



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRURGIA**

**DANIEL SOUZA LIMA**

**TRANSPLANTE HEPÁTICO POR HEPATITE D E ANÁLISE COMPARATIVA  
COM TRANSPLANTADOS POR HEPATITE B**

**FORTALEZA**

**2012**

DANIEL SOUZA LIMA

**TRANSPLANTE HEPÁTICO POR HEPATITE D E ANÁLISE COMPARATIVA  
COM TRANSPLANTADOS POR HEPATITE B**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.

FORTALEZA

2012

**FICHA CATALOGRÁFICA A SER ELABORADA PELA BIBLIOTECA DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UFC, APÓS APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO. (VERSO  
DA FOLHA DE ROSTO)**

DANIEL SOUZA LIMA

**TRANSPLANTE HEPÁTICO POR HEPATITE D E ANÁLISE COMPARATIVA  
COM TRANSPLANTADOS POR HEPATITE B**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

José Milton de Castro e Silva

Doutor em Gastroenterologia e Professor Associado do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará

---

Ana Ruth Silva de Araújo

Doutora em Doenças Tropicais e Infecciosas e Professora Adjunta do Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas

---

José Huygens Parente Garcia

Doutor em Cirurgia e Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará

A Deus pela fonte de Fé e esperança na  
dedicação da vida profissional em prol da  
vida.

Aos meus pais, Socorro e André, pelo amor e dedicação na criação deste filho.

A minha amada esposa Pollyne, pelo companheirismo e amor, indispensável para a minha vida.

A minha “mãe de criação”, Nana, pelos cuidados e carinho prestados em toda minha vida.

Aos meus irmãos, André, Adriano e George pelos laços de união e amizade na família.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. PAULO ROBERTO LEITÃO DE VASCONCELOS, professor associado do Departamento de Cirurgia e coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, pela incansável dedicação à Pós-Graduação dessa instituição.

Ao Prof. Dr. JOSÉ HUYGENS PARENTE GARCIA, Professor Titular do Departamento de Cirurgia, Chefe e idealizador do Centro de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio, orientador, exemplo de dedicação ao ensino em cirurgia e à profissão médica. Exemplo de liderança, perseverança, determinação e condutas éticas.

Ao Dr. JOÃO BATISTA MARINHO DE VASCONCELOS, cirurgião geral do Hospital Universitário Walter Cantídio, exemplo de profissional, competência, dedicação ímpar pelo Centro de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio.

Aos demais cirurgiões da equipe do Centro de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio, Dr. PAULO EVERTON COSTA, Dr. MARCOS AURÉLIO BARROS, Dr. GLEYDSON BORGES, Dr. GUSTAVO RÊGO, Dra. DENISSA MESQUITA e Dr. AMAURY CASTRO, pelos ensinamentos que contribuíram na minha formação cirúrgica.

Aos meus amigos, ABDON JÚNIOR, SANTIAGO SERVÍN e GRIJALVA COSTA, que acompanham minha trajetória iniciada na faculdade de Medicina da Universidade Federal do Maranhão.

Ao Prof. Dr. ANTÔNIO RIBEIRO DA SILVA FILHO, ao qual tenho imensa admiração pela sua dedicação ao ensino em medicina, mesmo diante tantas dificuldades surgidas em sua vida e que não fazem desistir de continuar.

A todos os MÉDICOS, ENFERMEIROS, FISIOTERAPEUTAS, PSICÓLOGOS, ASSISTENTES SOCIAIS, FUNCIONÁRIOS envolvidos com o Centro de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio.

Aos FUNCIONÁRIOS, RESIDENTES E INTERNOS, da Cirurgia Geral I e Transplante, que estão diariamente cuidando dos pacientes.

Ao acadêmico de medicina da Universidade Federal do Ceará, GUILHERME MENDES FERNANDES, pela importante participação neste trabalho e espírito científico de contribuição.

À CAPES pelo apoio financeiro que me permitiu a realização deste trabalho.

À UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ por propiciar minha especialização em cirurgia do aparelho digestivo e transplante de fígado.

“A educação é um processo social, é desenvolvimento.

Não é a preparação para a vida, é a própria vida.”

*John Dewey*

## RESUMO

**TRANSPLANTE HEPÁTICO POR HEPATITE D E ANÁLISE COMPARATIVA COM TRANSPLANTADOS POR HEPATITE B.** LIMA, Daniel Souza. 2012. Dissertação (Mestrado em Cirurgia) - Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.

A região Amazônica é uma das principais áreas endêmicas da hepatite D no Mundo e a única relacionada com a presença do genótipo 3 do vírus delta. O objetivo deste estudo foi analisar os resultados do transplante de fígado pela cirrose causada pela hepatite D e correlacionar com os transplantados pela monoinfecção do vírus da hepatite B. Foram avaliados 29 pacientes com hepatite D e 40 pacientes com hepatite B, transplantados de fígado no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC/UFC). O grupo de pacientes com hepatite D foi mais jovem (média 33.9 vs 52.9 anos,  $p < 0,001$ ), predominante do sexo masculino e todos oriundos da Região Amazônica Brasileira. Não houve diferenças nos valores dos critérios de gravidade, MELD e Child, entre os grupos. A ocorrência de carcinoma hepatocelular (CHC) foi predominante no grupo de pacientes com hepatite B ( frequência 36.8% vs 17.2%,  $p = 0,05$ ), assim como maior mortalidade ( frequência 25% vs 3.4%,  $p = 0,019$  ). Pacientes com hepatite D, apresentaram mais acentuada plaquetopenia no pré-transplante (média 66.428,57 vs 102.037,50  $\mu\text{L}$ ,  $p = 0,02$ ) e no pós-operatório imediato (média 54.242,86 vs 94.063,89  $\mu\text{L}$ ,  $p = 0,04$ ). A recuperação da lesão hepática, avaliada através dos valores de AST, ALT e BT, mensurados 3 meses após o transplante, não mostrou diferença entre os grupos. A sobrevida analisada pela curva de *Kaplan-Meier*, no período de 4 anos, foi de 95% nos pacientes com hepatite D e 75% nos pacientes com a monoinfecção pelo vírus B. Conclui-se que os pacientes com hepatite D possuem excelentes resultados após o transplante hepático e menor incidência para o desenvolvimento do CHC.

