

## Cirrose por HCV genótipo 1a, tratada com 7 semanas de interferon peguilado/ribavirina, transplantada por hepatocarcinoma, em RVS

Cirrhosis by HCV genotype 1a, treated with 7 weeks of pegylated interferon / ribavirin, transplanted for hepatocellular carcinoma, on SVR

MATHEUS MAGELA DOS REIS<sup>1</sup>, PATRÍCIA NAVES DE RESENDE<sup>2</sup>, GUSTAVO DE ALMEIDA VIEIRA<sup>3</sup>, GEISA PEREZ MEDINA GOMIDE<sup>4</sup>, RODRIGO JULIANO MOLINA<sup>5</sup>, SÔNIA CAÑADO DE OLIVEIRA CABRAL<sup>6</sup>

### RESUMO

A hepatopatia crônica causada pelo vírus da hepatite C (HCV) é a indicação mais comum de transplante hepático no mundo. A recorrência da hepatite C após o transplante hepático é elevada e em grande parte dos pacientes pode evoluir com cirrose e perda do enxerto de forma acelerada. Relatamos caso de portadora de cirrose por hepatite C genótipo 1a, tratada durante sete semanas com Interferon Peguilado e Ribavirina, em Resposta Viral Sustentada (RVS), mesmo após transplante hepático por hepatocarcinoma.

**Unitermos** Hepatite C, Transplante Hepático, Hepatocarcinoma.

### SUMMARY

Chronic liver disease caused by hepatitis C virus (HCV) is the most common indication for liver transplantation in the world. The recurrence of hepatitis C after liver transplantation is high and most patients can develop cirrhosis and graft loss in an accelerated manner. A case of a patient with cirrhosis due to hepatitis C genotype 1a, treated for seven weeks with pegylated interferon and Ribavirin in Sustained Viral Response (SVR), even after liver transplantation for hepatocellular carcinoma.

**Keywords:** Hepatitis C, Liver Transplantation, Hepatocellular carcinoma.

### INTRODUÇÃO

Segundo a OMS, existem cerca de 150 milhões de portadores crônicos do vírus da hepatite C (HCV) no mundo inteiro e 3 a 4 milhões de pessoas são infectadas anualmente. Em todo o mundo, estima-se que 350.000 pessoas morrem anualmente de complicações da doença hepatite C.<sup>5,7</sup>

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) define os casos confirmados de hepatite C como aquelas em que o indivíduo apresenta anti-HCV positivo e HCV-RNA detectável.

O mais recente relatório epidemiológico sobre a hepatite viral produzido pelo MS revelou que, em 2011, a taxa de detecção da hepatite C em geral no Brasil foi de 5 por 100.000 habitantes, e na maioria em indivíduos com idades entre os 30-59 anos.

Apesar destas iniciativas, é importante ressaltar que, no Brasil, cerca de 1,5 milhões de pessoas foram cronicamente infectados com HCV e apenas cerca de 12 mil pessoas estão atualmente em tratamento para a hepatite C, o que reflete o grande número de pessoas sem acesso ao diagnóstico.<sup>7</sup>

Os principais fatores de risco para a infecção pelo HCV são: transfusão de sangue e hemoderivados de doadores não testados para anti-HCV; transplantes de órgãos

**1.** Médico Residente de Clínica Médica - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. **2.** Médica Residente de Clínica Médica - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. **3.** Médico Residente de Gastroenterologia - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. **4.** Médica Hepatologista e Preceptora do ambulatório de Hepatologia - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. **5.** Médico Infectologista e Preceptor do ambulatório de Hepatologia - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. **6.** Médica Gastroenterologista e Chefe da Disciplina de Gastroenterologia - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. **Endereço para correspondência:** Rua Amapá, 755 - apto. 204 - Uberaba - CEP: 38050-410/ **e-mail:** matheusmagela@gmail.com **Recebido em:** 25/02/2015. **Aprovado em:** 12/05/2015.

