



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**CAROLINA SOFIA MARTINS TELES DE OLIVEIRA**

***EVOLUÇÃO DE DOENTES INFETADOS COM  
HEPATITE C APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO***

**ARTIGO CIENTÍFICO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR LUIS TOMÉ**

**FEVEREIRO/2015**

Carolina Sofia Martins Teles de Oliveira

**EVOLUÇÃO DE DOENTES INFETADOS COM  
HEPATITE C APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da

Universidade de Coimbra, Portugal

carolina.m.teles@outlook.com

*Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade de Coimbra, como parte  
dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina,  
sob orientação científica do Professor Doutor Luis Tomé*

## ÍNDICE

<b>Resumo.....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>3</b>
<b>Introdução.....</b>	<b>5</b>
<b>Materiais e Métodos.....</b>	<b>10</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>11</b>
<b>Discussão.....</b>	<b>21</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>31</b>
<b>Agradecimentos.....</b>	<b>33</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>34</b>

## RESUMO

**Introdução:** A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é atualmente a principal indicação para transplante hepático nos países desenvolvidos. A recorrência da infecção é universal nos doentes que são RNA VHC positivos no momento do transplante. O objetivo deste estudo é avaliar retrospectivamente a evolução destes doentes e os fatores que influenciam o curso da doença.

**Materiais e Métodos:** Foram incluídos os 62 doentes com infecção VHC submetidos a transplante hepático desde Outubro de 1994 até Outubro de 2013. Foram realizados 12 retransplantes para 11 doentes retransplantados. 31 doentes são seguidos regularmente no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Foi feita uma análise descritiva dos dados, e comparação de sobrevivências, recorrendo a uma análise Kaplan-Meier.

**Resultados:** Os principais motivos para transplante foram cirrose hepática por VHC, em 29 doentes (46,8%), e carcinoma hepatocelular (CHC) enxertado num fígado cirrótico por VHC, em 25 doentes (40,3%). A idade média dos doentes era de 49 anos. O genótipo VHC mais frequentemente encontrado foi o genótipo 1 (n=27). 4 doentes apresentavam valores de RNA VHC pré-transplante indetectáveis. 43 doentes apresentaram recorrência da infecção com valores detetáveis de RNA VHC. 14 negativaram durante o *follow-up*, 6 sob terapêutica antiviral com peginterferon alfa (pegIFN) e ribavirina. 39 apresentaram evidência histológica de recorrência da infecção. 24 doentes sofreram rejeição aguda e 2 rejeição crónica. 43 doentes apresentaram complicações, 16 (37,2%) vasculares, 14 (32,6%) biliares e 27 (62,8%) infeções bacterianas. Considerando todos os doentes, 41,9% (n=26) faleceram, 12 no primeiro ano, e a sobrevivência ao fim de 5 anos foi de 67,8%. Dos 11 doentes

retransplantados, 72,7% (n=8) faleceram e a sobrevivência média após o retransplante foi de 17 anos.

**Conclusão:** A recorrência da infecção ocorreu em mais de 95% dos doentes vivos após D30, sendo quase universal nesta série. Os doentes com infecções bacterianas apresentaram a mais baixa taxa de sobrevivência aos 5 anos, em comparação com as outras complicações. Observou-se uma taxa de negatificação relativamente baixa, o que mostra a necessidade de se aplicarem regimes terapêuticos com melhores taxas de resposta virológica sustentada e sem recurso ao interferon, como é o caso do sofosbuvir.

**Palavras-chave:** Hepatite C, Transplante Hepático, Carcinoma Hepatocelular, Recorrência da infecção, Sobrevivência, Complicações pós-transplante.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Hepatitis C virus (HCV) infection is currently the most important indication for liver transplant in the developed countries. The recurrence of the infection is universal in patients who have positive HCV RNA levels at the time of the transplant. The purpose of this study is to analyse retrospectively the long-term outcome of these patients and the factors that influence the course of the disease.

**Patients and Methods:** The authors included the 62 patients with HCV infection who underwent liver transplantation from October 1994 to October 2013. 11 patients were retransplanted, one patient twice, making a total of 12 retransplants. 31 patients are regularly followed-up in Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). The authors used a descriptive analysis and a Kaplan-Meier analysis, for survival comparison.

**Results:** The main reasons for transplantation were HCV-related liver cirrhosis, in 29 patients (46,8%), and HCV-associated hepatocellular carcinoma (HCC), in 25 patients (40,3%). The mean age of the patients was 49 years. Genotype 1 was the most frequently found genotype (n=27). 4 patients presented undetectable HCV RNA levels prior to transplantation. Recurrence occurred in 43 patients, with positive HCV RNA levels. 14 patients achieved negative results for HCV RNA during follow-up, 6 of whom were under antiviral therapy with peginterferon alfa (pegIFN) and ribavirin. 39 showed evidence of histological recurrence of the infection. 24 developed acute cellular rejection and 2 chronic rejection. 43 patients developed complications, 16 (37,2%) vascular, 14 (32,6%) biliary and 27 (62,8%) bacterial infections. Considering all patients, 41,9% (n=26) died, 12 during the

first year after transplant, and the 5-year survival rate was 67,8%. Of the 11 patients who were retransplanted, 72,7% died and the mean survival after retransplant was 17 years.

**Conclusion:** The recurrence of the HCV infection occurred in more than 95% of the patients alive after D30, almost universal in this series. Patients with bacterial infections presented the lowest 5-year survival rate, in comparison with other complications. In this study, the sustained virological response (SVR) rate was low, which shows the importance of applying treatment regimens that provide better SVR rates, without the use of interferon, such as sofosbuvir.

**Keywords:** Hepatitis C, Liver Transplant, Hepatocellular Carcinoma, Recurrence of the infection, Survival, Post-transplant Complications.



## **INTRODUÇÃO**

### **Vírus da hepatite C**

O vírus da hepatite C (VHC) é uma importante causa de doença hepática, afetando cerca de 170 milhões de pessoas em todo o mundo [1,2]. O VHC é um vírus de RNA que apresenta alta heterogeneidade genética, podendo ser classificado em 6 genótipos principais, designados de 1 a 6, e 120 subtipos [2]. Os diferentes genótipos apresentam distribuições geográficas variáveis, sendo que o mais frequente é o genótipo 1 [3].

### **Curso da infecção causada pelo VHC**

A infecção pelo VHC apresenta-se inicialmente como hepatite aguda, evoluindo para hepatite crónica em 50 a 84% dos casos [4]. Existe ainda o potencial risco de progressão para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) [5]. Inúmeros factores estão associados ao risco de progressão da doença, nomeadamente sexo masculino, idade de início da doença avançada, genótipo do VHC, co-infecção do VIH e consumo de álcool [6,7]. No entanto, 15 a 40% dos doentes com hepatite aguda apresentam resolução autolimitada da doença, com eliminação espontânea do vírus geralmente nos primeiros 3 meses [5]. Nos restantes casos e se a virémia se mantiver durante mais de 6 meses, a doença progride para hepatite crónica [7], a qual é geralmente assintomática ou apresenta-se apenas com sintomas inespecíficos como fadiga, circunstância que torna difícil a identificação dos doentes [6]. A hepatite crónica pode também ser acompanhada de manifestações extra-hepáticas, incluindo hematológicas, metabólicas, vasculares e reumatológicas [1].

## **Diagnóstico**

O *gold standard* para o diagnóstico da hepatite C é a seroconversão para anticorpo anti-VHC positivo com a deteção de RNA VHC no soro [4]. O RNA VHC é o marcador mais precoce de infeção aguda, tornando-se detetável ao fim de 1 a 3 semanas após a exposição [2,7]. A elevação da alanina aminotransferase (ALT) ocorre de seguida, e mais tarde, ao fim de 4 a 10 semanas após a exposição, torna-se detetável a presença de anticorpos anti-VHC [4].