Descritores: Transplante de Fígado; Hepatite Viral Humana; Hepatite D.

## ABSTRACT

**Liver transplantation in hepatitis D and comparative analysis with transplanted for hepatitis B.** LIMA, Daniel Souza. 2012. Dissertation (Master's degree of Surgery) - Post-Graduate Program in Surgery, Federal University of Ceara, Fortaleza, 2012.

The Amazon region is one of the main endemic areas of hepatitis D in the World and the only related to the presence of genotype 3 of delta virus. The objective of this study was to analyze the results of liver transplantation for cirrhosis caused by hepatitis D and correlate with the transplant by monoinfection of hepatitis B. 29 patients were evaluated with hepatitis D and 40 patients with hepatitis B, they were submitted a liver transplantation in the Walter Cantidio University Hospital of the Federal University of Ceara. The group of patients with hepatitis D were younger (mean 33.9 vs 52.9 years,  $p < 0,001$ ), predominantly male and all from the Brazilian Amazon region. There were no differences in the values of severity criteria, MELD and Child, between groups. The occurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) was predominant in patients with hepatitis B (frequency 36.8% vs. 17.2%,  $p = 0,05$ ), likewise higher mortality (frequency 25% vs 3.4%,  $p = 0,019$ ). Patients with hepatitis D showed more pronounced thrombocytopenia in pre-transplant (mean 66.428,57 vs 102.037,50  $\mu\text{L}$ ,  $p = 0,02$ ) and in the immediate postoperative period (mean 54.242,86 vs 94.063,89  $\mu\text{L}$ ,  $p = 0,04$ ). The recovery of liver injury as measured by the values of AST, ALT, and BT, measured 3 months after transplantation showed no difference between groups. The survival analyzed by Kaplan-Meier survival curves, showed a period of four years, the result of 95% in patients with hepatitis D and 75% in patients with monoinfection of hepatitis B. Patients with hepatitis D have excellent results after liver transplantation and lower incidence of HCC development.

Descriptors: Liver Transplantation; Hepatitis Viral Human; Hepatitis D.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>FIGURA 1</b> – Número de casos de hepatite D por UF de residência, Brasil, 1999 a 2009.....	24
<b>FIGURA 2</b> – Esquema representativo das principais áreas de distribuição do VHD no mundo .....	26
<b>FIGURA 3</b> – A) Microscopia eletrônica do VHD, setas. B) Representação esquemática da partícula do VHD com envoltório do VHB (HBsAg).....	28
<b>FIGURA 4</b> – Representação esquemática do virion D e seu ciclo de replicação.....	29
<b>FIGURA 5</b> – Origem dos pacientes transplantados por hepatite D.....	40
<b>FIGURA 6</b> – Origem dos pacientes transplantados por hepatite B .....	41
<b>GRÁFICO 1</b> – Transplantes de fígado por milhão de população por estado, durante o ano de 2011.....	19
<b>GRÁFICO 2</b> – Casos confirmados de hepatite D segundo forma clínica. Brasil, 1999 a 2009 .....	30
<b>GRÁFICO 3</b> – Distribuição do sexo de acordo com os grupos etiológicos.....	42
<b>GRÁFICO 4</b> – Comparação das idades entre os pacientes com hepatite D (n=29) e os de hepatite B (n=40) ( $p < 0,001$ ). .....	43
<b>GRÁFICO 5</b> – Distribuição dos pacientes de acordo com as faixas etárias em anos.....	44
<b>GRÁFICO 6</b> – Frequência dos tipos sanguíneos dos pacientes do grupo com hepatite D.....	44
<b>GRÁFICO 7</b> – Frequência dos tipos sanguíneos dos pacientes do grupo com hepatite B.....	45

<b>GRÁFICO 8</b> – Frequência da classificação de <i>Child-Turcotte-Pugh</i> entre os grupos. ....	46
<b>GRÁFICO 9</b> – Distribuição do sexo entre os doadores... ..	47
<b>GRÁFICO 10</b> – Causa da morte cerebral dos doadores de fígado... ..	48
<b>GRÁFICO 11</b> – Evolução dos valores médios de plaquetas.....	51
<b>GRÁFICO 12</b> – Mortalidade dos pacientes transplantados de fígado com hepatite D e hepatite B, no período de 2002 a 2011.(p = 0,019) .....	53
<b>GRÁFICO 13</b> – Curva de sobrevida de <i>Kaplan-Meier</i> entre os pacientes com e sem carcinoma hepatocelular, p-valor =0,706.....	54
<b>GRÁFICO 14</b> – Curva de sobrevida de <i>Kaplan-Meier</i> entre os pacientes transplantados com hepatite D e hepatite B, p-valor =0,034.....	55

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

<b>TABELA 1</b> – Valores da média, desvio-padrão, erro padrão e p-valor da idade .....	42
<b>TABELA 2</b> – Valores da média, mediana, desvio-padrão e p-valor do escore MELD.....	46
<b>TABELA 3</b> – Ocorrência de hemorragia digestiva alta antes do transplante .....	47
<b>TABELA 4</b> – Ocorrência de carcinoma hepatocelular .....	47
<b>TABELA 5</b> – Valores da média, desvio-padrão, erro padrão e p-valor das idades dos doadores .....	48
<b>TABELA 6</b> – Valores de média, mediana, desvio-padrão e p-valor do tempo de isquemia fria .....	50
<b>TABELA 7</b> – Valores de média, mediana, desvio-padrão, e p-valor do tempo de isquemia quente .....	50
<b>TABELA 8</b> – Valores da média, <i>mean rank</i> e o p-valor das variáveis de aferição da função hepática três meses após o transplante.....	52
<b>TABELA 9</b> – Análise multivariada de fatores que interferem no desfecho. ....	56
<b>QUADRO 1</b> – Indicações de transplante hepático .....	21
<b>QUADRO 2</b> – Características gerais do vírus da hepatite D .....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
AST	Aspartato Aminotransferase
ALT	Alanina Aminotransferase
DCE	Doador com Critérios Expandidos
DPE	Disfunção Primária do Enxerto
DVA	Drogas Vasoativas
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
MELD	Model End-Stage Liver Disease
NFE	Não Função do Enxerto
OPTN	The Organ Procurement and Ttransplantation Network
PCR	Parada Cardiorrespiratória
PO	Pós-Operatório
RNI	Relação Normatizada Internacional do Tempo de Protrombina
TIF	Tempo de Isquemia Fria
TIQ	Tempo de Isquemia Quente
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNOS	The United Network for Organ Sharing

