

# RESULTADO DO INQUÉRITO NACIONAL SOBRE CONDUTAS NO ACOMPANHAMENTO E NO TRATAMENTO DA RECURRÊNCIA DA HEPATITE C EM PORTADORES DE VÍRUS C SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE FÍGADO

Paulo Lisboa **BITTENCOURT**<sup>1</sup>, Rita de Cássia Silva Martins Alves da **SILVA**<sup>2</sup>, Mário Guimarães **PESSOA**<sup>3</sup>, Cláudio Augusto **MARRONI**<sup>4</sup> e  
Colaboradores do Inquérito Nacional de Avaliação de Impacto de Recorrência da Hepatite C no Pós-Operatório do Transplante de Fígado\*

**RESUMO** – *Racional* - A recorrência da hepatite C no período pós-operatório do transplante hepático é um dos principais desafios atualmente enfrentados pela comunidade transplantadora. O tratamento com interferon peguilado e ribavirina tem sido associado à resposta virológica sustentada em 21% a 45% dos casos e constitui a única conduta eficaz, até o momento, para mudar o curso da progressão acelerada da doença no período pós-operatório do transplante hepático, que pode levar à perda do enxerto e à necessidade de retransplante. No entanto, a portaria nº 863 do Ministério da Saúde não disponibiliza esse tratamento para pacientes com recidiva da hepatite C após o transplante hepático. *Objetivos* - Avaliar as condutas de acompanhamento e tratamento de pacientes com vírus C submetidos a transplante hepático em diferentes centros nacionais. *Métodos* - Foram enviados questionários à maioria dos centros de transplante hepático nacionais de adultos sobre condutas acerca de acompanhamento e/ou tratamento de pacientes com hepatite C. *Resultados* - Dezenove centros nacionais que congregam mais de 2 800 pacientes (51% com hepatite C) submetidos a transplante hepático responderam o questionário. A maioria (53%) usa tacrolimus e prednisona como esquema de indução e 32% usam esquemas diferenciados para hepatite C. Treze centros fazem biópsia protocolar para seguimento, sendo empregados diferentes critérios histológicos para diagnóstico de recorrência. Todos os centros indicam tratamento com interferon peguilado e ribavirina apenas na recorrência histológica da hepatite C e 46% empregam estádios de fibrose inferiores a F2 de acordo com a classificação METAVIR, mais leves do que aqueles preconizados para tratamento de pacientes não transplantados. A duração do tratamento é de 1 ano em 32% dos centros, baseada no genótipo em 21% e a la carte em 47%. A maioria dos centros (84%) não interrompe o tratamento na 12ª semana, na ausência de resposta virológica. *Conclusões* - A despeito da portaria nº. 863 do Ministério da Saúde, todos os centros estão viabilizando tratamento mediante acordo com secretarias regionais de saúde ou por intermédio de liminares concedidas aos pacientes pela justiça comum.

**DESCRIPTORIOS** – Hepatite C. Recidiva. Transplante de fígado. Inquéritos de morbidade.

## INTRODUÇÃO

A recorrência da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) ocorre em 95% a 100% dos pacientes transplantados de fígado por cirrose hepática por hepatite C<sup>(8,15)</sup>. Cerca

de 30% a 70% dos pacientes apresentam evidências bioquímicas e/ou histológicas de hepatite aguda de padrão lobular 3-6 meses após o transplante hepático (TH)<sup>(4,8)</sup>. Recorrência grave da doença é observada em 1%-5% dos casos, sendo caracterizada por hepatite colestática

<sup>1</sup> Hospital Português, Salvador, BA; <sup>2</sup> Hospital de Base de São José do Rio Preto, SP; <sup>3</sup> Pró-Fígado, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP; <sup>4</sup> Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, SP.

\* Edson Abdalla, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP; Márcio Dias Almeida, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP; Henrique Sérgio Coelho, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, RJ; Adriana Z. Coppini, Santa Casa, São Paulo, SP; Cláudia A. Couto, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG; Márcia Iasi, Hepato, São Paulo, SP; André C. Lyra, Hospital San Rafael, Salvador, BA; Carla Matos, Hospital do Câncer, São Paulo, SP; José Eymard Medeiros Filho, UNIMED, João Pessoa, PB; Mônica B. Parolin, Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR; Leila M.M.B. Pereira, Hospital Universitário Osvaldo Cruz, Recife, PE; Paulo R. Reichert, Hospital São Vicente de Paula, Passo Fundo, RS; Mário R. Reis, Hospital das Clínicas de Porto Alegre, RS; Raquel S.B. Stucchi, Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, SP; Cintia F.G. Viana, Centro de Transplante de Fígado, Fortaleza, CE.