## **Tratamento**

### **Indicações e objetivo**

Após o diagnóstico deve ser considerada terapêutica antiviral em indivíduos com níveis de VHC detetáveis, níveis elevados de ALT, biópsia sugestiva de doença hepática progressiva e na ausência de co-morbilidades ou contra-indicações [6]. O principal objetivo do tratamento é conseguir uma resposta virológica sustentada (RVS), a qual é definida como RNA VHC indetetável pelo menos 6 meses após a descontinuação da terapêutica [4].

### **Tratamento convencional**

Nos últimos 10 anos, o tratamento recomendado era a combinação de pegIFN com ribavirina [1,3], uma vez que era o regime terapêutico com as taxas de resposta mais elevadas [6]. No entanto, este esquema terapêutico tem vindo a apresentar várias desvantagens nomeadamente taxas de resposta virológica sustentada subótimas, de apenas 40 a 50% dos doentes infetados com genótipo 1 e 80% daqueles infetados com genótipo 2 e 3 [8], baixa tolerabilidade e descontinuação da terapêutica associada, e ainda o facto de estar contraindicada em alguns doentes [9].

### **Tratamentos modernos**

Novas terapêuticas têm sido desenvolvidas nomeadamente fármacos antivirais de ação direta, os quais estão associados a uma melhoria nas taxas de resposta virológica sustentada, principalmente nos doentes infetados com o genótipo 1 [1,2]. Os primeiros fármacos deste grupo a serem aprovados revelaram um aumento das resistências quando usados em monoterapia, obrigando assim a terapêutica tripla com pegIFN e ribavirina de modo a serem eficazes [10].

O sofosbuvir, um inibidor da polimerase NS5B com efeito pangotípico, é o primeiro fármaco a entrar no mercado que permite regimes terapêuticos sem interferon, reduzindo assim os efeitos adversos e contraindicações [9-12]. Além disso, doentes infetados pelo genótipo 2 ou 3 tratados com a combinação de sofosbuvir com ribavirina durante 12 semanas apresentaram altas taxas de resposta virológica sustentada, atingindo 90% no genótipo 2 [11], tendo-se tornado o novo *gold standard* do tratamento [13]. Contudo, no caso do genótipo 1, 4, 5 e 6 poderá ser ainda necessário fazer terapêutica combinada de sofosbuvir com outro agente de ação direta [9,13].

### **Doença hepática causada pelo VHC e transplante hepático**

A infeção pelo VHC é atualmente a principal indicação para transplante hepático nos países desenvolvidos, quer pela cirrose hepática como pelo carcinoma hepatocelular enxertado [14,15]. A frequência de carcinoma hepatocelular como motivo para transplante tem vindo a aumentar apesar de permanecer assunto de controvérsia [16]. Existem diferentes sistemas de estadiamento para determinar o prognóstico e o tratamento mais adequado. Os Critérios de Milão prevêem melhor prognóstico e menor probabilidade de recorrência do tumor nos

doentes em que existe um único nódulo com diâmetro  $\leq 50$  mm ou quando existem até 3 nódulos com diâmetro  $\leq 30$  mm, sem manifestações extra-hepáticas nem invasão vascular, estando o transplante hepático reservado para estes casos [16,17]. Os doentes com tumores excluídos pelos Critérios de Milão podem ser submetidos a terapias de *downstaging*, sendo as mais utilizadas a quimioembolização transarterial e a ablação por radiofrequência [18]. A ressecção hepática pode ser considerada em alguns doentes, podendo mesmo ser curativa [16,18]. Doentes nos quais o *downstaging* tenha sido bem sucedido podem tornar-se candidatos a transplante tal como se se incluíssem desde o início nos critérios [19].

## **Recidiva**

A recorrência da infecção VHC é universal nos doentes RNA VHC positivos no momento do transplante [14,20]. Existem múltiplos fatores relacionados com o dador, doente transplantado, vírus e com o processo de transplante que se associam a uma mais rápida progressão da doença, perda do enxerto e diminuição da sobrevivência dos doentes [21]. Os principais determinantes de progressão de doença são: alta carga viral no momento do transplante ou imediatamente a seguir, infecção pelo genótipo 1, co-infecção VIH, infecção por herpesvírus, nomeadamente citomegalovirus (CMV), idade do dador superior a 50 anos, imunossupressão no contexto de terapêutica de rejeição aguda, nomeadamente múltiplos bólus de corticosteroides [20-23]. Contudo, não há nenhum fator que isoladamente seja capaz de prever qual será a história natural da doença após o transplante, sendo que é a combinação de vários fatores que permite prever quais os doentes em alto risco de desenvolver recorrência severa [24].

## **Objetivos**

Desde 1994 que cerca de 60 doentes com hepatite C foram transplantados no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). O objetivo deste estudo é avaliar retrospectivamente a evolução destes doentes, tentando perceber de que forma a recorrência da infeção influencia o curso da doença, a sobrevivência dos doentes e dos enxertos, e ainda analisar os fatores que poderão contribuir para maior severidade da doença. Efetivamente, uma boa compreensão da história natural da hepatite C e dos fatores que a influenciam permite otimizar a monitorização dos doentes transplantados bem como maximizar o benefício do transplante e dos regimes terapêuticos impostos. Por outro lado, a importância desta análise prende-se também com a necessidade de perceber se os resultados apresentados na literatura são comparáveis com a realidade do Hospital referido, procurando assim melhorar todo o acompanhamento do doente transplantado por hepatite C.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar a evolução dos doentes transplantados por hepatite C no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Desde Outubro de 1994 até Outubro de 2013, foram submetidos a transplante hepático 62 doentes com infeção pelo vírus da hepatite C, 48 do sexo masculino. Destes 62 doentes, 11 (17,7%) foram retransplantados, um dos doentes duplamente, fazendo um total de 74 transplantes. Dois doentes perderam-se no *follow-up*; dois estão vivos mas foram seguidos por longos períodos de tempo em outros hospitais; um doente passou a ser seguido noutra Instituição a partir de 2012. Faleceram 26 doentes. No total, são 31 doentes vivos seguidos regularmente no CHUC. Nenhum doente foi excluído. Os dados foram recolhidos a partir do processo físico e informático dos doentes.

Quanto à análise estatística, foi feita uma análise descritiva dos dados, utilizando tabelas de frequências. Algumas variáveis foram expressas com o valor da média, desvio padrão, valor máximo e mínimo, e moda, respetivamente nos casos apropriados. Para a estimativa da sobrevida dos doentes ao fim 30 dias, 6 meses, 1 ano, 5 anos e 10 anos, foi utilizada uma análise de Kaplan-Meier. Para a comparação de sobrevivências utilizei o teste Log Rank considerando  $p < 0,05$ . Toda a análise estatística foi realizada com o recurso ao SPSS Statistics.

## RESULTADOS

A amostra era constituída pelos 62 doentes com infeção pelo vírus da hepatite C, 48 (77%) do sexo masculino, que foram submetidos a transplante hepático devido a cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). A idade dos doentes no momento do transplante variou entre 18 e 64 anos, com uma média de  $49,4 \pm 9,4$  anos.

Os motivos para transplante foram cirrose hepática por VHC, em 29 doentes (46,8%); carcinoma hepatocelular (CHC) enxertado num fígado cirrótico por VHC, em 25 doentes (40,3%); cirrose hepática por VHC e abuso de álcool em 6 doentes (9,7%); e falência hepática aguda num contexto de co-infeção VHB/VHC em 2 doentes (3,2%). Para além dos 25 doentes com CHC diagnosticado antes do transplante, outros 3 (4,8%) apresentavam carcinoma hepatocelular incidental.