## SUMÁRIO

### LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### LISTA DE TABELAS E QUADROS

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>1.1 Histórico</b> .....	16
<b>1.2..... Indicações gerais de transplante hepático</b> .....	20
<b>1.3..... Transplante hepático e as hepatites virais</b> .....	21
<i>1.3.1 Hepatite B</i> .....	21
<i>1.3.2 Hepatite C</i> .....	22
<i>1.3.3 Hepatite D</i> .....	23
<b>1.4..... Aspectos específicos da Hepatite D</b> .....	24
<b>1.5..... Carcinoma hepatocelular e as hepatites virais</b> .....	31
<b>1.6..... Fatores que interferem no resultado do transplante hepático</b> .....	32
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	34
<b>2.1 Geral</b> .....	34
<b>2.2 Específicos</b> .....	34
<b>3 MÉTODO</b> .....	35
<b>3.1 Tipo de pesquisa</b> .....	35
<b>3.2 População e amostra</b> .....	35
<b>3.3 Instrumento de coleta de dados</b> .....	36
<b>3.4 Procedimentos</b> .....	36
<b>3.5 Variáveis</b> .....	37

<b>3.5.1 Variáveis quantitativas</b> .....	37
<b>3.5.2 Variáveis qualitativas</b> .....	38
<b>3.6 Análise dos dados</b> .....	38
<b>4 RESULTADOS</b> .....	40
<b>4.1 Quantificação da amostra</b> .....	40
<b>4.2 Variáveis de definição da amostra</b> .....	40
<b>4.3 Variáveis envolvendo os doadores</b> .....	48
<b>4.4 Variáveis relacionadas ao transplante hepático e desfecho</b> .....	49
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	57
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	67
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	68
<b>APÊNDICE</b> .....	78
APÊNDICE - Folha de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.	
<b>ANEXO</b> .....	80
ANEXO – Ficha de coleta de dados.	

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Histórico

O transplante, ou seja, a remoção de um órgão de um organismo e a implantação em outro, tem fascinado a ciência. Registros e lendas em culturas tanto orientais quanto ocidentais reportam ao transplante. Um dos relatos mais clássicos é encontrado na “Ilíada” de Homero, em que se descreve o Monstro de Quimera, criatura formada por partes de diferentes animais (monstro com três cabeças, com corpo meio cabra, meio leão, tinha cauda de dragão e vomitava fogo pela boca). No século II a.C., os cirurgiões Hua T’o e Pien Cg’iso teriam transplantado órgãos e tecidos. Todavia, esses relatos são considerados mitos que se propagaram ao longo do tempo (MIES *et al.*, 2005). Outro mito ou lenda vem do Ocidente, com o registro do milagre de São Cosme e São Damião que substituíram a perna necrosada de um cristão por a de um mouro morto em combate no segundo século da era cristã (NOTHEN, 2005).

A história dos transplantes de órgãos sólidos iniciou-se com o desenvolvimento de técnicas de sutura vascular por Alexis Carrel no início do século XX (STARZL, 1993), que permitiram dessa forma que o sonho de transplantar órgãos pudesse se concretizar, dando a Aléxis Carrel o prêmio Nobel de medicina em 1912. Welch (1955) implantou um fígado heterotópico na pelve de um cão. Embora tivesse êxito em algumas cirurgias, a maioria dos fígados transplantados foi explantada precocemente em virtude de atrofia hepática, decorrente do baixo fluxo de circulação venosa sistêmica proveniente da veia cava inferior (VCI). Como a anastomose da veia porta era feita com a veia cava, esta não proporcionava o aporte sanguíneo fisiológico do sistema portal. Cannon (1956) implantou um fígado de maneira ortotópica também em cão na Universidade da Califórnia, mas também sem sucesso.

Starzl e cols. (1963), em Denver, após oito anos do início dos estudos experimentais, realizaram o primeiro transplante de fígado em humano em 10 de março de 1963. O doador foi um paciente submetido à massagem cardíaca prolongada e o receptor era uma criança de três anos de idade portadora de atresia das vias biliares e trombose da veia porta, tendo evoluído para óbito por sangramento durante o procedimento.

A análise histopatológica do enxerto revelou áreas dispersas de hepatócitos preservados, porém a maioria apresentava autólise. O citoplasma possuía um aspecto borrado e havia ausência nuclear. Os sinusóides e veias centrolobulares mostravam dilatação

importante. Por essa análise, Starzl (2002) concluiu que um enxerto viável era o fator mais importante para o sucesso do transplante e que algum método de preservação deveria ser instituído logo após a retirada do órgão para evitar a lesão celular irreversível. Mais tarde, em 1987, foi introduzido na prática clínica a solução de preservação da Universidade de Wisconsin, também conhecida como solução de *Belzer*, que propiciou a preservação do fígado por 18 a 24 horas, permitindo que órgãos fossem captados em locais mais distantes. (JAMIESON *et al.*, 1988; KALAYOGLU *et al.*, 1988).

Posteriormente ao primeiro procedimento realizado em 1963, Starzl e sua equipe realizaram mais dois transplantes com sobrevida de 7 e 22 dias, respectivamente. (STARZL *et al.*, 1963). Starzl e cols. (1967) realizaram o primeiro transplante de fígado com sobrevida prolongada. A paciente era uma criança de dois anos de idade, portadora de um colangiocarcinoma, sobrevivendo um ano e seis meses.