Correspondência: Dr. Paulo Lisboa Bittencourt - Rua Professor Clementino Fraga, 220 / 1901 - Ondina - 40170-050 - Salvador, BA. E-mail: plibr@uol.com.br

fibrosante com evolução freqüente para perda do enxerto<sup>(29,30)</sup>. A evolução para hepatite crônica é variável, sendo observada em 25%-35% e 50%-80% dos pacientes, respectivamente, 5 e 10 anos após o TH e progressão para cirrose hepática, respectivamente, em 30% e 45% dos casos 5 e 10 anos após o procedimento<sup>(14,15)</sup>. Os principais fatores de risco associados a maior progressão da hepatite C no pós-operatório (PO) do TH foram idade do doador e do receptor, sexo feminino, gravidade da doença no pré-operatório, raça não-caucasiana, carga viral elevada no pré-transplante e precocemente no pós-operatório do TH, ocorrência de infecção por citomegalovírus, co-infecção com HIV, transplante realizado em data recente e uso de OKT3 ou bolus de corticosteróides para tratamento de rejeição celular aguda<sup>(12,16,22,26)</sup>. Acredita-se também que maior imunossupressão e/ou alterações abruptas ou substituição de esquema imunossupressor possam se relacionar à maior recorrência<sup>(5,20)</sup>.

A história natural da cirrose hepática secundária ao VHC no PO do TH é rapidamente progressiva. Cerca de 40% dos pacientes com recidiva de cirrose por VHC após o TH apresenta descompensação da doença 1 ano após o diagnóstico de cirrose hepática e que 10% a 25% deles falecem de insuficiência hepática ou requerem retransplante<sup>(4,5,8,15,20,26)</sup>.

Várias estratégias visando a prevenção e o tratamento da recorrência de hepatite C pós-TH foram avaliadas, incluindo o tratamento do VHC no pré-operatório do TH, o da infecção do VHC nas primeiras semanas pós-transplante, o da hepatite aguda e da recorrência de hepatite crônica pelo VHC<sup>(8,15)</sup>.

A estratégia mais recomendada é o tratamento na recorrência da hepatite crônica<sup>(15)</sup>. Vários estudos retrospectivos ou prospectivos não controlados com interferon alfa (IFN) e ribavirina e interferon alfa peguilado (PEG-IFN) e ribavirina demonstraram índices de resposta virológica sustentada (RVS), respectivamente, de 21% a 27% e 27% a 45% nos pacientes adequadamente tratados<sup>(8,15)</sup>. No entanto, a ocorrência de efeitos colaterais adversos, particularmente leucopenia, anemia e plaquetopenia, é observada em mais da metade dos pacientes tratados, resultando em alto índice de interrupção temporária ou suspensão de tratamento e necessidade do uso de terapêutica com eritropoetina e de fatores estimuladores de colônias de granulócitos<sup>(8,15,28,29,30)</sup>.

No Brasil, de acordo com Portaria n° 863 que regulamenta o tratamento da hepatite C no país, o tratamento da recorrência da hepatite C no PO do TH não foi recomendado pelo Ministério da Saúde<sup>(9)</sup>, não havendo disponibilização de interferon convencional (IFN) ou peguilado (PEG-IFN) e ribavirina para este subgrupo de pacientes com hepatite C no Sistema Único de Saúde (SUS).

Diante da ausência de diretrizes para o manejo da infecção pelo VHC no PO de transplante de fígado, foi realizado inquérito nacional visando avaliar as condutas de acompanhamento e tratamento de pacientes com VHC submetidos a TH em diferentes centros nacionais.

## MÉTODOS

Foram enviados questionários aos clínicos transplantadores dos principais centros de transplante de fígado de adultos em

atividade de acordo com dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO)<sup>(1)</sup>.

O questionário (Figura 1) foi feito e validado pelos quatro primeiros autores do trabalho, ficando cada um responsável pela sua divulgação em sua respectiva região geográfica: Norte e Nordeste (PLB); Sudeste e Centro-Oeste (RFS e MGP) e Sul (CM). Adicionalmente, foi realizado convite aberto para participação no inquérito durante sessão plenária no V Congresso Brasileiro da ABTO, sendo estabelecida data limite para inclusão de dados em agosto de 2005.

## RESULTADOS

Dezenove centros nacionais responderam o questionário (Tabela 1), sendo 4 da Região Sul, 10 da Região Sudeste e 5 da Região Nordeste. Os 17 centros que informaram dados referentes ao número de pacientes sob acompanhamento local, representam casuística de 2 803 pacientes submetidos a TH, incluindo 1 417 indivíduos transplantados por cirrose hepática secundária ao VHC.