Em 39 doentes havia registo do genótipo. O genótipo VHC mais frequentemente encontrado foi o genótipo 1, identificado em 27 doentes (69,2%), dos quais 12 apresentavam o subtipo 1a e 13 o subtipo 1b. O genótipo 2b foi detetado em 1 doente (2,6%) e o 3a em 6 (15,4%). Em 5 doentes (12,8%), o genótipo era indeterminado.

Dos 62 doentes transplantados, existia informação sobre a carga viral pré-transplante em 41 doentes, dos quais 4 (9,8%) apresentavam valores de RNA VHC pré-transplante indetetáveis. No pré-transplante, 19 doentes (30,6%) fizeram terapêutica antiviral, sendo que destes, 11 (57,9%) fizeram tratamento com interferon alfa e os restantes 8 (44,4%) fizeram tratamento com pegIFN mais ribavirina.

Além da infecção por VHC, alguns doentes apresentavam co-infecção pelo vírus da hepatite B (VHB). Dos 59 doentes com registo sobre possível infecção VHB, 2 doentes (3,4%) apresentavam simultaneamente valores positivos de AgHBs, AgHBe e AcHBc; 14 doentes (23,7%) tinham estado previamente infetados, com eliminação eficaz do vírus, apresentando valores negativos de AgHBs e AgHBe mas valores positivos de AcHBc, AcHBe e AcHBs; 6 doentes (10,2%) apresentavam exclusivamente valor positivo de AcHBs e outros 6 doentes (10,2%) valor positivo de AcHBc. Finalmente, 31 dos 59 doentes (52,5%) apresentavam valores negativos dos marcadores de infecção VHB.

Quanto ao CMV, em 37 doentes (74%) havia positividade para o anticorpo anti-CMV, sendo 13 (26%) negativos, e em 12 casos não havia registo.

Dos 62 transplantes primários, 23 (37,1%) foram transplantes sequenciais e 39 (62,9%) utilizaram órgão de cadáver. A idade média dos dadores era  $40,7 \pm 15,1$  anos, variando entre 16 e 75 anos. A média do tempo de isquémia fria foi  $416,1 \pm 253,2$  minutos e a do tempo de isquémia quente de  $40,3 \pm 30,1$  minutos, sendo a média do tempo de isquémia total de  $463,3 \pm 276,1$  minutos.

O internamento após transplante hepático teve em média uma duração de  $28,7 \pm 31,2$  dias. O valor máximo médio de Alanina Aminotransferase (ALT) foi 1120,8, tendo o valor máximo variado entre 188 e 4635, e sendo atingido mais frequentemente ao dia 0; o valor máximo médio de Aspartato Aminotransferase (AST) foi 1760,6, tendo variado entre 122 e 7138, e sendo atingido mais frequentemente ao dia 1; o valor máximo médio de  $\gamma$ -Glutamyl Transferase (GGT) foi 287,6, tendo variado entre 41 e 1213, e sendo atingido mais



frequentemente ao dia 7; o valor máximo médio de Fosfatase Alcalina (FA) foi 139,1, tendo variado entre 44 e 901, e sendo atingido mais frequentemente ao dia 7; o valor máximo médio de Bilirrubina Total (BT) foi 9,5, tendo variado entre 1,3 e 43,9, e sendo atingido mais frequentemente ao dia 0. Nos primeiros 30 dias após o transplante, 12 doentes (19,4%) foram submetidos a diálise.

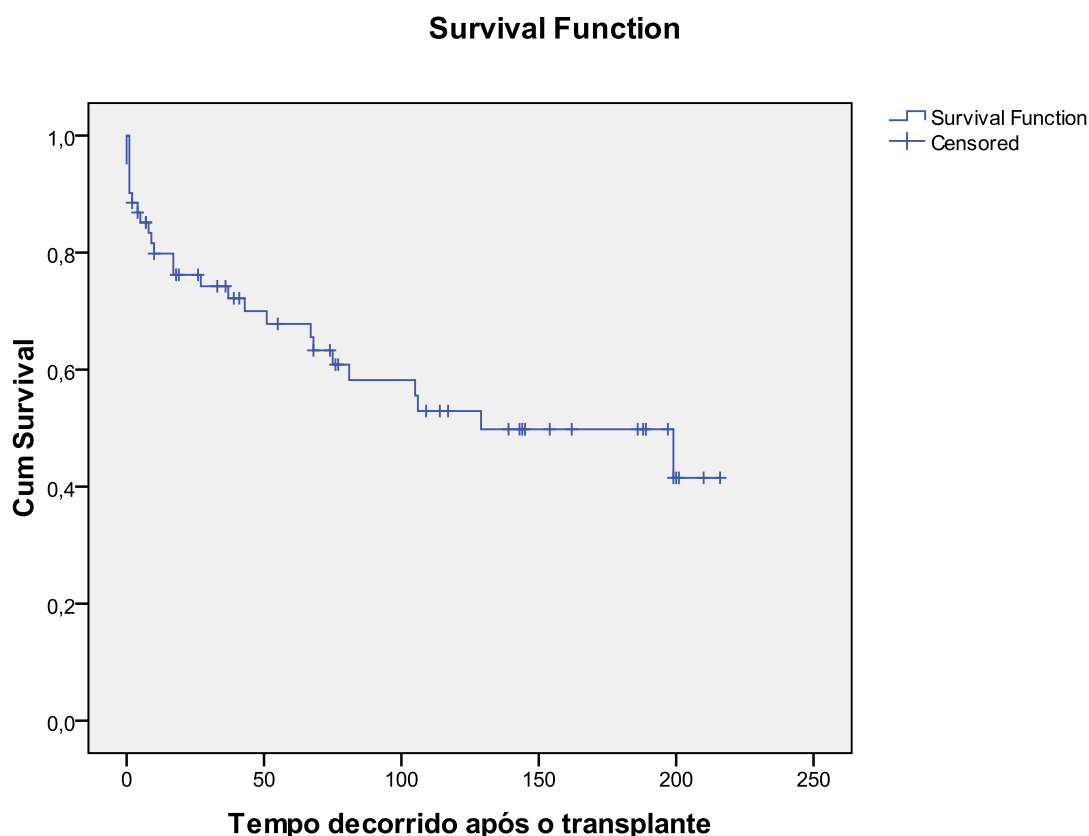
**Tabela 1:** Valores laboratoriais mais elevados de função e enzimologia hepática e dia de internamento correspondente.

<b>Parâmetro laboratorial</b>	<b>Valor (Média)</b>	<b>Valor mínimo</b>	<b>Valor máximo</b>	<b>Dia de internamento (Moda)</b>
<b>ALT (U/L)</b> N: 0-50	1120,8	188	4635	0
<b>AST (U/L)</b> N: 0-45	1760,6	122	7138	1
<b>GGT (U/L)</b> N: 8-70	287,6	41	1213	7
<b>FA (U/L)</b> N: 40-150	139,1	44	901	7
<b>BT (mg/dl)</b> N: 0,1-1	9,5	1,3	43,9	0

Em 25 doentes havia conhecimento prévio de pelo menos um nódulo maligno, mas em 3 casos a descoberta foi incidental. A peça de hepatectomia dos 28 doentes com CHC mostrou que o número de nódulos de CHC mais frequentemente encontrado foi 1, em 11 doentes (39%). 8 doentes apresentavam 2 nódulos, 5 doentes 3 nódulos, 2 doentes 4 nódulos e 2 doentes 5 nódulos. O valor médio do diâmetro do maior nódulo foi de 34,6 mm, variando entre 10 e 70 mm. Em 4 casos (14,3%), o maior nódulo tinha mais de 50 mm. Este nódulo encontrava-se mais frequentemente no lobo direito (n=22 doentes). Em 10 doentes (35,7%), os Critérios de Milão estavam ultrapassados na peça de hepatectomia. 10 doentes (35,7%)

tinham sido submetidos a sessões de quimioembolização e 1 doente (3,6%) sofreu ablação de um dos seus nódulos, antes do transplante.

