

USO DE INTERFERON NO TRATAMENTO DE HEPATITE C EM PACIENTE COM TRANSPLANTE RENAL E HEPÁTICO: RELATO DE CASO

Use of interferon to treat hepatitis C in patients with liver and kidney transplantation: a case report

Paulo Roberto Ramos Alves¹, Thaise Brighente Volpato¹, Maira Silva de Godoy², Camila Pilati Drago²,
Marcelo Augusto Scheidemantel Nogara²

RESUMO

O tratamento do vírus da hepatite C com Interferon-Peguilado e Ribavirina em pacientes renais transplantados vem sendo muito discutido, em virtude da possibilidade de rejeição ao enxerto. Este trabalho tem por objetivo relatar o caso de um paciente transplantado de rim e fígado sob tratamento para hepatite C com interferon-Peguilado e Ribavirina, com duração prevista para 48 semanas. O paciente encontra-se na 31ª semana de tratamento, apresentando redução da carga viral e preservação das funções hepáticas e renais. Durante a revisão sobre o assunto, notou-se que este ainda é bastante controverso; no entanto, estudos recentes mostram a eficácia do tratamento ao conter o vírus e preservar o enxerto renal.

Descritores: Transplante Hepático; Transplante Renal; Hepatite C; Interferon; Rejeição de Enxerto

INTRODUÇÃO

Hepatite C é uma das infecções virais crônicas mais comuns no mundo, necessitando de grandes cuidados médicos e tem grande impacto econômico.¹ O vírus da Hepatite C (HCV) é um vírus RNA da família Flaviviridae, isolado inicialmente em 1989. Entre as diversas formas de contágio estão a transfusão de sangue, principalmente antes de 1992, uso de drogas endovenosas, cirurgias, atividade sexual, tatuagens, exposição a produtos derivados de sangue e hemodiálise.² A hepatite C constitui a maior causa de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular e é a líder de indicação para transplante de fígado no mundo.³

No Brasil, os transplantes hepáticos, assim como os renais, estão entre os principais efetuados. Em 2009, foram realizados 1322 transplantes hepáticos, um aumento de 12,4% em relação a 2008. O estado de Santa Catarina é destaque, com mais de 100 transplantes de rim e fígado anuais. O Hospital Santa Isabel de Blumenau tornou-se referência nacional em transplantes de órgãos sólidos, tendo realizado até o início de 2012, 610 transplantes hepáticos e 720 renais, sendo esse último auxiliado pela Associação Renal Vida, responsável por 778 transplantes renais em Blumenau e região desde sua criação até os dias atuais.⁴ O resultado torna o estado o quarto da federação em que mais se faz transplante de fígado, sendo o Hospital Santa Isabel (HSI) de Blumenau, o responsável por 96% destes, figurando entre os oito estados da federação em número de transplantes renais registrados pela Associação Brasileira de transplantes de Órgãos (ABTO), em dezembro de 2011.^{4,5}

Instituições:

¹ Acadêmico de Medicina da Universidade do Planalto Catarinense, Lages/SC

² Equipe de Transplante Hepático do Hospital Santa Isabel, Blumenau/SC

Correspondência:

Marcelo Augusto Scheidemantel Nogara

Rua Floriano Peixoto, 300 – CEP 89010-906 - Blumenau/SC

Tel.: (47) 3321-1000

E-mail: marcelo.nogara@gmail.com

Recebido em: 01.03.2012

Aceito em: 28.03.2012

O tratamento da hepatite C tem como objetivo controlar a progressão da doença hepática por meio da inibição da replicação viral. Atualmente, o tratamento da hepatite C crônica no Brasil está disponível através da utilização de Interferon Convencional, Interferon Peguilado alfa-2a, Interferon Peguilado alfa 2-b e Ribavirina, sendo a escolha do tratamento de acordo com as características virais encontradas no paciente.⁶

Muitos estudos têm mostrado que a combinação de Interferon Peguilado e Ribavirina é superior ao Interferon convencional com Ribavirina, com uma resposta virológica sustentada de 41 a 82%, dependendo da vários fatores como carga viral, genótipo, histologia hepática e peso do paciente.³