A maioria (53%) dos centros usa tacrolimus associado à prednisona como esquema de indução e 63% dos centros empregam monoterapia com tacrolimus como esquema de manutenção de imunossupressão após 1 ano do TH. Apenas seis (32%) centros referem utilização de esquemas de imunossupressão individualizados para pacientes transplantados por hepatite C (Tabela 2).

Quatorze centros fazem acompanhamento dos pacientes com RNA quantitativo ou qualitativo para o VHC. Treze (68%) referem fazer biopsias protocolares para seguimento a intervalos variáveis. A maioria (47%) realiza biopsia hepática anual e anual até 5 anos de PO e subseqüentemente de 3 em 3 anos (5%). Alguns centros (10%) realizam a primeira biopsia hepática 6 meses após o TH (Tabela 3). Todos os centros baseiam-se na histologia hepática para o diagnóstico de recorrência de hepatite C, empregando diferentes critérios histológicos (Tabela 4). A presença de fibrose F1 ou F2 pela classificação de METAVIR<sup>(19)</sup> é referida pela maioria (63%) dos centros como necessária para o diagnóstico de recorrência (Tabela 4). Atividade inflamatória lobular na ausência de atividade inflamatória e fibrose portal e periportal não foi isoladamente considerada como critério isolado para diagnóstico de recorrência.

Todos os centros indicam tratamento na recorrência histológica da hepatite C e nenhum trata apenas recorrência grave da doença (Tabela 5). Nenhum faz uso de tratamento preemptivo. De acordo com a classificação de METAVIR<sup>(7)</sup>, indica-se tratamento para recorrência da hepatite C na presença de estágio A1/F1 (5%), A2/F0 (5%), A2/F1 (26%), A2/F2 (21%), F1 (10%) e F2 (21%). O esquema terapêutico preconizado por todos os centros foi PEG-interferon e ribavirina, sendo realizada observação adicional do uso de IFN e ribavirina por um centro apenas para tratamento de genótipo 2 e 3. A duração estimada do tratamento foi baseada no genótipo, por 1 ano ou a la carte em, respectivamente, 21%, 32% e 47% dos centros. A maioria (84%) não interrompe o tratamento na 12ª semana

FIGURA 1. Questionário sobre condutas no manejo da hepatite C no transplante de fígado

Centro transplantador: _____	Número: _____		
Médico para Contato: _____	Tel./Cel.: _____		
Número de pacientes transplantados: _____	Total: (n = _____)	VHC + (n = _____)	
Esquema de imunossupressão inicial:	<input type="checkbox"/> Cya	<input type="checkbox"/> FK506	<input type="checkbox"/> AZATIOPRINA
	<input type="checkbox"/> MMF	<input type="checkbox"/> PREDNISONA	
Esquema de imunossupressão	<input type="checkbox"/> Cya	<input type="checkbox"/> FK506	<input type="checkbox"/> AZATIOPRINA
Após 1 ano	<input type="checkbox"/> MMF	<input type="checkbox"/> PREDNISONA	
Usa esquema de imunossupressão específico para pacientes VHC+ ?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
Em caso de sim, qual?: _____			
1. Qual a estratégia de acompanhamento de pacientes VHC+ pós-transplante:			
Enzimas hepáticas	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
Biópsias protocolares	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
Em caso de sim, qual o intervalo: _____			
PCR quantitativo / qualitativo para VHC	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
Em caso de sim, qual o intervalo: _____			
2. Como é diagnosticada recorrência de hepatite C?			
PCR positivo	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
Elevação de enzimas hepáticas	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
Biópsia hepática	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
Atividade lobular	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
Atividade portal/periportal:	<input type="checkbox"/> A1	<input type="checkbox"/> A2	<input type="checkbox"/> A3 <input type="checkbox"/> A4
Alteração estrutural	<input type="checkbox"/> F1	<input type="checkbox"/> F2	<input type="checkbox"/> F3 <input type="checkbox"/> F4
3. Qual a estratégia ideal de tratamento da hepatite C no pós-transplante:			
Tratamento preemptivo	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
Em caso afirmativo, em qual estadiamento (METAVIR) ?			
Tratamento na recorrência grave	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
Em caso de sim, defina recorrência grave: _____			
4. Qual o esquema terapêutico ideal:			
IFN convencional + ribavirina	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
IFN peguilado + ribavirina	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
Outro: _____			
5. O esquema terapêutico deve ser baseado no genótipo do VHC?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
6. A quantidade de carga viral no 3º mês de tratamento deve ser empregada como critério de continuação ou suspensão de tratamento?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
7. Qual a duração de tratamento?	<input type="checkbox"/> 6 meses a 1 ano a depender do genótipo	<input type="checkbox"/> 1 ano	<input type="checkbox"/> a la carte a depender da resposta virológica.
8. O seu centro trata recorrência de hepatite C?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
Caso a resposta seja negativa, qual o motivo? _____			
Em caso afirmativo responda as questões abaixo			
9. O seu centro teria interesse em participar de estudo multicêntrico nacional visando avaliar o impacto da recorrência da hepatite C e sua resposta ao tratamento no cenário nacional?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
Obrigado pela sua participação Os resultados desta enquete serão divulgados no próximo encontro da ABTO Os dados devem ser enviados por e-mail, fax ou sedex até 30/06/05 para Paulo L Bittencourt, Rua Prof. Clementino Fraga 220/apto 1901, Salvador, BA, CEP 40170050, Tel. 071 32033457, 81235875; Fax 71 32035383; E-mail: plbbr@uol.com.br			