Durante o período de 1967 a 1972, foram realizadas diversas tentativas de transplantes de fígado em todo o mundo. Como os resultados não eram satisfatórios, somente quatro grandes centros continuaram com seus programas de transplante: o serviço de Thomas Starzl, em Pittsburgh, nos Estados Unidos. O de Roy Calne, em Cambridge, na Inglaterra, o de Ruud Krom, em Gröningen, na Holanda, e o de Rudolf Pichlmayr, em Hannover, na Alemanha (KROM *et al.*, 1984; PICHLMAYR *et al.*, 1984; ROLLES *et al.*, 1984; STARZL *et al.*, 1984).

Em 1978, Calne introduziu na prática clínica a ciclosporina, uma nova droga imunossupressora, inicialmente usada em transplantes renais (CALNE *et al.*, 1979). Starzl e cols. (1981) associaram a ciclosporina à prednisona e posteriormente à azatioprina, tendo resultados animadores com os pacientes transplantados. No início da década de noventa surgiu então o FK506, inibidor de calcineurina como a ciclosporina, mas com maior potência, contribuindo para uma sobrevida de um ano maior que 90% (STARZL; DEMETRIS e VAN THIEL, 1989).

Em 1983 mais de 500 transplantes de fígado já haviam sido realizados. O que levou o Governo Americano promover uma reunião em Washington, com o intuito de definir consensualmente aspectos controversos, passando o transplante de fígado a ser considerado um procedimento terapêutico e não mais experimental (*National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement*, 1984). Por esse consenso, o transplante de fígado deveria ser indicado nos portadores de doença hepática crônica progressiva e irreversível, sem alternativas tradicionais de tratamento, e que não houvesse contra-indicações.

No Brasil, os primeiros transplantes experimentais foram realizados em cães, a partir de 1965, pelo grupo de Metabologia Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, tendo a frente o professor Marcel Cerqueira Machado. No dia 05 de agosto de 1968, este grupo realizou o primeiro transplante de fígado da América do Sul em um paciente de 52 anos portador de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, que faleceu após 7 dias em decorrência de lesão hepática por preservação e rejeição aguda. Em 31 de maio de 1969, este mesmo grupo realizou o segundo transplante em um paciente de 41 anos com cirrose biliar e colangiocarcinoma. Este doente sobreviveu 18 dias, falecendo em consequência de coma hiperosmolar (D'Albuquerque *et al.*, 2001).

O primeiro transplante de fígado com sucesso foi realizado em 1985 no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo pela equipe da Unidade de Fígado (MIES *et al.*, 1998). A paciente tinha 20 anos, era portadora de um tumor primário de fígado, e teve boa evolução pós-operatória com sobrevida de 13 meses. A partir de então, a Unidade de Fígado do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), passou a realizar o procedimento de maneira rotineira. Raia, Nery e Mies (1989) descreveram o primeiro transplante intervivos de fígado do mundo com doador relacionado.

Até 1999, os pacientes nordestinos com hepatopatias graves, pobres na sua maioria, tinham apenas como opção a possibilidade de se deslocar para o Sudeste e enfrentar longas filas de espera na esperança de ser contemplado com um novo fígado. Enquanto isso, paradoxalmente, os doadores nordestinos eram desperdiçados, por falta de centro transplantador. A partir daquele ano, iniciou o transplante de fígado no Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco. (LACERDA *et al.*, 2003).

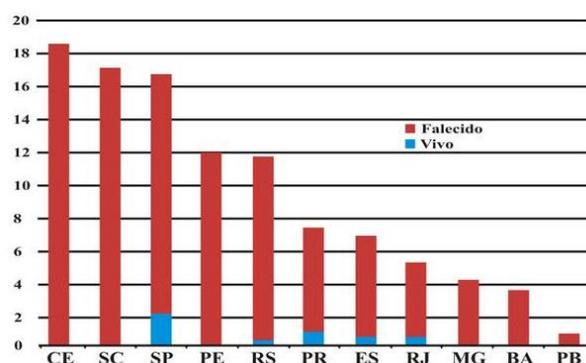
O objetivo de implantar um Centro de Transplante de Fígado no estado do Ceará foi iniciado pelo Professor Antônio Lacerda Machado quando nos anos de 1972 e 1973, estagiou na Unidade de Fígado do *King's College Hospital Medical School* da Universidade de Londres. Dando continuidade ao seu treinamento, estagiou posteriormente no Serviço de Transplante de Rim e Fígado da Universidade de Cambridge, centro de referência mundial no desenvolvimento de transplantes de órgãos. Quando o Professor Machado retornou ao Hospital Universitário Wálter Cantídio (HUWC), reconhecendo que naquela ocasião não havia condições estruturais para implantar um programa de transplante de fígado, fundou conjuntamente com o Professor Roberto Barreto Marques, o Centro de Doenças Hépatorenais (CDHR), realizando em agosto de 1977, após centenas de cirurgias em cães, o primeiro transplante de rim em paciente com insuficiência renal crônica da região nordeste. O ponto de partida para o primeiro transplante renal com doador cadáver aconteceu em 1988

com a campanha “Quem ama, doa” desencadeada no Estado do Ceará com o apoio da reitoria da Universidade Federal do Ceará (UFC). Em novembro de 1989, o CDHR trouxe à Fortaleza - CE vinte e dois especialistas da Inglaterra, França e Estados Unidos durante o 1º Fórum Internacional sobre Procura de Órgãos para Transplante (GREGÓRIO, 1996; GARCIA, 2002).

No início do ano 2000, no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC), iniciou-se um programa de transplante de fígado em suínos, etapa inicial no treinamento da equipe multidisciplinar. Em 18 de Maio de 2002, a equipe coordenada pelo Prof. José Huygens Parente Garcia realizou com sucesso o primeiro transplante de fígado do Estado do Ceará, alcançando uma sobrevida inicial de 94,7%. (GARCIA *et al.*, 2005). Em 18 de novembro de 2010, o Serviço de Transplante de Fígado do HUWC/UFC chegou à marca de 500 transplantes, com uma paciente de 29 anos com cirrose por hepatite D procedente do Amazonas.