O Interferon é a base do tratamento para portadores do vírus da hepatite C, porém, possui grande quantidade de efeitos adversos, sendo alguns deles febre, alopecia, transtorno de humor, cefaleia e mialgia.⁷

Um assunto controverso que vem sendo debatido por muito tempo é o tratamento da hepatite C em transplantados renais. Muitos estudos têm sugerido que o Interferon é contraindicado nesses pacientes pela alta incidência de rejeição do enxerto, severa disfunção do enxerto e/ou intolerância do paciente à terapia.^{8,3}

O objetivo deste trabalho é apresentar o caso clínico de um paciente renal transplantado portador de hepatite C crônica, submetido a transplante hepático e, posteriormente, a tratamento à base de Interferon Peguilado alfa 2-b e Ribavirina, com decréscimo na carga viral e sem rejeição ao enxerto renal.

RELATO DE CASO

V.S.F, 50 anos, masculino, pardo, brasileiro, natural de Cuiabá - Mato Grosso, residente em Blumenau - Santa Catarina, iniciou terapia de hemodiálise há nove anos e, durante as sessões, adquiriu o vírus da hepatite C, subtipo 1A. Iniciou, então, tratamento com Interferon nesse período, porém, sem concluí-lo. Cinco anos após o início da hemodiálise, foi submetido a transplante renal no Hospital Santa Isabel, de Blumenau - Santa Catarina, ficando após a intervenção em uso dos imunossupressores Tacrolimus, Micofenolato Mofetil e Prednisona.

Após três anos, em decorrência da evolução do quadro da hepatite C, foi internado aguardando transplante hepático, com exames apresentando: Hemoglobina 7,46 g/dl; Leucócitos 8.320/mm³; Plaquetas 97.700/mm³; Ureia 59mg/dl; Creatinina 1.73mg/dl; TGP 1.326u/L; TGO 3.459u/L; Albumina 2.26g/dl; BT 0.86mg/dl; BD 0,68mg/dl; BI 0.18mg/dl; GGT 53u/L; FA 96u/L; TAP 47.4s; INR 5.66. Após a realização do transplante, o paciente permaneceu por apenas dois dias na UTI para controle, em uso dos imunossupressores Ciclosporina, Myfortic e Prednisona. Evoluiu com alterações de enzimas hepáticas, canaliculares e icterícia. Foi realizado Ultrassom de abdômen superior com Doppler, que demonstrou veia porta e seus ramos pervingos e com fluxo hepatopetal com velocidade de 46cm/s, artéria hepática pervinga e com fluxo ao Doppler com índice de resistência (IR) 0,67, veia hepática e veia cava inferior pervingas e com fluxo ao Doppler. Colangiorrressonância que não apresentou sinais de obstrução, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada com subestose na anastomose colédoco-coledociana, com realização de dilatação com balão, sem melhora no padrão de colestase após procedimento. Realizada biópsia hepática, que apresentou colestase centro-lobular e sinais de recidiva do HCV sugestivo de hepatite colestática fibrosante. Um mês após o transplante hepático, novos exames apresentaram: Hemoglobina 11.3g/dl; Leucócitos 4.970/mm³; Plaquetas 242.000/mm³; Creatinina 1.80mg/dl; Ureia 117mg/dl; TGP 464u/L; TGO 284u/L; Albumina 3.34g/dl; BT 5.12mg/dl; BD 3.34mg/dl; BI 1.78mg/dl; GGT 2.769U/L; FA 918U/L; TAP 12.5s; INR 1.0 e PCR quantitativo para Hepatite C 383.015,00UI/ml LOG 5,58UI.