Dos 62 doentes, 26 (41,9%) morreram, e um cidadão estrangeiro regressou ao seu país de origem, não se conhecendo a sua situação atual. No primeiro ano 12 doentes faleceram, 2 doentes em D0, 2 no primeiro mês após o transplante, 5 nos primeiros 6 meses e 3 no segundo semestre. A sobrevivência média foi de  $127,5 \pm 12,8$  meses. A taxa de sobrevivência (Figura 1) ao fim de 30 dias foi de 93,4%; ao fim de 6 meses foi de 85,2%; ao fim de um ano foi de 79,8%; ao fim de 5 anos 67,8%; e ao fim de 10 anos 52,9%.

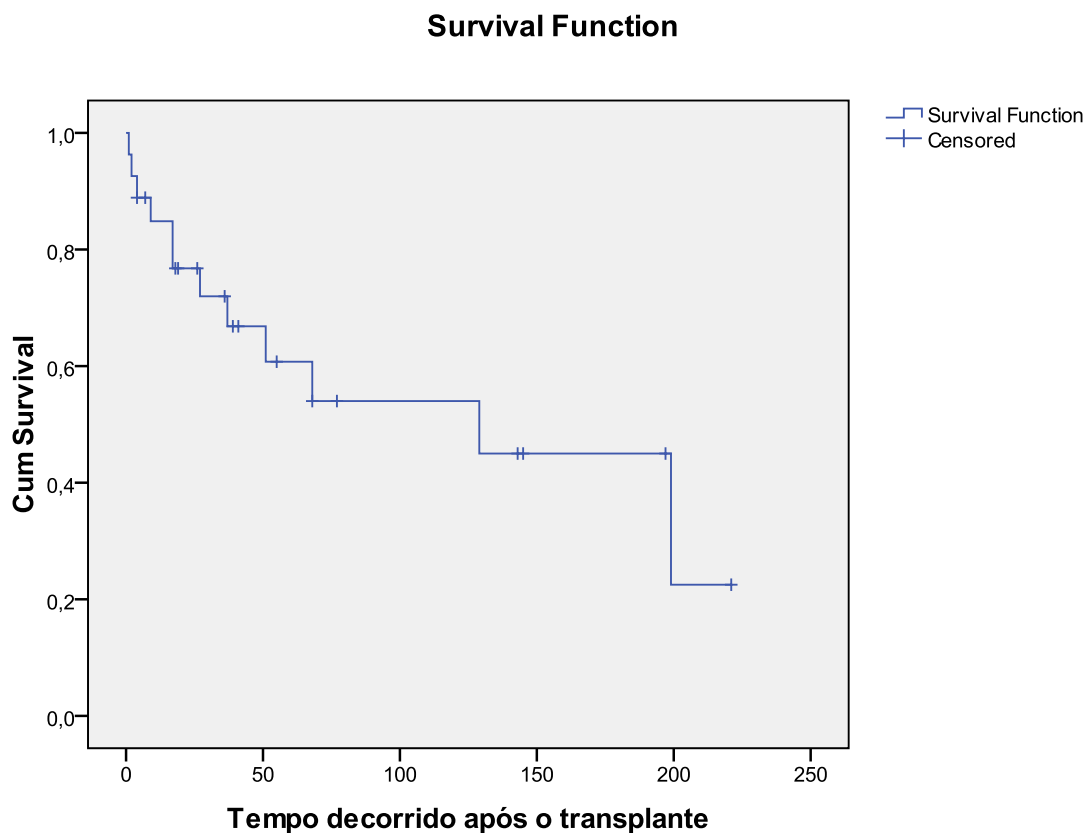


**Figura 1:** Sobrevivência cumulativa na população em estudo (tempo em meses).

As principais causas de morte nestes doentes foram sépsis com falência multiorgânica, em 6 doentes (23,1%); complicações cirúrgicas, em 6 doentes (23,1%); recorrência do carcinoma

hepatocelular, em 4 doentes (15,4%); e cirrose hepática por recorrência da infecção VHC em 3 doentes (11,5%). As causas de morte nos restantes doentes (30,8%) foram *primary non function*, miopericardite constrictiva, linfoma, AVC hemorrágico e colangiopatia isquêmica. 1 doente teve morte súbita de causa indeterminada e em outro doente a causa de morte é desconhecida.

Relativamente aos 28 doentes com CHC, faleceram 13 (46,4%), e um cidadão estrangeiro deslocou-se para o seu país, não se conhecendo o seu destino atual. A sobrevivência média dos doentes com CHC foi de  $118,9 \pm 20,2$  meses. Dois doentes morreram antes dos 60 dias; outros 2 no primeiro ano; 4 doentes faleceram mais de 5 anos após o transplante. A sobrevida acumulada (Figura 2) ao fim de 6 meses foi de 88,9%; ao fim de 1 ano foi de 84,8%; aos 5 anos foi de 60,8%; e aos 10 anos foi de 54,0%.



**Figura 2:** Sobrevida cumulativa dos doentes com CHC (tempo em meses).

As causas de morte no subgrupo de doentes com CHC foram: 5 (38,5%) por sépsis com falência multiorgânica; 4 (30,8%) por recidiva do carcinoma hepatocelular; 1 doente por recidiva da infecção VHC, 1 por complicações cirúrgicas e 1 por AVC hemorrágico. Em 1 doente, desconhece-se a causa de morte.

Dos 58 doentes que sobreviveram após D30, havia informação sobre os níveis de RNA VHC no soro em 49 doentes, sendo que 43 (87,8%) apresentaram recorrência da infecção com valores detetáveis de RNA VHC. 23 doentes (39,7%) fizeram terapêutica antiviral com pegIFN mais ribavirina. Dos 43 doentes com recorrência da infecção VHC, 14 (32,6%) negativaram durante o *follow-up*, 6 sob terapêutica antiviral com pegIFN e ribavirina.

Nestes 58 doentes, foi efetuada uma biópsia hepática em 47. 39 (83,0%) apresentaram evidência histológica de recorrência da infecção. A recorrência histológica ocorreu em média 524,2 dias após o transplante e o tempo mediano de recorrência foi de 321,5 dias. 24 doentes (51,1%) sofreram rejeição aguda, dos quais 2 (8,3%) apresentaram biópsia hepática compatível com rejeição aguda severa. A rejeição aguda ocorreu em média 109,3 dias depois do transplante, tendo ocorrido durante o primeiro mês em 12 doentes (50%). 2 dos 47 doentes (4,3%) apresentaram rejeição crônica.

Dos 58 doentes, havia registo da terapêutica imunossupressora em 53. Destes 53 doentes, 35 (66,0%) fizeram tratamento com ciclosporina, 10 (18,9%) com tacrolimus e 8 (13,2%) fizeram tratamento com ciclosporina e mais tarde tacrolimus. 30 doentes (56,6%) fizeram ainda tratamento com micofenolato de mofetil, 20 (37,7%) com prednisolona, e 5 (9,4%) com sirolimus. Dos 53 doentes, 9 (17,0%) fizeram bólus de corticosteroides.

Para além da recorrência da hepatite C e da rejeição do enxerto, durante o *follow-up*, 43 doentes (74,1%) apresentaram complicações (Tabela 2): 16 doentes (37,2%) apresentaram complicações vasculares, 14 (32,6%) complicações biliares e 27 (62,8%) infeções bacterianas, sendo que 13 destes doentes (30,2%) desenvolveram mais do que um tipo de complicação. Foram ainda detetados 5 casos de infeção por CMV e 4 casos de infeção fúngica.