De 2008 a 2011, foi registrado um aumento progressivo no número de transplante de fígado no Brasil, de acordo com os dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO, 2011). Em 2011, o Estado do Ceará alcançou a 1ª posição nacional em relação a transplante de fígado por milhão de habitantes, situando-se a frente de estados como São Paulo e Santa Catarina (GRÁFICO 1). O crescimento e estruturação dos Serviços de Transplante de Fígado no Ceará, em especial o do HUWC/UFC, contribuiu diretamente com o crescente aumento deste procedimento nos últimos anos. Situação de destacável mérito ressaltando o fato de ser um Serviço em Hospital Público Federal, o qual enfrenta diversas dificuldades e possui recursos limitados, além de ser localizado em uma região menos desenvolvida.

Gráfico 1 - Transplantes de fígado por milhão de população por estado, durante o ano de 2011.



Fonte: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO, 2011).

## 1.2 Indicações gerais de transplante hepático

O objetivo do transplante de fígado é de prolongar e melhorar a qualidade de vida otimizando as fontes disponíveis. O número de candidatos potenciais para transplante hepático é muito superior ao número de doadores de órgãos. Por isto, a seleção destes candidatos é obrigatória. Considerando que os doadores são escassos, a seleção dos candidatos para transplante deve utilizar critérios rigorosos na tentativa de escolher receptores com melhores possibilidades de sobrevida (GILBERT JUNIOR *et al.*, 1999, SHOWSTACK *et al.*, 1999).

O principal tratamento da doença hepática crônica terminal é o transplante hepático. Esses pacientes devem ser alocados em lista de espera para transplante quando a expectativa de vida conforme a historia natural da doença for menor que 90% em um ano, de acordo com o consenso da Sociedade Americana de Transplante e da Associação Americana para Estudo das Doenças do Fígado (LUCEY *et al.*, 1997).

O transplante de fígado está indicado para muitas causas de falência aguda e crônica do fígado. As mais comuns indicações em adultos são hepatite crônica pelo vírus C e cirrose alcoólica, e as mais comuns indicações de transplante em pacientes pediátricos são atresia de vias biliares e deficiência de alfa-1-antitripsina. Outras indicações comuns em adultos incluem as hepatopatias crônicas colestáticas, como cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária, a hepatite auto-imune, a hepatite crônica por vírus B, as doenças metabólicas, como hemocromatose e doença de Wilson, a falência hepática aguda e o carcinoma hepatocelular (ROSEN; SHACKLETON e MARTIN, 1996).

O quadro a seguir mostra as principais etiologias em 3.200 transplantes consecutivos realizados no Centro de Transplante da Universidade da Califórnia nos Estados Unidos, entre 1984 e 2001.

Quadro 1 - Indicações de transplante hepático.

Etiologia	n	%
Hepatite C	718	27
Doença hepática alcoólica	319	12
Atresia das vias biliares	276	10,4
Cirrose criptogênica	221	8,3
Hepatite B	193	7,3
Colangite esclerosante primária	187	7
Cirrose biliar primária	177	6,6
Falência hepática aguda	123	4,6
Malignidade	106	4,0
Metabólico	96	3,6
Hepatite Auto-imune	87	3,3
Outros	159	5,9

Fonte: adaptado de BUSUTIL *et al.* (2005).

### 1.3 Transplante hepático e as hepatites virais

#### 1.3.1 Hepatite B

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) é um problema de saúde global. Mesmo sendo uma doença passível de prevenção através da vacinação, estima-se que dois bilhões de pessoas estejam infectadas no mundo, com mais de 350 milhões apresentando marcadores sorológicos de infecção ativa. Cada ano aproximadamente um milhão de mortes são causadas por complicações da infecção crônica pelo VHB (LAVANCHY, 2004). Aproximadamente 400 mil novos casos são estimados para ocorrer na América Latina a cada ano e 10% a 70% deles podem envolver a presença do carcinoma hepatocelular (CHC) (ALVARADO-MORA, 2011). As vias de transmissão do VHB na América Central e América do Sul são altamente variadas. A maior prevalência envolve grupos de 20 a 40 anos de idade, sendo a transmissão horizontal a forma mais comum. Além disso, a transmissão vertical e horizontal na infância são também importantes em áreas de alta endemicidade como na Bacia Amazônica (TORRES, 1996; GISH e GADANO, 2006).

No Brasil, a endemicidade do VHB é bastante heterogênea e apresenta-se mais prevalente na região norte do país. Quando considerada somente esta região, a distribuição espacial também é bastante heterogênea, sendo mais prevalente na Amazônia Ocidental, sobretudo numa faixa que abrange os Estados do Acre, Amazonas, Rondônia e Roraima (BRASIL *et al.*, 1991). O VHB apresenta 9 genótipos (A a I) baseado na diversidade do genoma e alguns deles são ainda classificados em subgenótipos (HAI *et al.*, 2010).

A infecção crônica pelo VHB pode levar a grave doença hepática tal como cirrose e progressão para falência hepática, bem como CHC. Como consequência, o transplante é frequentemente a única opção terapêutica. O papel do VHB no transplante tem mudado nas últimas três décadas. Nos anos 80, a infecção foi considerada uma contra-indicação relativa para o procedimento cirúrgico, devido as complicações após o transplante. A reinfecção do enxerto ocorria em quase 100%, levando a rápida e progressiva doença hepática e cirrose devido a falta de opções de tratamento e profilaxia da reinfecção (RIEDIGER *et al.*, 2007).

Já na década de 90, o uso da imunoglobulina da hepatite B (HBIG) e análogos de nucleotídeos modificou o prognóstico desses pacientes, reduzindo a recorrência da reinfecção. Pacientes submetidos ao transplante de fígado, atualmente, possuem ótimos resultados que podem ser superiores a 80% em 5 anos. Podendo ser comparado ou mesmo superior aos pacientes que foram transplantados por outras doenças hepáticas crônicas (CRESPO *et al.*, 2012).