**TABELA 1.** Casuística de pacientes submetidos a transplante de fígado por VHC nos centros participantes do Inquérito Nacional de Avaliação de Impacto de Recorrência de Hepatite C no Pós-Transplante de Fígado

Centro	Contato	Estado	n	n com VHC
HC - Porto Alegre	Mário RA Reis	RS	90	59
HSVP - Passo Fundo	Paulo R Reichert	RS	70	28
ISCOMPA-RS	Claudio A Marroni	RS	486	340
HC - UFPR	Mônica B Parolin	PR	303	83
HCF- UERJ	Henrique S Coelho	RJ	250	137
HC - UFMG	Cláudia A Couto	MG	318	88
HC - SP	Carla Matos	SP	105	48
PF-HAOC	Mário G Pessoa	SP		
HC-FMUSP	Edson Abdalla	SP	100	50
HIAE	Márcio D Almeida	SP	325	150
HB-FAMERP	Rita CMS Silva	SP	207	90
SC-SP	Adriana Z Coppini	SP	86	15
Hepato	Marcia Iasi	SP		
UNICAMP	Raquel SB Stucchi	SP	300	230
HSR - BA	Andre C Lyra	BA	8	4
HP - BA	Paulo L Bittencourt	BA	23	11
HUOC-PE	Leila MMB Pereira	PE	103	34
UNIMED-PB	José Eymard M Filho	PB	12	8
CTF-CE	Cyntia FG Viana	CE	118	43
Total (n=19)			2803	1417

**TABELA 2.** Resultados do Inquérito Nacional sobre Esquemas de Imunossupressão para Pacientes Transplantados de Fígado por Hepatite C

Estratégia de imunossupressão	n (%)
Esquema de imunossupressão inicial: Tacrolimus/ Prednisona	10 (53)
Tacrolimus / Azatioprina/ Prednisona	1 (5)
Tacrolimus / Micofenolato / Prednisona	4 (21)
Ciclosporina / Azatioprina / Prednisona	1 (5)
Tacrolimus ou Ciclosporina / Micofenolato ou Azatioprina / Prednisona	1 (5)
Tacrolimus ou Ciclosporina / Micofenolato / Prednisona	2 (11)
Esquema de imunossupressão após 1 ano:	
Tacrolimus	12(63)
Tacrolimus / Micofenolato	3 (6)
Tacrolimus / Micofenolato / Prednisona	1 (5)
Ciclosporina	1 (5)
Tacrolimus ou Ciclosporina / Micofenolato ou Azatioprina	1 (5)
Tacrolimus ou Ciclosporina / Micofenolato	1 (5)
Uso de imunossupressão específica para VHC	6 (32)

**TABELA 3.** Resultados do Inquérito Nacional sobre Acompanhamento de Pacientes Transplantados de Fígado por Hepatite C

Estratégia de Acompanhamento	n (%)
ENZH	19 (100)
PCR quantitativo / qualitativo	14 (74)
Biopsia protocolar	13 (68)
Intervalo	
De 5 em 5 anos	1 (5)
Anual	9 (47)
Anual até 5 anos e subsequentemente a cada 3 anos	1 (5)
Semestral por 1 ano e subsequentemente anual	1 (5)
Por 5 anos e a cada 2 anos por 6 anos	1 (5)

na ausência de resposta virológica e todos os centros referem estar realizando tratamento para a recorrência da hepatite C após o TH (Tabela 5).