A sobrevivência média dos doentes com uma ou mais complicações foi de 117 meses, sendo a sua sobrevivência cumulativa aos 5 anos de 67,3%. No subgrupo de doentes com complicações vasculares, a sobrevivência média e a sobrevivência cumulativa aos 5 anos foram 120 meses e 68,6% respetivamente; nos doentes com complicações biliares foram 154 meses e 73,5%; e nos doentes com infeção bacteriana foram 85 meses e 54,7%.

<b>Tabela 2:</b> Complicações vasculares, biliares e infeções bacterianas.		
	<b>Número de doentes</b>	<b>Percentagem de doentes</b>
<b>Complicações vasculares<sup>a</sup></b>	16	37,2%
Trombose da artéria hepática <sup>b</sup>	5	31,3%
Estenose da artéria hepática <sup>b</sup>	7	43,8%
Trombose da veia porta <sup>b</sup>	5	31,3%
<b>Complicações biliares<sup>a</sup></b>	14	32,6%
Estenose <sup>b</sup>	6	42,9%
Fuga <sup>b</sup>	9	64,3%
Remoção do tubo de Kehr <sup>b</sup>	1	7,1%
Prótese <sup>b</sup>	4	28,6%

<b>Infeções bacterianas<sup>a</sup></b>	27	62,8%
Incisão <sup>b</sup>	5	18,5%
Colangite <sup>b</sup>	7	25,9%
Abscesso intrahepático <sup>b</sup>	3	11,1%
Peritonite <sup>b</sup>	5	18,5%
Respiratória <sup>b</sup>	14	51,9%
Urinária <sup>b</sup>	8	29,6%
Bacteriemia <sup>b</sup>	12	46,2%
<b>Legenda:</b> a – percentagem refere-se ao total dos 43 doentes que apresentaram complicações; b – percentagem refere-se ao número de doentes que apresentaram o tipo de complicação correspondente.		

No período após o transplante, ocorreram 12 retransplantes para 11 doentes retransplantados. 3 (25,0%) retransplantes ocorreram por *primary non function*; 3 (25,0%) por colangiopatia isquémica; 3 (25,0%) por hepatite colestática fibrosante; 2 (16,7%) por cirrose associada a infeção VHC; e 1 (8,3%) por polineuropatia amiloidótica familiar adquirida (PAF). 8 destes doentes (72,7%) faleceram. A sobrevivência média destes 8 doentes após o retransplante foi de  $16,5 \pm 5,2$  dias. 2 morreram no dia do retransplante e a sobrevivência cumulativa em D30 foi de 36,4%.

Em relação aos 31 doentes (50,0%) vivos seguidos regularmente no CHUC, a data da última revisão de hemograma e parâmetros bioquímicos incluindo função hepática (Tabela 3) ocorreu em média 2583 dias após o transplante hepático. 1 doente (3,1%) apresentava valores normais. 24 (77,4%) apresentavam alterações no hemograma (hemoglobina, leucócitos e/ou plaquetas), sendo que 6 destes doentes apresentavam exclusivamente alteração nos níveis de hemoglobina (valores inferiores a 13,5 g/dL no sexo masculino e 11,5 g/dL no sexo feminino), 4 apresentavam exclusivamente alteração do valor das plaquetas (inferior a

150x10<sup>9</sup>/L), e os restantes 14 doentes apresentavam alteração em mais do que um destes parâmetros. 24 doentes (77,4%) apresentavam alteração nos parâmetros de função e enzimologia hepática. 15 doentes (48,4%) apresentavam elevação dos níveis de creatinina, 12 doentes com valor no intervalo 1,2-2 mg/dL e 3 com valores superiores a 2 mg/dL, sendo indicativo de lesão renal; 12 doentes (37,5%) apresentavam elevação dos valores da glicémia (acima de 110 mg/dL).

<b>Tabela 3:</b> Última revisão de hemograma e parâmetros bioquímicos incluindo função hepática.				
<b>Parâmetro laboratorial</b>	<b>Número de doentes</b>	<b>Valor (média)</b>	<b>Valor mínimo</b>	<b>Valor máximo</b>
<b>Hemoglobina (g/dL)</b> N: ♂13,5-17,5; ♀ 11,5-15,5	17	12,7	10,0	16,4
<b>Leucócitos (x10<sup>9</sup>/L)</b> N: 4-11	11	5,8	2	16,2
<b>Plaquetas (x10<sup>9</sup>/L)</b> N: 150-499	17	145,4	64	365
<b>Glicémia (mg/dL)</b> N: 70-110	12	112,4	57	155
<b>Creatinina (mg/dL)</b> N: 0,9-1,2	15	1,6	0,76	5,89
<b>Albumina (g/dL)</b> N: 3,5-5	1	3,9	1,47	4,7
<b>BT (mg/dL)</b> N: 0,1-1	12	1,2	0,3	10,0
<b>Quick (%)</b> N: 70-100	5	87,9	67	116
<b>ALT (U/L)</b> N: 0-50	10	64,2	6	301
<b>AST (U/L)</b> N: 0-45	12	68,5	17	299
<b>FA (U/L)</b> N: 40-150	11	203,6	50	1438
<b>GGT (U/L)</b> N: 8-70	18	210,8	10	1360

Considerando os 31 doentes vivos seguidos no CHUC, 3 foram retransplantados. Nestes 3 casos já tinha sido possível erradicar a infecção recidivada no momento do retransplante. Num caso a recorrência da infecção tinha já causado uma cirrose hepática. No outro havia fibrose portal ligeira, tendo a reintervenção sido motivada por uma PAF adquirida. Outro doente foi retransplantado por colangiopatia isquémica. Estes doentes mantêm histologia normal com RNA negativo.

Consideremos os 28 doentes vivos não retransplantados seguidos regularmente neste Hospital. 17 (60,7%) destes doentes mantêm-se positivos para RNA. A fibrose portal (Scheuer) na última biópsia hepática era F0 em 12 casos; F1 em 5; F2 em 6; F3 em 2; e F4 em 3.

- Considerando os 12 doentes F0, verifica-se que, com uma exceção, a biópsia hepática avaliada tinha sido efetuada menos de 2 anos depois do transplante. No outro caso, a última biópsia hepática tinha sido efetuada mais de 5 anos depois, não tendo determinações positivas para RNA desde o transplante (realizado há mais de 14 anos). Apenas 4 destes doentes eram negativos para RNA na última determinação. Nos outros doentes as concentrações dispersavam-se entre 2,13 e 7,06 (log<sub>10</sub> de UI.ml).
- Dos 2 doentes F3, apenas 1 era positivo para RNA (3,0 log<sub>10</sub> de UI.ml).
- Dos 3 doentes F4, apenas 1 era positivo para RNA (7,70 log<sub>10</sub> de UI.ml). Este doente foi transplantada há mais de 18 anos, tendo a última biópsia hepática sido efetuada cerca de 11 anos depois do transplante.
- Dos 16 doentes que apresentavam fibrose hepática na última biópsia, em 9 casos (56,3%) a biópsia tinha sido realizada nos primeiros 5 anos após o transplante.
- Nos 8 doentes em que decorreram mais de 5 anos entre o transplante e a última biópsia hepática encontraram-se 1 F0; 1 F1; 4 F2; 1 F3; 1 F4.