### **1.3.2 Hepatite C**

A hepatite por vírus C (HVC) é a maior causa de doença hepática crônica no mundo, classificada em 6 maiores genótipos e mais de 70 subtipos (ECHEVARRIA e LEÓN, 2003; PASQUIER *et al.*, 2005). Aproximadamente quatro milhões de americanos e 100 milhões de pessoas mundialmente são infectadas com o vírus da hepatite C. Países com maior prevalência são localizados na África e Ásia, enquanto que os de menores prevalências incluem áreas do Norte da América, Norte e Oeste da Europa, e Austrália (ALVARADO-MORA, 2011). Na América Latina o HVC tem prevalência total de 1,23% (TE e JENSEN, 2010). Os principais fatores de risco são uso indevido de seringas/agulhas e transfusão sanguínea (SOZA; RIQUELME e ARRESE, 2010).

A doença hepática terminal causada pela infecção crônica do vírus da hepatite C é a principal causa de transplante de fígado em diversos países (ADAM *et al.*, 2003). Infelizmente, o transplante hepático não cura os receptores infectados e a reinfecção é

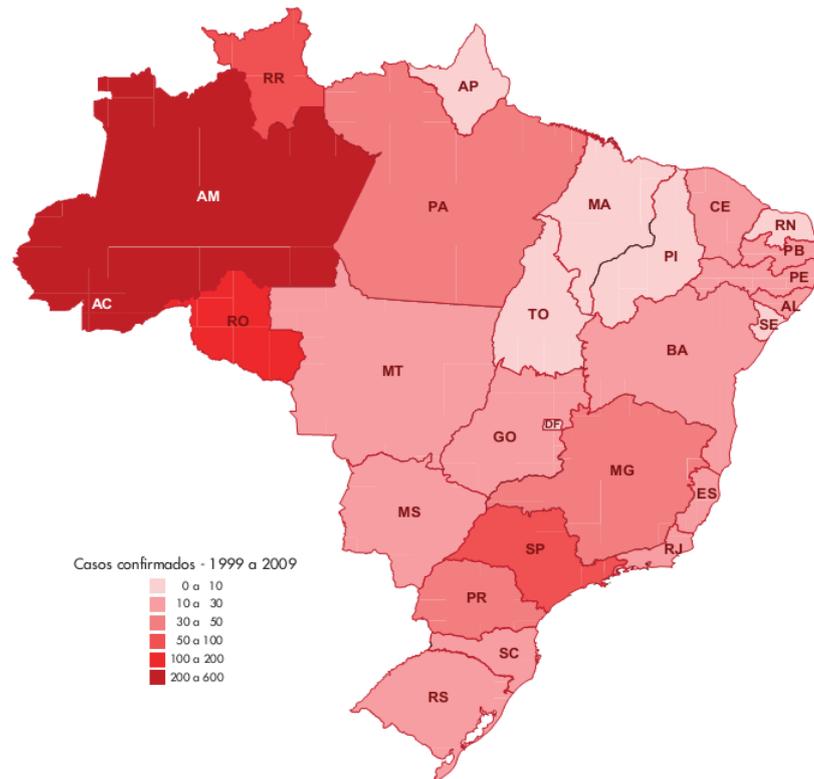
universal, resultando em fibrose, cirrose e finalmente descompensação do enxerto. O uso de enxertos com menor qualidade, particularmente de doadores mais velhos, tem um impacto negativo na gravidade da recorrência e na sobrevida do enxerto e paciente (AKAMATSU e SUGAWARA, 2012).

Apesar do regime de imunossupressão ter um considerado impacto no resultado, o regime ideal ainda permanece incerto. A monitorização da progressão da doença com protocolos de biópsia e métodos não invasivos é essencial para prever resultado do enxerto e do paciente. Considerando assim, o início do tratamento antiviral no momento apropriado (AKAMATSU e SUGAWARA, 2012). Gallegos-Orozco e cols. (2009), publicaram uma sobrevida de 85% em 5 anos após transplante hepático. Jain e cols. (2011), em um acompanhamento de 7 anos pós-transplante, evidenciou uma sobrevida de 65%.

### ***1.3.3 Hepatite D***

Dentre as hepatites virais, outro importante agente de formas graves de doença aguda ou crônica do fígado é o vírus da hepatite D (VHD) (BRAGA *et al.*, 2001). O VHD é altamente patogênico, defeituoso RNA vírus que requer o vírus da hepatite B para sua replicação e transmissão. Aproximadamente 5% de todos portadores do VHB são coinfetados pelo VHD, o qual apresenta 8 distintos genótipos distribuídos pelo mundo (ROMEU *et al.*, 2009). Especialmente em áreas endêmicas, a infecção pelo VHD provoca formas graves de hepatite, determinando hepatite fulminante, o agravamento das lesões de hepatite crônica e potencializando a rápida progressão para cirrose hepática. Estes fatos são comumente observados na Amazônia ocidental brasileira (FONSECA, 2002) (FIGURA 1).

Figura 1 - Número de casos de hepatite D por UF de residência, Brasil, 1999 a 2009.



Fonte: Brasil. Ministério da Saúde (2010).

Pacientes cronicamente infectados pelo VHD, os quais receberam imunoprofilaxia em longo prazo, são de menor risco para reinfecção do VHB pós-transplante em comparação aos transplantados pela monoinfecção do vírus B. Acredita-se que o vírus delta tenha um efeito inibidor na replicação do VHB. A sobrevida do paciente pós-transplante, em 5 anos, pode alcançar 85% (SAMUEL;FERAY e BISMUTH, 1997).

#### 1.4 Aspectos específicos da Hepatite D

Em 1977, Rizzeto e cols. (1977), enquanto examinavam biopsias hepáticas de indivíduos infectados com hepatite B, descobriram através de imunofluorescência um antígeno nuclear até então desconhecido, o vírus Delta. O qual obteve status de vírus distinto em 1983 com o nome oficial de hepatite por vírus delta. Atualmente, o termo hepatite D é preferível, apesar de que “delta” é ainda usado. No presente estudo será usado o termo hepatite D. A singularidade deste vírus foi confirmada em 1986, após clonagem e sequenciamento do seu genoma (PASCARELLA e NEGRO, 2011) (QUADRO 2).