de doadores infectados; uso de drogas injetáveis; terapias injetáveis com equipamento contaminado (ou não seguro); hemodiálise; exposição ocupacional ao sangue; transmissão perinatal e transmissão sexual.<sup>9</sup>

A doença hepática devido ao HCV, incluindo cirrose e hepatocarcinoma são as principais indicações de transplante hepático. No pós-transplante a reinfecção no enxerto é praticamente universal, 80 a 96% apresentam recidiva histológica e molecular, respectivamente.<sup>2,5,6</sup> Muitas vezes resulta em progressão acelerada de hepatite aguda para hepatite crônica e cirrose hepática.<sup>6</sup>

As estratégias terapêuticas disponíveis baseiam-se essencialmente de uma combinação de interferon peguilado e ribavirina. Este tratamento na erradicação de HCV em muitos pacientes cronicamente infectados reduz o risco de desenvolver cirrose, hepatocarcinoma e a necessidade de transplante de fígado.<sup>4</sup>

Relatamos caso de portadora de cirrose por hepatite C genótipo 1a, tratada durante sete semanas com Interferon Peguilado  $\alpha 2a$  (Pegasys®) e Ribavirina (Riba), em RVS, mesmo após transplante hepático por hepatocarcinoma.

## RELATO DE CASO

Z.A.A, nascida em 05/10/1947, solteira, auxiliar de laboratório, natural de Santa Juliana e procedente de Uberaba. Encaminhada ao nosso Serviço em 1994 para acompanhamento de hepatite C diagnosticada em 1991. Iniciou tratamento em facultativo, porém apresentou leucopenia e o tratamento foi suspenso após 2ª dose de Interferon Convencional. Biópsia hepática em 1996 mostrava Classificação de Ishak: Atividade Histológica 5 e Estadiamento 1.

A paciente manteve seguimento em facultativo de 1997 a 2006, quando retornou ao serviço com biópsia de 2005 que mostrava Hepatopatia Crônica com Regeneração Nodular. Genótipo 1a, RNA-HCV quantitativo 3.279 UI/mL, Plaquetas 71.000. Apresentava vitiligo e hipotireoidismo em tratamento.

Em 2006 iniciados Pegasys® e Riba. 4ª semana: Plaquetas 32.000 e RNA-HCV qualitativo indetectável. 6ª semana: Plaquetas 27.000. 7ª semana: Plaquetas 10.000. Tratamento interrompido.

Em 2008, diagnosticado hepatocarcinoma, sendo submetida a transplante hepático ortotópico em setembro do mesmo

ano, em facultativo. Mantém RNA-HCV indetectável desde então, em uso de Puran T4 e Tacrolimus.

## DISCUSSÃO

Doença hepática terminal induzida pela hepatite C crônica é a indicação principal para transplante hepático, enquanto a reinfecção pelo HCV é a principal causa de perda do enxerto.<sup>3,4,5</sup>

Na verdade, a história natural da infecção pelo HCV em receptores pós-transplante tem um curso acelerado em comparação com pacientes não transplantados, resultando no início do desenvolvimento de cirrose.

Além disso, um subgrupo de pacientes (cerca de 2% a 5%) desenvolvem hepatite colestática, uma forma grave e agressiva da recorrência do HCV caracterizada por uma rápida progressão à falência do enxerto e morte, geralmente relacionada a elevadas cargas virais.<sup>2,4,5</sup>

Diante desse cenário, estratégias eficazes para tratar ou prevenir a recorrência pós-transplante do HCV são de suma importância.

