Informação e Análise - Divisão de Epidemiologia. Doenças de Declaração Obrigatória, 2001 - 2005. Lisboa: Direção Geral de Saúde: 2006: 36;
60. Planas JMM, Gonzalez ER, Granà EB, Botella AG, Peinado CB, Poza JLL, Garrido MJ, Turrion VS, Martinez VCM (2005) Peginterferon and Ribavirin in Patients with HCV Cirrhosis after Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 37:2207–2208;
61. Walter T, Scoazec JY, Guillaud O, Hervieu V, Chevallier P, Boillot O, Dumortier J (2009) Long-Term Antiviral Therapy for Recurrent Hepatitis C after Liver Transplantation in Nonresponders: Biochemical, Virological, and Histological Impact. *Liver Transplantation* 15:54-63;
62. Berenguer M, Crippin J, Gish R, Bass N, Bostrom A, Netto G, Alonzo J, Garcia-Kennedy R, Rayón JM, Wright TL (2003) Model to Predict Severe HCV-Related Disease Following Liver Transplantation. *Hepatology* 38(1):34-41;
63. Teixeira R, Menezes EG, Schiano TD (2007) Therapeutic management of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver International* 27:293-422;

64. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Benlloch S, Berenguer J (2006) Effect of Calcineurin Inhibitors on Survival and Histologic Disease Severity in HCV-Infected Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation* 12:762-767;
65. Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Lake JR (2005) Mycophenolate Mofetil Combination Therapy Improves Long-Term Outcomes after Liver Transplantation in Patients With and Without Hepatitis C. *Liver Transplantation* 11(7):750-759;
66. Martin P, Busuttil RW, Goldstein RM, Crippin JS, Klintmalm GB, Fitzsimmons WE, Uleman C (2004) Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine in Hepatitis C Virus-infected Liver Transplant Recipients on Recurrent Hepatitis: A Prospective, Randomized Trial. *Liver Transplantation* 10(10):1258–1262;
67. Alsatie M, Chalasani N, Kwo PY (2007) Management of Hepatitis C Infection after Liver Transplantation. *Drugs* 67(6):871-885;
68. Trotter JF, Wachs M, Bak T, Trouillot T, Stolpman N, Everson GT, Kam I (2001) Liver Transplantation Using Sirolimus and Minimal Corticosteroids (3-Day Taper). *Liver Transplantation* 7(4):343-351;
69. Meriden Z, Forde KA, Pasha TL, Hui JJ, Reddy KR, Furth EE, Wells RG (2010) Histologic Predictors of Fibrosis Progression in Liver Allografts in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 8(3):289–296;
70. Fried WM (2002) Side Effects of Therapy of Hepatitis C and Their Management. *Hepatology* 36(5 Suppl 1):237-244;
71. Stravitz RT, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA, Sterling RK, Heuman DM ,et al (2004) Effects of Interferon Treatment on Liver Histology and Allograft Rejection in Patients with Recurrent Hepatitis C Following Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 10(7):850–858;
72. Saab S, Kalmaz D, Gajjar NA, Hiatt J, Durazo F, Han S, et al (2004) Outcomes of Acute Rejection after Interferon Therapy in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation* 10(7):859-867;
73. Bizollon T, Pradat P, Mabrut JY, Radenne S, Ducerf C, Baulieux J, Souquet JC, Trepo C (2007) Histological Benefit of Retreatment by Pegylated Interferon Alfa-2b and Ribavirin in Patients with Recurrent Hepatitis C Virus Infection Posttransplantation. *American Journal of Transplantation* 7:448–453;
74. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, Berg T, Gordon SC, Campbell FM, Theodore D, Blackman N, Jenkins J, Afdhal NH (2007) Eltrombopag for Thrombocytopenia in Patients with Cirrhosis Associated with Hepatitis C. *N Engl J Med* 357(22):2227-2236;
75. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ (2009) Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 360(18):1827-838;

76. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Gooser T, et al (2009) Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med 360(18):1839–1850;
77. Takada Y, Ito T, Ueda Y, Haga H, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S (2008) Effects of Double-Filtration Plasmapheresis Combined with Interferon plus Ribavirin for Recurrent Hepatitis C after Living Donor Liver Transplantation. Liver Transplantation 14:1044-1047.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Dr. José Luís Brandão, por me conduzir e ajudar durante as circunstâncias especiais deste trabalho e estar sempre disponível para todas as questões que foram surgindo.

Agradeço aos meus pais pela ajuda incessante, especialmente durante esta fase da minha formação médica.