**TABELA 4.** Resultados do Inquérito Nacional sobre Diagnóstico de Recorrência de Hepatite C no Pós-Operatório do Transplante de Fígado

Critérios para diagnóstico	n (%)
Como é realizado o diagnóstico de recorrência de VHC:	
ENZH e/ou PCR isoladamente	0
Biopsia Hepática	19 (100)
Achados histológicos compatíveis com recorrência:	
Atividade inflamatória lobular	
Sim	12 (63)
Não	2 (11)
Em branco	5 (26)
Atividade inflamatória / fibrose portal / periportal	
Em branco	2 (11)
A1 / F0	2 (11)
A2 / F0	3 (16)
A1 / F1	7 (37)
A2 / F1	2 (10)
A2 / F2	3 (16)

**TABELA 5.** Resultados do Inquérito Nacional sobre Tratamento de Recorrência de Hepatite C no Pós-Operatório do Transplante de Fígado

Tratamento	n (%)
Estratégia de tratamento:	
Preemptivo	0
Recorrência	19 (100)
Apenas na recorrência grave	0
Indicação de tratamento (METAVIR):	
A1 / F1	1 (5)
A2/F0	1 (5)
A2 / F1	5 (26)
A2 / F2	4 (21)
F1	2 (10)
F2	4 (21)
Em branco	2 (10)
Esquema terapêutico:	
PEG-IFN + Ribavirina	19 (100)
IFN + Ribavirina para genótipo 2 e 3	1 (5)
Duração do tratamento:	
Baseado no genótipo	4 (21)
1 ano	6 (32)
A la carte	9 (47)
Uso da resposta virológica na 12ª semana para continuação ou suspensão do tratamento:	
Sim	3 (16)
Realização de tratamento	19 (100)

## DISCUSSÃO

Cirrose hepática por hepatite C é a principal indicação atual de TH nos EUA e Europa<sup>(4, 8, 15)</sup>. Recorrência da doença é frequentemente observada no PO com progressão variável para cirrose hepática e necessidade de retransplante estimada em 30% em 5-10 anos<sup>(3, 7, 13, 14)</sup>. A sobrevida após o retransplante por

recorrência de hepatite C é reduzida, quando comparada com outras indicações de retransplante, sendo inferior a 50% em 5 anos<sup>(7, 21, 25)</sup>. Apesar da magnitude do problema, não existem ainda dados nacionais acerca do impacto da recorrência da hepatite C na sobrevida do transplante de fígado e não existem políticas de saúde voltadas para a prevenção e tratamento da recorrência da doença. As diretrizes para o tratamento da hepatite C, publicadas pela portaria nº. 863 do Ministério da Saúde, não incluiu pacientes com recorrência de hepatite C após o TH como candidatos à obtenção de terapêutica antiviral. Isto se deveu, sobretudo, à baixa tolerabilidade e à reduzida frequência de resposta virológica sustentada observadas com o tratamento desses pacientes com interferon (IFN) convencional<sup>(8, 15)</sup>.

O presente estudo demonstrou que hepatite C foi a principal indicação de transplante na maioria dos centros investigados. Grande heterogeneidade foi observada no acompanhamento dos pacientes transplantados com hepatite C e no manejo e tratamento da recorrência da doença.

Como o nível basal de imunossupressão é considerado um dos principais fatores de risco para recorrência de hepatite C<sup>(16)</sup>, foi questionado o esquema de indução e manutenção das drogas imunossupressoras empregadas pelos centros envolvidos no estudo. A maioria usa esquema duplo com tacrolimus e prednisona como terapia de indução e monoterapia com tacrolimus como manutenção. Não existem evidências acerca da eficácia de esquemas baseados em ciclosporina ou tacrolimus na prevenção de recorrência de hepatite C. Acredita-se que o menor o nível de imunossupressão deva ser utilizado nesses pacientes, evitando-se particularmente o emprego de bolus de metilprednisolona e de OKT3 para indução de imunossupressão e tratamento de rejeição celular aguda<sup>(12, 16, 22)</sup>. Recentemente, tem-se observado maior frequência de recorrência de hepatite C em pacientes submetidos a suspensão precoce de corticosteróides, sendo recomendado por alguns centros desmame gradual e suspensão de prednisona após 6-12 meses do TH<sup>(6, 10, 17)</sup>. Devido a esses achados, imunossupressão diferenciada para pacientes transplantados por hepatite C vem sendo empregada por alguns serviços, incluindo 32% dos centros nacionais participantes do presente estudo.