Três meses após a descoberta da recidiva do vírus C, iniciou a terapia com Interferon Peguilado alfa-2b e Ribavirina 750mg, com duração prevista de 48 semanas. Na 12ª semana apresentava 2.370.00 LOG 6,37UI; Eritrócitos 3,21milhões/mm³; hemoglobina 10,0g/dl; Leucócito 1.350/mm³; Plaquetas 154.000/mm³; TAP 12,5; INR 1,0; Creatinina 1,87mg/dL; Uréia 63mg/dL; AST 64U/L; ALT 66U/L; GGT 583U/L; BT 0,72mg/dl; BD 0,35mg/dl; BI 0,72mg/dl e FA 226U/L. Optou-se por manter o tratamento, devido à melhora significativa da bioquímica hepática. Na 24ª semana, carga viral de 12.400 UI/ml LOG 4,09UI, com exames; Hemoglobina 8.68g/dl; Eritrócitos 2.56 milhões/mm³; Leucócitos 14.600/mm³; Plaquetas 140.000/mm³; Creatinina 1.89mg/dl; Ureia 73mg/dl; TGP 56u/L; TGO 55u/L; Albumina 4.18g/dl; BT 0.51mg/dl; BD 0.31mg/dl; BI 0.20mg/dl; GGT 269u/L; FA 177u/L; TAP 12.5s; INR 1.0. Após a 29ª semana de tratamento, iniciou uso de Filgastrin para corrigir a leucopenia de 933/mm³ e foi realizado ajuste da dose de Interferon para 1mcg/kg. Na 31ª semana de tratamento, como relatado acima, seus exames mostraram diminuição da carga viral, preservação da função hepática e renal, sem evidências sugestivas de rejeição ao enxerto renal ou hepático.

DISCUSSÃO

Estima-se que o vírus da hepatite C infecta 3% da população mundial, e 80% dela evolue para a forma crônica. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil é considerado um país de endemicidade intermediária para essa infecção, com prevalência entre 2,5 a 10%.⁹

Cerca de 20% dos pacientes com hepatite crônica pelo HCV desenvolvem cirrose e suas complicações. Na fase avançada da doença, o transplante hepático surge como a única alternativa capaz de salvar a vida do paciente, porém, transplantados com viremia detectável têm grandes chances de ter recidiva da hepatite pelo HCV. Quando ocorre recidiva, ela pode apresentar-se como hepatite aguda, crônica ou colestática fibrosante, sendo essa última relatada no caso acima.²

A hepatite colestática fibrosante é caracterizada por altos níveis de bilirrubina, fosfatase alcalina e gama glutamiltransferase; no entanto, não possui critério diagnóstico específico. Esse quadro geralmente inicia-se no primeiro mês pós-transplante e pode evoluir dentro de semanas a meses para falência do enxerto; assim, quanto mais precoce for o diagnóstico, maior sucesso terá o tratamento.¹⁰ Na hepatite colestática fibrosante associada ao HCV, componentes virais inundam os hepatócitos e o soro, tornando muito provável um mecanismo citopático direto na patogênese da lesão. Histologicamente, é caracterizado por balonização de hepatócito, particularmente na zona perivenular, colestase intra-hepática, fibrose pericelular e/ou portal e pouca inflamação.¹¹

O tratamento das formas crônicas da HCV baseia-se na combinação de Interferon Convencional ou Interferon Peguilado (PEG) com Ribavirina, por um período de 48 a 72 semanas, dependendo do genótipo encontrado. O tratamento do HCV em transplantados renais não é rotineiramente recomendado, devido à possibilidade de o Interferon causar uma rejeição aguda do enxerto. Entretanto, há algumas circunstâncias clínicas nas quais o risco-benefício pode favorecer o tratamento, como em casos de pacientes com fibrose hepática avançada, que coloca em risco sua vida.¹²

O mecanismo de rejeição induzido pelo Interferon em pacientes renais transplantados não está esclarecido. O Interferon é um forte modulador imunológico; portanto, pelo menos teoricamente, é muito possível que nesse caso, a rejeição envolva uma reação imunológica. O Interferon pode produzir a expressão na superfície celular de antígenos HLA com indução da expressão de genes de citocinas e subsequente estimulação da produção de anticorpos.³ Baid et al encontraram anticorpos HLA doador específico no soro

e depósito de cd4 com neutrófilos em capilares peritubulares em dois transplantados renais com rejeição humoral aguda e tratados com Ribavirina e Interferon.^{3,13}

Segundo Natov e Pereira, a maioria dos estudos tem observado aumento do risco de rejeição renal (40 a 100%) entre os transplantados renais tratados com Interferon Alfa para doença crônica de fígado, como hepatite C.¹⁴

Baid et al. descreveram suas experiências com rejeição humoral aguda em pacientes transplantados renais tratados com Interferon portadores de hepatite C. Após seis meses do início do tratamento, dois dos doze pacientes desenvolveram rejeição humoral aguda.¹²