Três abordagens foram identificadas de acordo com o momento do tratamento: terapia antiviral pré-transplante, só é viável em pacientes com cirrose compensada devido às frequentes e graves complicações relacionadas às medicações, pós-transplante, tratamento preventivo, e tratamento para reinfecção estabelecida.<sup>4</sup>

Uma das estratégias adotadas em virtude da crescente disparidade entre o número de pacientes em lista de espera e o número de doações de órgãos, é o transplante hepático de doador vivo, pois além de reduzir o tempo de espera e a mortalidade na lista de espera emprega enxerto potencialmente de melhor qualidade (doador saudável e menor tempo de isquemia fria).<sup>3</sup>

Alguns estudos haviam sugerido que os receptores de transplante hepático de doadores vivos tinham maior risco de recorrência do que os transplantes de doadores falecidos. Em estudos mais recentes não foram encontradas diferenças significativas entre tipo de doador em termos de sobrevivência a longo prazo do paciente, a sobrevida do enxerto ou de reincidência HCV.<sup>3,5</sup>

Tratar pacientes com HCV na lista de espera de transplante de fígado pode ser considerada como uma abordagem profilática uma vez que a ausência de viremia no momento do transplante pode evitar a recorrência. Infelizmente, a

tolerância para o tratamento é muito baixa nos pacientes com doença hepática descompensada.<sup>5</sup>

Os principais fatores de risco associados a maior progressão da hepatite C no pós-operatório do transplante hepático 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, ocorrência de infecção por citomegalovírus, coinfeção com HIV, transplante realizado em data recente e bolus de corticosteróides para tratamento de rejeição celular aguda.<sup>2,5</sup>

Tratamento de recorrência com interferon peguilado e ribavirina é eficaz nesta população, embora com taxas de RVS inferiores e pior perfil de efeitos colaterais.

Drogas de ação antiviral direta é uma nova era no manejo dos pacientes com HCV. Emergentes dados sobre antivirais de ação direta no cenário pós-transplante mostram-se promissores em termos de segurança e eficácia com um acompanhamento adequado e ajuste da dose de imunossupressores.<sup>5</sup>

A história natural da cirrose hepática secundária ao HCV no pós-operatório do transplante hepático é rapidamente progressiva.

Cerca de 40% dos pacientes com recidiva de cirrose por HCV após o transplante apresenta descompensação da doença um ano após o diagnóstico de cirrose e que 10% a 25% deles falecem de insuficiência hepática, e necessidade de retransplante estimada em 30% em 5-10 anos.<sup>2</sup>

A RVS após o tratamento para o HCV está associada com uma incidência reduzida de hepatocarcinoma em qualquer fase da fibrose.<sup>11</sup> Em 80% dos pacientes cronicamente infectados pelo HCV genótipos 2 e 3 atingem RVS sob tratamento com interferon peguilado e ribavirina, isto promove RVS em apenas cerca de 50% do genótipo 1 e 4; genótipos 5 e 6 têm taxas de resposta intermediária.<sup>1</sup>

A introdução de antivirais de ação direta em regimes combinados aumentou significativamente as taxas de RVS para o genótipo.<sup>1</sup>

Os inibidores da protease telaprevir e boceprevir, aprovados no tratamento apenas para o genótipo 1, podem elevar a taxas de RVS para 63% a 75%, embora com um aumento de efeitos colaterais.<sup>1,11</sup> O hepatocarcinoma é uma complicação comum nos doentes cirróticos, com risco de incidência de 1% a 3% ao ano nessa população, sendo o

tumor maligno mais comum do fígado.<sup>8,10</sup> Hoje em dia, várias opções de tratamento estão disponíveis para o hepatocarcinoma, incluindo a ressecção cirúrgica, terapias de ablação, quimioembolização arterial, radioembolização e terapias sistêmicas.<sup>10,11</sup>

O transplante hepático é considerado uma intervenção terapêutica altamente efetiva em pacientes com cirrose complicada pela presença de hepatocarcinoma, visto que remove o tumor e o fígado cirrótico, território com potencial neoplásico.<sup>10</sup>

Os candidatos mais adequados para o transplante são aqueles com tumor único com diâmetro não superior a 5cm ou até três lesões com diâmetro individual de até 3cm, sem evidência de invasão vascular macroscópica ou metástase extra-hepática.