O acompanhamento dos pacientes transplantados por hepatite C, os critérios empregados para diagnóstico de recorrência e para indicação de tratamento e sua duração variaram de centro para centro. Realização periódica de enzimas hepáticas e de RNA qualitativo e/ou quantitativo para VHC são realizados por 100% e 74% dos centros. Biopsias protocolares são realizadas por 13 dos 19 centros a intervalos variáveis. Esses achados estão de acordo com as recomendações da International Liver Transplantation Society (ILTS)<sup>(29)</sup> e da Conferência de Consenso sobre o Tratamento da Hepatite C promovida pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH)<sup>(28)</sup>, que recomendam seguimento dos pacientes transplantados por hepatite C com biopsias hepáticas protocolares e não apenas com monitorização da elevação AST e ALT, visto terem esses parâmetros bioquímicos baixa sensibilidade e especificidade na avaliação da gravidade da recidiva histológica da hepatite C<sup>(15, 29)</sup>. A determinação do RNA do VHC tem pouca utilidade no seguimento desses pacientes, pois a reinfeção é praticamente universal e a carga

viral não apresenta correlação com a presença e a gravidade de recorrência da doença. O intervalo anual preconizado pela ILTS para realização de avaliação histológica desses pacientes é semelhante àquele empregado pela maioria dos centros, sendo, no entanto, indicada biopsia hepática anual por período superior a 5 anos ou até o diagnóstico de cirrose hepática, não sendo ampliado o intervalo para cada 2 a 3 anos após 5 anos, como recomendado por alguns centros nacionais. O consenso brasileiro<sup>(28)</sup>, por outro lado, recomendou biopsias protocolares anuais, por período mínimo de 5 anos, deixando os intervalos posteriores a critério de cada centro.

De acordo com recomendações nacionais e internacionais<sup>(28, 29, 30)</sup> todos os centros realizam diagnóstico de recorrência da hepatite C pela presença de achados histológicos compatíveis. Os critérios histológicos empregados para o diagnóstico de recorrência foram variados. Atividade lobular não foi empregada como critério isolado para o diagnóstico de recorrência de hepatite C por nenhum centro, muito embora hepatite aguda de padrão biliar seja a primeira manifestação de recorrência da doença, observada nos primeiros 3 a 6 meses de PO de TH em 30%-70% dos casos<sup>(15)</sup>. Atividade inflamatória portal (A1) e periportal (A2) com ou sem fibrose portal (F1) pela classificação de METAVIR foram consideradas como critérios para diagnóstico de recorrência do VHC por 64% dos centros. Os mesmos critérios empregados para diagnóstico de recorrência foram utilizados para indicação de tratamento pela maioria dos centros nacionais. Isto se deveu, sobretudo, ao sugestionamento induzido pelo questionário aplicado (Figura 1), que orientou o preenchimento de cada uma das lacunas existentes, referentes à atividade inflamatória lobular e atividade inflamatória e fibrose portal e periportal. Critérios histológicos de recorrência incluem desde a presença de balonização hepatocitária associada à atividade inflamatória lobular e à necrose focal de hepatócitos observados na recorrência aguda da hepatite C até aos graus variáveis de atividade inflamatória portal e periportal (A1-A4) e fibrose (F1-F4) observadas na hepatite crônica C<sup>(15)</sup>.

As principais estratégias para prevenção e tratamento de recorrência de hepatite C pós-TH incluem tratamento pré-transplante, tratamento preemptivo, tratamento na hepatite aguda e na recorrência de hepatite crônica<sup>(8, 15)</sup>. A estratégia adotada por 100% dos centros nacionais envolvidos no estudo foi de tratamento na recidiva da hepatite C crônica. Nenhum centro indicou tratamento apenas na recorrência grave da doença. Os critérios histológicos para indicação de tratamento foram, contudo, variáveis de centro para centro. Muito embora o consenso sobre condutas nas hepatites virais B e C da SBH<sup>(28)</sup> tenha preconizado tratamento para os indivíduos com maior potencial de progressão para cirrose hepática, caracterizados por estágio de fibrose  $\geq 2$  pela classificação de METAVIR, aproximadamente metade dos centros nacionais avaliados indicou tratamento na ausência de fibrose grau 2 ou em estádios menos avançados de fibrose. O documento de consenso da ILTS, por outro lado, sugeriu duas estratégias: tratamento precoce durante a recorrência aguda da hepatite C, independentemente do grau de fibrose portal/periportal e tratamento na recorrência da hepatite C crônica para prevenção da progressão da fibrose para cirrose hepática.