## **DISCUSSÃO**

### **Consequências da infecção por VHC. Importância relativa na indicação para transplante**

A hepatite C é a principal indicação para transplante hepático no mundo ocidental, seja pela cirrose hepática ou pelo carcinoma hepatocelular associados [14,15]. A frequência de carcinoma hepatocelular como motivo para transplante tem vindo a aumentar apesar de permanecer assunto de controvérsia [16]. Nos doentes em estudo, o principal motivo para transplante foi cirrose hepática por VHC em 46,8% dos doentes, seguido de carcinoma hepatocelular enxertado num fígado cirrótico a VHC em 40,3% dos casos.

### **Carcinoma hepatocelular**

#### **Relação com hepatite C**

O carcinoma hepatocelular é o tumor hepático maligno mais comum em adultos, o qual se desenvolve frequentemente num fígado cirrótico por infecção VHC [16,17]. No caso da infecção VHC, após o estabelecimento de cirrose, a incidência anual de CHC é de 1-7%, sendo que em estudos retrospectivos 1 a 23% dos doentes com cirrose desenvolvem este tumor [15,25]. Neste estudo, 45,2% (n=28) dos doentes apresentavam CHC, 25 dos casos diagnosticados antes do transplante e 3 casos incidentais.

#### **Crítérios de Milão**

De acordo com os Critérios de Milão, a indicação para transplante nestes casos ocorre se existir um único nódulo com diâmetro  $\leq 50$  mm ou quando existem até 3 nódulos com

diâmetro  $\leq 30$  mm, sem manifestações extra-hepáticas nem invasão vascular [16,17]. No presente estudo, em 35,7% dos doentes (n=10) com CHC, os Critérios de Milão estavam ultrapassados na peça de hepatectomia, sendo que 1 doente apresentava um único nódulo com mais de 50 mm, 5 doentes apresentavam 2 ou 3 nódulos, tendo o maior nódulo mais de 30 mm, 2 doentes apresentavam 4 nódulos e outros 2 doentes apresentavam 5 nódulos. 3 destes 10 doentes tinham sido previamente submetidos a métodos de *downstaging*: quimioembolização em dois dos casos e ablação no outro.

### **Recidiva da hepatite C**

A recorrência da infecção VHC é universal nos doentes RNA VHC positivos no momento do transplante [14,20]. Efetivamente, quando há resposta virológica sustentada à terapêutica antiviral antes do transplante, o risco de recorrência é consideravelmente reduzido [22].

A recorrência da hepatite associada à infecção pelo VHC ocorre tipicamente nos primeiros 6 meses após o transplante em cerca de 50% dos doentes [21], e em 80% após 5 anos [26]. A hepatite crônica pode estabelecer-se subsequentemente nos 6 a 12 meses a seguir ao transplante [27]. No presente estudo, 4 doentes apresentavam valores indetetáveis de RNA VHC pré-transplante, 3 dos quais fizeram terapêutica antiviral pré-transplante. 43 (87,8%) dos doentes vivos após D30 apresentaram recorrência da infecção com valores detetáveis de RNA VHC. A recorrência histológica foi documentada em 39 casos, sendo que em 50% ocorreu nos primeiros 12 meses (Mediana=321,5 dias).

Uma forma mais rara (2-14%) de recorrência da infecção VHC é a hepatite colestática fibrosante que progride rapidamente para falência hepática [21,26,27]. Neste estudo, 3

doentes (4,8%) desenvolveram hepatite colestática fibrosante, o que terá motivado retransplante.

### **Dados da última biópsia hepática**

A progressão da fibrose devido à recorrência da hepatite C após o transplante é mais acelerada relativamente ao período pré-transplante, desenvolvendo-se fibrose ao fim de 5 anos em 20 a 54% dos doentes [28]. Por este motivo, deve ser feita regularmente biópsia hepática, dado que é um método fundamental para avaliação da recorrência histológica e da fibrose hepática [29]. Nesta série, os resultados da última biópsia nos 28 doentes vivos não retransplantados seguidos regularmente revelaram que quase metade destes doentes (n=12) apresentavam F0 na última biópsia, a qual foi realizada menos de 2 anos depois do transplante em todos os casos excepto 1. 57% (n=16) dos doentes apresentavam algum grau de fibrose na última biópsia, sendo que em 56% destes casos, a biópsia tinha sido realizada nos primeiros 5 anos após o transplante.

### **Sobrevida após transplante**

#### **Sobrevida global**

A sobrevivência do doente e do enxerto é reduzida em doentes transplantados infetados pelo VHC em relação aos doentes VHC negativos, devido à reinfeção universal e progressão acelerada da doença [20]. A sobrevivência cumulativa destes doentes é geralmente de 79-84%, ao fim de 1 ano, 68-75% ao fim de 5 anos, e 60-68% ao fim de 10 anos [30-32]. Neste estudo, as taxas de sobrevivência foram ligeiramente inferiores relativamente aos valores relatados: 79,8% ao fim de 1 ano, 67,8% ao fim de 5 anos, e 52,9% ao fim de 10 anos.

**Fatores que influenciam a evolução**

Múltiplos fatores têm influência na progressão da doença e na sobrevivência dos doentes. Entre os principais determinantes estão: idade do dador superior a 50 anos, idade avançada do doente no momento do transplante, genótipo 1, imunossupressão no contexto de terapêutica de rejeição aguda, nomeadamente múltiplos bólus de corticosteroides, e complicações [20-23,33].

**Genótipo** O genótipo mais frequente a nível mundial é o genótipo 1. Nesta série, esta tendência verificou-se, tendo este genótipo sido identificado em 69,2% dos doentes. Comparando o grupo de doentes com genótipo 1 com os restantes doentes, observou-se uma sobrevivência média de 131 e 124 meses, respetivamente. No entanto, a sobrevivência cumulativa aos 5 anos foi de 66,1 e 83,3%, respetivamente, sendo que esta diferença não é estatisticamente significativa ( $p=0,309$ ).

**Idades** Idade do dador e do doente avançadas no momento do transplante são fatores que contribuem para uma progressão mais acelerada da doença. A idade média dos doentes no momento do transplante foi de 49 anos, sendo que 30,6% tinham idade superior ou igual a 50 anos. Comparando a idade dos doentes no momento do transplante e considerando 50 anos como o ponto de corte, verificou-se que a sobrevivência média dos doentes com 50 anos ou mais foi de 135 meses, em comparação com a sobrevivência de 112 meses dos restantes doentes, contrariamente ao esperado. O mesmo aconteceu com a sobrevivência cumulativa aos 5 anos, sendo 73,1% nos doentes com 50 anos ou mais e de 60,1% nos restantes. Esta diferença não é, no entanto, estatisticamente significativa ( $p=0,570$ ). Por outro lado, a idade média dos dadores foi de 40 anos, sendo que em 26,3% dos casos a idade era superior ou igual a 50 anos. Comparando as idades dos dadores e considerando o ponto de corte 50 anos,

verificou-se que a sobrevivência média dos doentes cujo dador tinha 50 anos ou mais foi de 75 meses, em comparação com a sobrevivência de 126 meses dos restantes doentes. A sobrevivência cumulativa aos 5 anos foi também inferior no primeiro grupo, 41,7% e 71,3% respectivamente. Contudo, esta diferença não é estatisticamente significativa ( $p=0,516$ ).

**Bólus de corticosteroides** O uso inadequado de imunossupressão, nomeadamente a utilização de bólus de corticosteroides nos casos de rejeição aguda, têm um efeito nefasto na progressão da doença [33]. Nesta série, 9 doentes fizeram tratamento com bólus de corticosteroides. Comparando este grupo de doentes com os restantes, observou-se uma sobrevivência média de 142 e 125 meses, respetivamente, contrariamente ao esperado. O mesmo aconteceu com a sobrevivência cumulativa aos 5 anos, sendo 76,2% e 66,3%, respetivamente. Esta diferença não é estatisticamente significativa ( $p=0,689$ ).