Tais critérios, conhecidos como Critérios de Milão, têm sido atualmente adotados em considerável número de centros transplantadores e associam-se a índices de sobrevida em 5 anos superiores a 70% e recorrência tumoral inferior a 15%.<sup>8,10</sup>

A viremia persistente e hepatite ativa após a ressecção cirúrgica são consideradas fatores de risco para a lesão histopatológica progressiva e carcinogênese multicêntrica no fígado subjacente, a terapia antiviral adjuvante é teoricamente preferível após tratamento curativo para o hepatocarcinoma relacionado ao HCV.

Metanálises revelaram que o tratamento pós-operatório para HCV impede recorrência do hepatocarcinoma e melhora a sobrevida. Convencionalmente, a erradicação de HCV e carga indetectável têm sido consideradas como os fatores mais importantes para a obtenção de melhores resultados clínicos.<sup>11</sup>

## CONCLUSÃO

A hepatopatia crônica causada pelo HCV é a indicação mais comum de transplante hepático no mundo.

A recorrência da hepatite C após o transplante hepático é elevada e em grande parte dos pacientes pode evoluir com cirrose e perda do enxerto de forma acelerada.

A recidiva de hepatite C no período pós-operatório do transplante hepático ocorre em cerca de 90% dos pacientes no primeiro ano. Entretanto, o caso relatado demonstra Resposta Viral Sustentada após transplante hepático e imunossupressão, mesmo com tratamento interrompido na 7ª semana de esquema terapêutico.

## REFERÊNCIAS

1. Ansaldi, Filippo; ORSI, Andrea; STICCHI, Laura; BRUZZONE, Bianca; ICARDI, Giancarlo. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol* 2014 August 7; 20(29): 9633-9652
2. Bittencourt, Paulo Lisboa et al . Resultado do inquérito nacional sobre condutas no acompanhamento e no tratamento da recorrência da hepatite C em portadores de vírus C submetidos a transplante de fígado. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo , v. 44, n. 1, Mar. 2007.
3. Coelho, Júlio Cezar Uili et al . Recorrência da Hepatite C após transplante hepático de doador vivo e falecido. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo , v. 46, n. 1, Mar. 2009 .
4. Dall'agata, Marco; gramenzi, Annagiulia; biselli, Maurizio; bernardi, Mauro. Hepatitis C virus reinfection after liver transplantation: Is there a role for direct antiviral agents? *World J Gastroenterol* 2014 July 28; 20(28): 9253-9260
5. Dhanasekaran, Renumathy; FIRPI, Roberto J. Challenges of recurrent hepatitis C in the liver transplant Patient. *World J Gastroenterol* 2014 April 7; 20(13): 3391-3400
6. Dumortier, Jérôme; boillot, Olivier; scoazec, Jean-Yves. Natural history, treatment and prevention of hepatitis C recurrence after liver transplantation: Past, present and future. *World J Gastroenterol* 2014 August 28; 20(32): 11069-11079
7. Kretzer, Iara Fabricia et al. Hepatitis C Worldwide and in Brazil: Silent Epidemic—Data on Disease including Incidence, Transmission, Prevention, and Treatment. *The Scientific World Journal*, jun 2014.
8. Martinez ares, d. et al . Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: factors implicated in tumor relapse. *Rev. esp. enferm. dig.*, Madrid, v. 96, n. 1, jan 2004
9. Martins, Tatiana; narciso-schiavon, Janaína Luz; schiavon, Leonardo de Lucca. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo , v. 57, n. 1, Feb. 2011.
10. Parolin, Mônica Beatriz et al . Resultados do transplante hepático em pacientes com diagnóstico pré-operatório de hepatocarcinoma. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo , v. 43, n. 4, Dec. 2006 .
11. Shindoh, Junichi; hashimoto, Masaji; watanabe, Goro. Surgical approach for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015 January 27; 7(1): 70-77