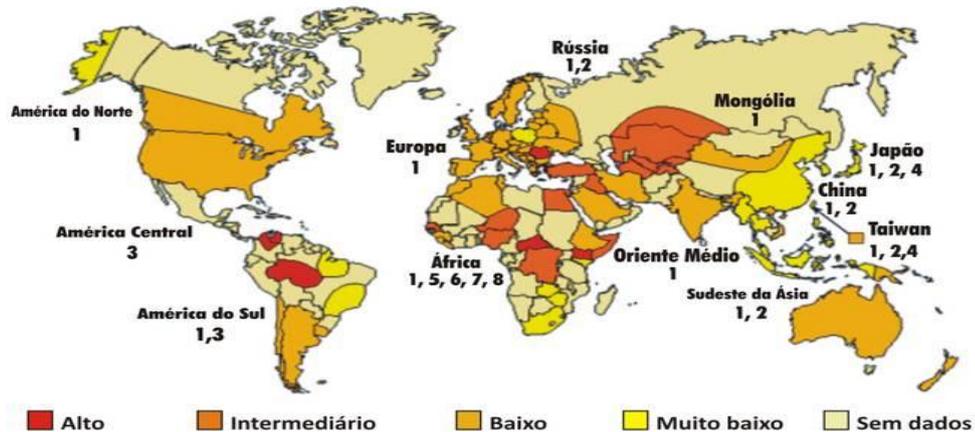
Quadro 2 - Características gerais do vírus da hepatite D.

Família	Deltaviridae
Classificação	Gênero delta vírus
Virion	36 nm, envolto (HBsAg)
Genoma	1.7 Kb RNA fita simples, circular RNA, polaridade
Quadro de leitura abertos	Um (HDAg), duas isoformas
Defectivo	Necessita VHB
Patogenia	Agudo, fulminante e hepatite crônica
Distribuição	Mundial

Fonte: Traduzido de Niro e Smedile (2012).

A forma de distribuição do vírus delta, investigado através de estudos de soro prevalência do anticorpo anti-Delta (anti-HDV) em pacientes HBsAg positivos, é mundial mas não uniforme (RIZZETTO; PONZETTO e FORZANI, 1991). Estimativas atuais sugerem que 15 a 20 milhões de pessoas são infectadas com o VHD (CROSS *et al.*, 2008). As principais áreas de prevalência são bacia do Mediterrâneo, o Oriente Médio, Região Norte e Central da Ásia, Oeste e Região Central da África, Ilhas do Pacífico e a Região da Bacia Amazônica (PASCARELLA e NEGRO, 2011) (FIGURA 2).

Figura 2 - Esquema representativo das principais áreas de distribuição do VHD no mundo.



Fonte: Traduzido de Pascarella e Negro (2011).

Os números representam o genótipo predominante do VHD na mencionada área.

Dentre os países da América do Sul, na Colômbia alguns trabalhos demonstram a prevalência do VHD, principalmente mostrando associação com surtos de hepatite fulminante em regiões com intermediária ou alta prevalência de hepatite B endêmica. Especialmente na região Amazônica que possui um alto índice de prevalência para o anti – HDV, destacando-se as crianças até quatro anos de idade (ALVARADO-MORA *et al.*, 2011).

O genótipo 3 do VHD é o único encontrado na bacia Amazônica Peruana e no Oeste da Bacia Amazônica brasileira. A co-infecção pela hepatite D genótipo tipo 3 (VHD/3), com hepatite B genótipo tipo F (VHB/F) possui a maior frequência nesta bacia. No entanto, a co-infecção do VHD/3 com VHB/A e VHB/D foram também registradas nesta região brasileira. Na Venezuela o VHD genótipo 1 e 3 foram descritos e o VHD/1 foi associado com VHB/D enquanto o VHD/3 relacionado com o VHB/F (QUINTERO, A. *et al.*, 2001).

Alvarado-Mora *et al.* (2011), utilizando a sequência obtida de uma pequena população residente na região Amazônica, estimou o tempo de mais recente ancestral (TMRCA) de cerca de 85 anos para cepas do VHD/3 circulando nessa população. Estes dados corroboram que a hepatite D circula na América do Sul desde 1930, envolvido em muitos diferentes surtos. O primeiro registro provavelmente associado com este agente é conhecido como “Hepatite da Serra Nevada de Santa Marta”, assim como a Hepatite Labrea, no Acre – Brasil. Desde 1934 estes casos tem sido registrados ao redor da Bacia Amazônica (DIAS e COURA, 1985).

Nos anos 50 e 70, houve um aumento na circulação do VHD no oeste Sul Americano. A relação da presença de infecção pelo VHD desde a década de 50 com incomum tipo de hepatite na Região Amazônica onde casos severos, frequentemente fatais, ocorreram entre a população indígena no Brasil, Peru, Venezuela e Colômbia. Esse período coincidiu com aumento da população na Colômbia e no Brasil (ALVARADO-MORA *et al.*, 2011). Para o VHD/3, estudos de prevalência na região amazônica mostram que membros da família são reservatórios de transmissão da infecção pelo VHD (WEDEMEYER e MANNNS, 2010).

Após a década de 70 houve uma redução da infecção pelo vírus delta, associado principalmente pela introdução do programa de vacinação contra a hepatite B. Na América Latina, Colômbia e Brasil foram os primeiros países a oferecer a proteção vacinal (DE LA HOZ *et al.*, 2005). Em meados de 1980, foi introduzido o Interferon - alpha (IFN -  $\alpha$ ) como primeiro tratamento para hepatite D, (RIZZETTO *et al.*, 1986). O IFN -  $\alpha$  deve ser administrado durante pelo menos 1 ano, em doses elevadas. No início da década de 90, ensaios clínicos controlados mostraram que o IFN -  $\alpha$  é eficaz na hepatite D, mas com reincidência alta e eficácia relacionada com a dose e a duração da terapia. Lamivudina, famciclovir, adefovir e entecavir também foram avaliados para o tratamento, mas parecem não ter efeito na infecção crônica da hepatite delta (YURDAYDIN *et al.*, 2010). Em 2006 o Interferon - alpha peguilado (PEG - IFN -  $\alpha$ ) foi implementado como tratamento (NIRO *et al.*, 2006).