### **Complicações**

A sobrevivência dos doentes com hepatite C pode ser influenciada por complicações no período após o transplante. Nesta amostra, foram analisadas as complicações vasculares, biliares e bacterianas. 74,1% dos doentes apresentaram complicações: vasculares em 37,2%, biliares em 32,6% e infeções bacterianas em 62,8%.

Comparando a sobrevivência entre os doentes com e sem complicações observa-se que não existe uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência entre estes dois grupos ( $p=0,524$ ), com sobrevivência média de 117 e 136 meses e sobrevivência cumulativa aos 5 anos de 67,3% e 68%, respetivamente.

Comparando a sobrevivência entre os doentes com complicações vasculares e sem qualquer complicação, a sobrevivência média é inferior no primeiro grupo (120 meses), sendo, no entanto, a sobrevivência cumulativa aos 5 anos superior (68,6%), contrariamente ao esperado. Esta diferença não é estatisticamente significativa ( $p=0,789$ ).

Comparando os doentes com complicações biliares e sem qualquer complicação, contrariamente ao esperado, a sobrevivência média e a sobrevivência cumulativa aos 5 anos, foram ambas superiores no grupo com complicações biliares (154 meses e 73,5%). Esta diferença não é estatisticamente significativa ( $p=0,476$ ).

Finalmente, comparando a sobrevivência entre os doentes que tiveram infecção bacteriana e os que não tiveram qualquer complicação, verifica-se que a sobrevivência média e a sobrevivência cumulativa aos 5 anos foram inferiores no primeiro grupo (85 meses e 54,7%). No entanto, esta diferença não é estatisticamente significativa ( $p=0,113$ ).

Curiosamente, quando se compara a sobrevivência entre os doentes que tiveram infecção bacteriana e os doentes que tiveram complicação vascular e/ou biliar, o grupo de doentes com infecção bacteriana apresentaram sobrevivência média e sobrevivência cumulativa aos 5 anos inferiores, sendo esta diferença estatisticamente significativa, com valor  $p=0,014$ , o que demonstra que as infecções bacterianas têm uma importante influência negativa na sobrevivência, quando em comparação com os restantes tipos de complicações.

## Tratamentos após transplante

### Generalidades

A terapêutica antiviral após o transplante tem como alvo os doentes com doença recorrente estabelecida ou progressiva [29]. A terapêutica antiviral pós-transplante pode ser iniciada nos primeiros 6 meses após o transplante [22]. No entanto, dado que não existe evidência que tenha vantagem o início precoce do tratamento, a terapêutica antiviral deve ser adiada até existir evidência histológica de VHC recorrente [22,27]. Assim, nesta série não parece ser estritamente necessário o início da terapêutica antiviral nos primeiros 6 meses, dado que em cerca de 50% dos doentes a recorrência histológica ocorreu depois do primeiro ano.

### Tratamentos convencionais

Até recentemente, a terapêutica *standard* era igual à realizada antes do transplante, ou seja, pegIFN mais ribavirina [29]. A maioria dos estudos relata taxas de resposta entre 33 e 42% [14].

Na população em estudo, a terapêutica antiviral aplicada foi a convencional de pegIFN mais ribavirina. Dos 58 doentes que sobreviveram após D30, 39,7% fizeram terapêutica antiviral. Dos 43 doentes com recorrência do VHC, 32,6% dos doentes negativaram durante o *follow-up*, 6 dos quais fizeram terapêutica antiviral. Assim, dada a baixa taxa de negatificação obtida neste estudo, observa-se a importância de se aplicarem regimes terapêuticos de maior eficácia do que os convencionais nos doentes com hepatite C após o transplante.

### **Novos tratamentos**

Novos regimes terapêuticos sem interferon têm vindo a ser desenvolvidos, nomeadamente utilizando inibidores da protease NS3/4A, como o telaprevir, inibidores da polimerase NS5B, como o dasabuvir e o sofosbuvir, e os inibidores da NS5A, como o ombitasvir [9]. Um estudo recente [34] demonstrou que, em doentes VHC com genótipo 1, um regime terapêutico antiviral após o transplante com ombitasvir e dasabuvir com ribavirina apresentava melhores taxas de resposta virológica sustentada (97%) e menos efeitos adversos. Em relação aos doentes infetados pelo genótipo 2 ou 3, foi demonstrado que quando tratados com a combinação de sofosbuvir, um inibidor da polimerase NS5B, com ribavirina durante 12 semanas apresentavam altas taxas de resposta virológica sustentada, atingindo 90% no genótipo 2 [11].

### **Imunossupressão e impacto no curso da doença**

Para além da terapêutica antiviral, os doentes transplantados devem fazer terapêutica imunossupressora, a qual tem um importante impacto na história natural da hepatite C recorrente [14]. O objetivo é garantir uma imunossupressão que previna a rejeição enquanto por outro lado permita um controlo imunitário adequado da replicação viral [22,23]. Existem vários regimes de imunossupressão, mas os fármacos mais utilizados na terapêutica de manutenção são a ciclosporina e o tacrolimus [14], os quais pertencem à classe dos inibidores da calcineurina [27]. Nos casos de rejeição aguda, é administrado um bólus de corticosteroides, sendo que a sua utilização repetida está associada a um aumento da carga viral e risco de recorrência severa de hepatite C, devendo por isso ser evitados [23,27]. Outros fármacos imunossupressores utilizados são corticosteroides em baixas doses, o micofenolato de mofetil, e ainda o sirolimus [23]. Qual destes fármacos constitui o melhor agente imunossupressor para estes doentes permanece assunto de controvérsia.



No presente estudo, o fármaco imunossupressor de manutenção mais utilizado foi a ciclosporina, em 35 doentes (66,0%), seguindo-se o tacrolimus, em 10 doentes (18,9%), sendo que 8 (13,2%) fizeram tratamento com ciclosporina e mais tarde com tacrolimus. 30 doentes (56,6%) fizeram ainda tratamento com micofenolato de mofetil, 19 (35,8%) com prednisolona e 5 (9,4%) com sirolimus. 8 (15,1%) fizeram também bólus de corticosteroides.

Mesmo sob terapêutica imunossupressora, pode ocorrer rejeição do órgão, sendo a principal causa de falência do enxerto [35]. Apesar da incidência global estar a diminuir, a rejeição celular aguda ocorre entre 20 a 40% dos indivíduos transplantados hepáticos, geralmente nas primeiras três semanas, enquanto que a rejeição crónica ocorre apenas entre 2 a 17 % dos doentes [35,36]. Dos 47 doentes com registo de biópsia hepática, 24 (51,1%) sofreram rejeição aguda, sendo que em 50% dos casos ocorreram durante o primeiro mês após o transplante. 2 (4,3%) doentes apresentaram rejeição crónica. Estes valores são idênticos aos da literatura, mostrando que o tratamento imunossupressor e a monitorização pós-transplante foram adequados, no contexto do conhecimento atual.

### **Evolução a longo prazo e retransplante**

Cerca de 10% dos doentes transplantados por hepatite C crónica irão eventualmente desenvolver falência do enxerto [20]. Doentes selecionados com recorrência da infeção VHC e falência do enxerto podem ser considerados para retransplante [21]. No entanto, as taxas de sobrevivência dos doentes e do enxerto são inferiores em relação às do primeiro transplante, sendo ao fim de 1 ano de 63-70% [22]. No presente estudo, foram realizados 12 retransplantes para 11 doentes retransplantados. 8 destes doentes (72,7%) faleceram. A

sobrevivência média destes 8 doentes após o retransplante foi de  $16,5 \pm 5,2$  dias. 2 doentes morreram no dia do retransplante e a sobrevivência cumulativa em D30 foi de 36,4%, um valor muito inferior ao geralmente reportado.