Todos os centros nacionais, em consonância com as recomendações nacionais e internacionais<sup>(28, 29, 30)</sup>, orientaram esquema terapêutico com PEG-IFN e ribavirina. Apenas um centro sugeriu o uso de IFN e ribavirina para genótipos 2 e 3. Muito embora poucos trabalhos controlados e randomizados tenham sido conduzidos nesse subgrupo de indivíduos infectados com VHC<sup>(8, 15)</sup>, vários estudos não controlados com PEG-IFN e ribavirina demonstraram índices de RVS, respectivamente, de 26% a 45%<sup>(6, 10, 11, 17, 18, 23, 24)</sup>. Resultados preliminares de estudo retrospectivo multicêntrico nacional demonstraram resultados favoráveis, com RVS em 35% dos pacientes tratados e maior tolerabilidade ao esquema antiviral devido ao uso de eritropoetina e filgastrina em percentual razoável de pacientes<sup>(27)</sup>.

A duração do tratamento preconizada variou muito de centro para centro. A maioria individualizou a duração do esquema terapêutico (47%) ou recomendou tratamento por período de 1 ano (32%) corroborando com as diretrizes da SBH<sup>(28)</sup>. O documento de consenso da ILTS sugere tratamento por período superior a 1 ano<sup>(29)</sup>, mas muitos centros estão adotando tratamento individualizado ou a la carte mantendo o tratamento por intervalo variável após a confirmação de negatização do RNA do VHC por PCR qualitativo.

A resposta virológica precoce não foi empregada pela maioria dos centros como critério para suspensão do tratamento na 12ª

semana de acordo com recomendação do consenso nacional<sup>(28)</sup> e surpreendentemente todos os centros referiram estar realizando tratamento de pacientes com recorrência de hepatite C após o TH, a despeito da portaria n.º 863 do Ministério da Saúde não facultar o tratamento da doença pelo SUS para este subgrupo de pacientes. Tem-se conhecimento de que muitos pacientes utilizam liminares concedidas pela justiça comum para obtenção do tratamento, após o mesmo ter sido negado pelas secretarias regionais de saúde. A investigação deste dado não fez parte do questionário.

Estes dados reforçam a necessidade da revisão das diretrizes nacionais para tratamento da hepatite C, visando incluir os pacientes com recorrência hepatite C após o TH como candidatos ao tratamento da doença com PEG-IFN e ribavirina, assim como também estabelecer critérios nacionais para o acompanhamento dos pacientes transplantados por hepatite C e para o manejo e tratamento da recorrência da doença após o transplante de fígado.

#### AGRADECIMENTO

À Márcia Cristina Lacerda dos Santos pelo auxílio na realização do inquérito

---

Bittencourt PL, Silva RCSMA, Pessoa MG, Marroni CA, Colaboradores do Inquérito Nacional de Avaliação de Impacto de Recorrência da Hepatite C no Pós-Operatório do Transplante de Fígado. National survey about management and treatment options of hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(1):78-84.

**ABSTRACT – Background** - Recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation is one of the major clinical challenges faced by the liver transplantation community. Treatment of hepatitis C recurrence with pegylated interferon and ribavirin has been associated with sustained virological response in 21% to 45% of treated patients. Furthermore, it has been shown to halt disease progression after orthotopic liver transplantation and to prevent graft failure and the need for retransplantation at least in those subjects with sustained virological response. However, treatment of hepatitis C recurrence after orthotopic liver transplantation in Brazil was not recommended according to ministerial Law number 863. **Aims** - To assess the management and treatment options of hepatitis C recurrence after orthotopic liver transplantation in different liver transplantation centers in Brazil. **Methods** - Inquiries were sent to active liver transplantation centers throughout the country. **Results** - Nineteen centers accepted to participate and answered the questionnaire. Altogether they transplanted around 2,800 subjects, half of them with hepatitis C. Immunosuppressive regimen is comprised by tacrolimus and short-term prednisone in 53% of the centers. One third of them claim to use different schedules for hepatitis C patients. Protocol biopsies for diagnosis of recurrence are employed by 13 centers. Different histological criteria are used for the either diagnosis or decision for treatment in most of the centers. Approximately half of them (42%) indicate treatment in subjects with less severe stages of fibrosis (less than F2 according to METAVIR classification). All centers are referring patients for treatment with pegylated interferon and ribavirin, for 1 year, for 6 months or 1 year based on the genotype, or a la carte based on response, respectively, in 32%, 21% and 47% of the centers. Most of them (84%) do not stop treatment in early non-responders at the 12th week. **Conclusions** - Even in the absence of national guidelines and federal support, most of the liver transplantation centers in Brazil are treating patients with hepatitis C recurrence after orthotopic liver transplantation.