Em 2006, Sharma et al administraram a combinação da terapia de Interferon com Ribavirina em seis pacientes transplantados renais com enzimas hepáticas elevadas secundárias à hepatite C. No total, quatro desses pacientes desenvolveram disfunção do enxerto (66%) e dois precisaram interromper a terapia (33%). Esse estudo concluiu que o tratamento foi pouco tolerado, resultando em disfunção do órgão transplantado para um número significativo de pacientes.^{3,15}

Fabrizi et al publicaram uma meta-análise sobre pacientes transplantados renais em tratamento para Hepatite C com Interferon Convencional e Ribavirina entre 1994 e 2004, concluindo que esse esquema de tratamento de HCV nesses pacientes é contra-indicado por sua fraca segurança e eficácia.³

De outro lado, alguns estudos mostram resultados mais encorajadores. Tang, em 2004 tratou quatro pacientes transplantados renais, portadores de HCV com Interferon alfa e Ribavirina. Três deles (75%) evoluíram, apresentando clearance de HCV sem nenhuma alteração renal, e o quarto era um paciente infectado com genótipo tipo 1b, que teve hemólise secundária ao uso da Ribavirina, precisando interromper temporariamente o tratamento. Como resultado, observou-se que nenhum dos pacientes desenvolveu disfunção do enxerto.¹⁵

No estudo feito por Pageaux et al. no ano de 2009, onde quatro de um total de oito pacientes transplantados renais e infectados pelo HCV foram tratados com INF-PEG e RBV, não apresentaram rejeição do enxerto.¹⁶

No relato feito por Aljumah et al, a combinação do Interferon Peg e Ribavirina em pacientes HCV RNA positivos transplantados renais foi efetiva, com o ALT normalizado em todos os pacientes ao final da terapia 24 semanas depois. A resposta virológica foi observada em 47,4% de todos os pacientes no final da terapia e 42,1% tiveram a resposta virológica sustentada na 24ª semana após o tratamento. A rejeição ocorreu em apenas um paciente durante a terapia.³

Alguns fatores têm sido propostos para minimizar o risco de rejeição aguda do enxerto renal durante a terapia antiviral. O tratamento no primeiro ano depois do transplante renal pode aumentar o risco de rejeição, a qual já é bastante alta nesse período. A terapia antiviral pode ser mais segura, se dada anos após o transplante e em pacientes com função renal estável. Os pacientes que estão em regime de imunossupressão estável seriam menos susceptíveis a rejeição, e, finalmente, o uso da Ribavirina, que é uma droga com potencial imunomodulador, pode positivamente modular o risco para rejeição aguda.¹²

Poucos estudos são encontrados na literatura relatando o tratamento da hepatite C crônica em pacientes que receberam transplante tanto renal quanto hepático, como é a situação apresentada pelo caso aqui relatado, mas a grande maioria das análises encontradas mostra resultado bastante eficaz nessas situações.

Em um estudo onde 10 pacientes que realizaram transplante de fígado e rim e foram tratados com INF-PEG e Ribavirina devido à recorrência do vírus HCV, dois pacientes conseguiram obter resposta virológica sustentada (RVS) e cinco interromperam a terapia antes do fim, não havendo episódio de rejeição hepática ou renal no tratamento desse grupo de duplo transplante.¹

Resultados similares foram descritos em dois estudos de caso^{17,18} e uma pequena série de casos feita por Schimtz¹⁹ mostrou que entre seis transplantados renais e hepáticos (quatro simultâneos e dois consecutivos) houve apenas um episódio de rejeição hepática depois do tratamento anti viral com INF-PEGa2b e nenhum episódio de rejeição renal foi encontrado; a taxa de SVR foi de 50%.

Alguns autores especulam que o transplante simultâneo de rim e fígado pode proteger o enxerto renal contra rejeição aguda induzida pelo tratamento com PEG-IFN alfa, o que está de acordo com a evidência de que o transplante de fígado fornece algum nível de proteção imunológica ao aloenxerto renal.²⁰

CONCLUSÃO

Pretende-se neste trabalho demonstrar a eficácia do tratamento e ausência de rejeição quando utilizada terapia com Interferon-Peguilado associado à Ribavirina contra o vírus da hepatite C em um paciente que recebeu transplantes renal e hepático. Os relatos a respeito do assunto ainda são bastante controversos; no entanto, estudos vêm sendo publicados mostrando a eficácia do tratamento nesses pacientes. Espera-se que este relato contribua para enriquecer a literatura sobre o assunto e ajude a tomada de decisão em casos semelhantes.