## CONCLUSÃO

Neste estudo, avaliou-se retrospectivamente a evolução dos doentes transplantados hepáticos por hepatite C. Em quase 50% dos casos, o motivo para transplante foi a cirrose hepática. Cerca de 45% dos doentes apresentavam CHC, detetado antes ou após o transplante. A recorrência da infeção ocorreu em mais de 95% dos doentes vivos após D30, verificando-se a tendência relatada de recorrência da infeção de modo praticamente universal após o transplante hepático [14,20]. Em 50% dos doentes com recorrência histológica documentada, esta ocorreu nos primeiros 12 meses após o transplante, mais tardiamente em relação ao relatado em outros estudos [21]. Mais de 50% dos doentes vivos não retransplantados seguidos regularmente nos CHUC, apresentavam fibrose hepática na última biópsia, sendo que em 56% destes casos, a biópsia tinha sido realizada nos primeiros 5 anos após o transplante. Este valor é ligeiramente superior ao identificado noutras séries em que 20-54% dos doentes desenvolviam fibrose hepática ao fim de 5 anos [28].

Neste estudo, as taxas de sobrevivência foram ligeiramente inferiores relativamente ao relatado em outras séries. A sobrevivência ao fim de 10 anos afasta-se ainda mais acentuadamente, sendo de 52,9%. Relativamente aos determinantes da progressão da doença, a sobrevivência cumulativa aos 5 anos foi inferior no genótipo 1, doentes cujo dador tinha 50 anos ou mais e nos doentes com complicações, tal como seria esperado. Curiosamente, a sobrevivência aos 5 anos dos doentes com 50 anos ou mais e dos doentes que receberam bólus de corticosteroides foi superior em relação aos restantes doentes. Estas diferenças não são estatisticamente significativas, e podem dever-se a um viés da amostra. Verificou-se ainda que os doentes com infeções bacterianas apresentaram as mais baixas taxas de sobrevivência aos 5 anos, o que demonstra uma importante influência nefasta destas infeções

na sobrevivência destes doentes. Nos doentes retransplantados, a sobrevivência em D30 após o retransplante foi muito inferior em relação aos valores geralmente relatados de 63-70% [22].

Nesta série, observou-se uma taxa de negatificação relativamente baixa nos doentes que fizeram tratamento com pegIFN e ribavirina o que poderá mostrar a necessidade de se aplicarem regimes terapêuticos com melhores taxas de resposta virológica sustentada e sem recurso ao interferon, como é o caso dos inibidores da polimerase NS5B, cujo principal exemplo é o sofosbuvir.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Professor Doutor Luis Tomé, pela disponibilidade, apoio e dedicação bem como por tudo o que pude aprender com ele durante a realização deste trabalho.

Ao Dr. Nuno Silva, pelo apoio que me deu na seleção dos processos e na recolha dos dados.

À minha família, pela motivação e incentivo que me deram durante a realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(47):8963-8973.
2. Irshad M, Mankotia DS, Irshad K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(44):7896-7909.
3. Timm J, Roggendorf M. Sequence diversity of hepatitis C virus: Implications for immune control and therapy. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(36):4808-4817.
4. Căruntu FA, Benea L. Acute Hepatitis C Virus Infection: Diagnosis, Pathogenesis, Treatment. *Journal Gastrointestin Liver Disease*. 2006;15(3):249-256.
5. Saito T, Ueno Y. Transmission of hepatitis C virus: Self-limiting hepatitis or chronic hepatitis?. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(41):6957-6961.
6. Modi AA, Liang TJ. Hepatitis C: a clinical review. *Oral Dis*. 2008;14(1):10-14.
7. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: Current status and remaining challenges. *Journal of Hepatology*. 2008;49:625-633.
8. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus – 15 years on. *Journal of General Virology*. 2004;85:3173-3188.
9. Kim DY, Ahn SH, Han KH. Emerging Therapies for Hepatitis C. *Gut and Liver*. 2014;8(5):471-479.
10. Stedman C. Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2014;7(3):131-140.
11. Degasperi E, Aghemo A. Sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C: between current evidence and future perspectives. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2014;6:25-33.
12. Cha A, Budovich A. Sofosbuvir: A New Oral Once-Daily Agent for The Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39(5):345-352.
13. Gaetano JN. Benefit–risk assessment of new and emerging treatments for hepatitis C: focus on simeprevir and sofosbuvir. *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 2014;6:37-45.

14. Mukherjee S. Natural History, Risk Factors and Management of Hepatitis C After Liver Transplantation. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*. 2012;11:124-130.
15. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2014;61:58-68.
16. Ravaioli M, Ercolani G, Neri F, Cescon M, Stacchini G, Gaudio MD et al. Liver transplantation for hepatic tumors: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(18):5345-5352.
17. Saidi RF, Kenari SKH. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Past, Present and Future. *Middle East J Dig Dis* 2013;5(4):181-92.
18. Pompili M, Francica G, Ponziani FR, Iezzi R, Avolio AW. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(43):7515-7530.
19. Sharr WW, Chan SC, Lo CM. Current status of downstaging of hepatocellular carcinoma before liver transplantation. 2014;97(8):10-7.
20. Gane EJ, The Natural History of Recurrent Hepatitis C and What Influences This. *Liver Transplantation*. 2008;14(10):36-44.
21. Gonzalez SA. Management of Recurrent Hepatitis C Following Liver Transplantation. *Gastroenterology & Hepatology*. 2010;6(10):637-645.
22. Terrault N. Liver transplantation in the setting of chronic HCV. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2012;26:531-548.
23. Karnik GS, Shetty K. Management of Recurrent Hepatitis C in Orthotopic Liver Transplant Recipients. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2013;27:285-304.
24. Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation? *Journal of Hepatology*. 2005;42:448-479.
25. Hoshida Y, Fuchs BC, Bardeesy N, Baumert TF, Chung RT, et al. Pathogenesis and prevention of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2014;61:79-90.

26. Dumortier J, Boillot O, Scoazec JY. Natural history, treatment and prevention of hepatitis C recurrence after liver transplantation: Past, present and future. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(32):11069-11079.
27. Hsu SH, Yeh ML, Wang SN. New Insights in Recurrent HCV Infection after Liver Transplantation. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013.
28. Berenguer M, Schuppan D. Progression of liver fibrosis in post-transplant hepatitis C: Mechanisms, assessment and treatment. *Journal of Hepatology*. 2013;58:1028-1041.
29. Rubín A, Aguilera V, Berenguer M. Liver transplantation and hepatitis C. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2011; 805-812.
30. Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, Lassman C, Holt CD, Chen P, et al. A 10-Year Experience of Liver Transplantation for Hepatitis C: Analysis of Factors Determining Outcome in Over 500 Patients. *Annals of Surgery*. 2001;234(3):384-394.
31. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Rando-Muñoz FJ. Management of recurrent hepatitis C virus after liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(44):16409-16417.
32. Shankar A, Alexander G. Liver transplantation for liver disease caused by hepatitis C virus infection. *British Journal of Hospital Medicine*. 2009;70(2):95-100.
33. Vinaixa C, Rubín A, Aguilera V, Berenguer M. Recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Annals of Gastroenterology*. 2013;26:304-313.
34. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after Liver Transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 2014.
35. Itri JN, Heller MT, Tubli ME. Hepatic transplantation: postoperative complications. *Abdominal Imaging*. 2013.
36. Moreira RK. Recurrent Hepatitis C and Acute Allograft Rejection: Clinicopathologic Features With Emphasis on the Differential Diagnosis Between These Entities. *Adv Anat Pathol*. 2011;18:393-405.