**HEADINGS** – Hepatitis C. Recurrence. Liver transplantation. Morbidity surveys.

---

## REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO. <http://www.abto.org.br>.
2. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24:289-93.
3. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, Cordoba J, Herola A, Ascher N, Mir J, Berenguer J, Wright TL. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol*. 2000;32:673-84.
4. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, Carrasco D, San Juan F, Burgueno MD, Mir J, Berenguer J. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32:852-8.
5. Berenguer M. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl*. 2003;9:s44-s7.
6. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Benlloch S, Berenguer J. Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. *J Hepatol*. 2006;44:717-22.
7. Biggins SW, Terrault NA. Should HCV-related cirrhosis be a contraindication for retransplantation? *Liver Transpl*. 2003;9:236-8.
8. Biggins SW, Terrault NA. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2005;9:505-23.
9. Brasil. Portaria n. 863 de 4 de novembro de 2002. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: hepatite viral crônica C [citado abr 2007] Disponível em: <http://saude.ms.gov.br/externo/downloads/Portaria863HepatitisVirais.doc>.
10. Brillanti S, Vivarelli M, De Ruvo N, Aden AA, Camaggi V, D'Errico A, Furlini G, Bellusci R, Roda E, Cavallari A. Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8:884-8.
11. Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol*. 2004;40:669-74.
12. Feray C, Caccamo L, Alexander GJ, Ducot B, Gugenheim J, Casanovas T, Loinaz C, Gigou M, Burra P, Barkholt L, Esteban R, Bizollon T, Lerut J, Minello-Franza A, Bernard PH, Nachbaur K, Botta-Fridlund D, Bismuth H, Schalm SW, Samuel D. European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP) Group. *Gastroenterology*. 1999;117:619-25.
13. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology*. 2002;122:889-96.
14. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, Maertens G, Williams R. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med*. 1996;334:815-20.
15. Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl*. 2003;9:s28-s34.
16. Lake JR. The role of immunosuppression in recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl*. 2003;9:s63-s66.
17. Mukherjee S, Gilroy RK, McCashland TM, Schafer DF. Pegylated interferon for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients with renal failure: a prospective cohort study. *Transplant Proc*. 2003;35:1478-9.
18. Neff GW, Montalbano M, O'Brien CB, Nishida S, Safdar K, Bejarano PA, Khaled AS, Ruiz P, Slapak-Green G, Lee M, Nery J, De Medina M, Tzakis A, Schiff ER. Treatment of established recurrent hepatitis C in liver-transplant recipients with pegylated interferon-alfa-2b and ribavirin therapy. *Transplantation*. 2004;78:1303-7.
19. Neuberger J. Treatment of hepatitis C virus infection in the allograft. *Liver Transpl*. 2003;9:s101-s8.
20. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM, Neuhaus P. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation*. 2004;77:226-31.
21. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, Radke C, Neuhaus P. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol*. 2004;41:830-6.
22. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, Garcia-Herola A, Olaso V, De Juan M, Gobernado M, Mir J, Berenguer J. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology*. 1999;29:250-6.
23. 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. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alpha2b and ribavirin: an open-label series. *Transplantation*. 2004;77:190-4.
24. Ross AS, Bhan AK, Pascual M, Thiim M, Benedict Cosimi A, Chung RT. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the treatment of post-liver transplant recurrent hepatitis C. *Clin Transplant*. 2004;18:166-73.
25. Sanchez-Fueyo A, Restrepo JC, Quinto L, Bruguera M, Grande L, Sanchez-Tapias JM, Rodes J, Rimola A. Impact of the recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation on the long-term viability of the graft. *Transplantation*. 2002;73:56-63.
26. Shiffman ML. Natural history and risk factors for progression of hepatitis C virus disease and development of hepatocellular cancer before liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:S14-20.
27. Silva RCMA, Da Silva RF, Pessoa MG, Sette Jr H, Couto CA, Vilela EG, Marroni C, Medeiros Fleck Jr A, Codes L, Bittencourt PL. Tratamento da recorrência da hepatite C no pós-operatório do transplante hepático: Resultados de estudo retrospectivo multicêntrico nacional. *GED Gastroenterol Endosc Dig*. 2005;24:s1.
28. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Consenso sobre Condutas nas hepatites virais B e C. São Paulo; agosto 2005. Disponível em <http://www.sbhepatologia.org.br/artigos>.
29. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl*. 2003;9:s1-s9.
30. Wright TL. How can we identify better those with recurrent hepatitis C who will respond to therapy? What are the optimal treatment regimen and treatment duration? *Liver Transpl*. 2003;9:s109-s13.

Recebido em 20/7/2006.  
Aprovado em 30/11/2006.