ABSTRACT

The treatment for hepatitis C using pegylated interferon and ribavirin in renal transplanted patients has been much discussed due to the possibility of graft rejection. This paper aims to report the case of a transplanted kidney and liver under treatment for hepatitis C using pegylated interferon and Ribavirin with scheduled duration of 48 weeks. The patient is in the 31th week of treatment, and he showed reduced viral load and preservation of the liver and kidney functions. During the review of the subject it was noted that this is still controversial; however, recent studies has shown the effectiveness of treatment restraining the virus and preserving the renal graft.

Keywords: Liver transplantation; Renal Transplantation; Hepatitis C; Interferon; Graft Rejection

REFERÊNCIAS:

1. Carbone M, Cockell P, Neuberger J. Hepatitis C and kidney transplantation. *International Journal of Nephrology*, Vol 2011, 17 pages. Disponível em www.hindawi.com
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Brasília-DF, 2011
3. Aljumah, AA, Saeed MA, Flaiw AIA, et al. Efficacy and safety of treatment of hepatitis C virus infection in renal transplant recipients. *World Journal of Gastroenterology* 2012(Jan 7); 18(1): 55-63.
4. HOSPITAL SANTA ISABEL. Gazeta Hospitalar Julho/agosto de 2012. Acesso em 2013 jan 29. Disponível em www.santaisabel.com.br
5. ABTO Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Os transplantes de órgãos nos estados brasileiros. Acesso em 2013 jan 29. Disponível em: <http://www.abto.org.br/>
6. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2011;55:245-64.
7. BRASIL. Fundação Oswaldo Cruz. Interferon Alfa 2b Humano Recombinante. Rio de Janeiro.
8. Natov S, Pereira B JG. Renal disease with hepatitis C virus after Renal transplantation. *Uptodate*. Mar,2012.
9. Garcia, TJ, et al. Efeitos colaterais do tratamento da hepatite C no polo aplicador do ABC. *Rev Assoc Med Bras*. 2012; 58(5):543-9.
10. Verna EC, Abdelmessih R, Salomao MA, et al. Cholestatic hepatitis C following liver transplantation: na outcome-based histological definition, clinical predictors, na prognosis. *Liver transplantation*. 2013;19:78-88.
11. Farias LC, Lima AS, Clemente WT. Liver transplantation in patients with hepatitis C liver cirrhosis. *Revista Med Minas Gerais*. 2011;21(4):449-54.
12. Terralt NA, Adey DB. The kidney transplant recipient with hepatitis C infection pre- and posttransplantation treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:563-75.
13. Baid S, Tolkoff-Rubin N, Saidman S et al. Acute humoral rejection in hepatitis C infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant*. 2003;3:74-8.
14. Natov S, Pereira B JG. Hepatitis C Virus Infection and renal transplantation. *Uptodate* Dec, 2012.
15. Kim, E, Ko, HH, Yoshida EM. Treatment issues surrounding hepatitis C in renal transplantation: a review. *Annals of Hepatology*. 2011;10(1):5-14.
16. Lamb M, Marks IM, Wynogradnyk L, et al. Peginterferon alfa 2a, 40 kDa Pegasys can be administered safely in patients with end stage renal disease (Abstract). *Hepatology*. 2001;34:36.
17. Montalbano M, Pasulo L, Sonzogni A, Remuzzi G, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin for hepatitis C virus-associated severe cryoglobulinemia in a liver/kidney transplant recipient, *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2007;41(2):216-20.
18. Mukherjee S, Ariyarantha K. Successful hepatitis C eradication with preservation of renal function in a liver/kidney recipient using pegylated interferon and ribavirin. *Transplantation*. 2007;84(10):1374-5.
19. Schmitz V, Kiessling A, Bahra M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of hepatitis C recurrence following combined liver and kidney transplantation. *Annals of Transplantation*. 2007; 12(3):22-7.
20. Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH, et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single Center. *Aug 2006(Aug)*;141.