A Amazônia é uma das áreas de maior prevalência da hepatite B e apresenta uma das maiores incidência da hepatite D no mundo. O VHD foi associado, nessa região, a diversas formas graves de doença icterica aguda, que acometeram localidades ribeirinhas e indígenas. Além, de casos severos de hepatite D aguda e crônica, frequentemente descritos. Na região Amazônica a porcentagem de portadores de HBsAg com anti - HDV positivos pode alcançar 32% (PARANÁ, R. *et al.*, 2006).

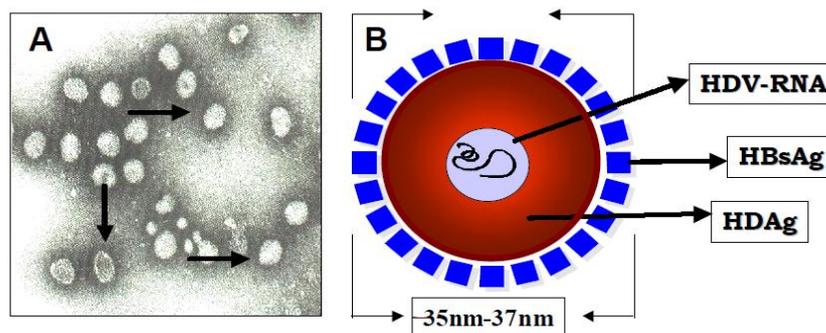
O VHD acomete principalmente pacientes do sexo masculino, fato este decorrente da maior prevalência do VHB neste sexo (FONSECA *et al.*, 1988). Quanto à relação entre a infecção pelo VHD e o grupo etário, observa-se maior prevalência em menores de 15 anos de idade, como relatado na Amazônia brasileira e relacionado à precocidade da infecção pelo VHB. Em outros países, a infecção por este patógeno alcança maior prevalência entre a terceira e quarta década de vida (FONSECA, 2002).

De composição híbrida e defectiva, o VHD apresenta - se biologicamente como o único agente satélite e subviral humano que depende exclusivamente da função “ajuda” provida pelo HBV - DNA e de seu respectivo envelope de proteínas, o antígeno de superfície

do VHB (HBsAg), para completar o seu ciclo biológico, ou seja, de replicação, de transmissão e infectividade e de penetração e replicação exclusiva nos hepatócitos. Portanto, o VHD não é um vírus hepatotrópico autônomo (RIZZETO *et al.*, 1977).

Considerado como subvírus satélite do VHB e de outros pertencentes à família hepaDNAvirus, o VHD é constituído de uma pequena partícula esférica, envelopada, organizada e medindo cerca de 36 nanômetro (nm), variando de 35nm a 37nm (FIGURA 3) (NEGRO e RIZZETTO, 1995). No seu interior possui um nucleocapsídeo de 19 nm de diâmetro, o qual consiste de um genoma de RNA e uma única estrutura proteica, antígeno hepatite Delta, que são encapsulados pelo antígeno de superfície da hepatite B (FARCI, 2003).

Figura 3 - A) Microscopia eletrônica do VHD, setas. B) Representação esquemática da partícula do VHD com envoltório do VHB (HBsAg).



Fonte: Fonseca (2002).

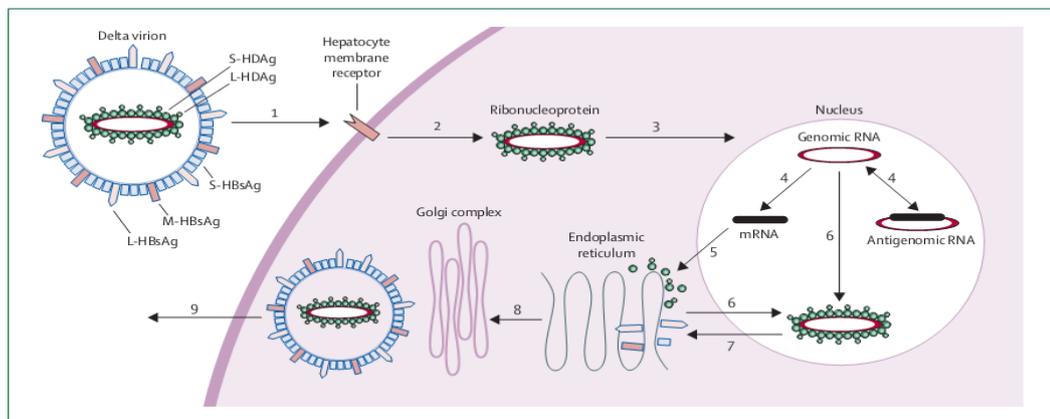
A classificação do VHD como subvírus satélite do VHB baseia-se nos princípios biológicos de que o VHD compõe-se de RNA, de pequeno tamanho, de cadeia simples, circular e defeituoso, de não infectar na ausência do VHB e finalmente depender de um vírus constituído de DNA (FONSECA, 2002). O seu genoma tem alto grau, acima de 70%, de emparelhamento de bases intramolecular que confere um potencial para dobrar-se, mas sem ramificação (WANG *et al.*, 1986). Além disso, o VHD compartilha com viróides transmissíveis e não transmissíveis certos componentes de células eucarióticas a capacidade de seus RNAs genômicos e antígenomicos para funcionar como ribozimas capazes de realizar auto-clivagem e auto-ligadura (SHARMEEN; KUO e TAYLOR, 1989).

A parte externa do VHD, constituída de um envelope lipídico derivado do VHB, envolve no seu interior o virion o qual encontra-se o seu antígeno, o HDAg. Este é único e

específico, composto de duas proteínas, uma curta (*short*) denominada HDaAg-S e outra longa (*long*) chamada de HDaAg-L, com 24 kilodaltons (195 aminoácidos) e 27 daltons (214 aminoácidos) de peso molecular, respectivamente (OLIVIERO *et al.*, 1991).

A forma curta (HDaAg-S) é requerida para replicação viral do RNA e a longa (HDaAg-L) para inibir a replicação do RNA e promover o empacotamento do RNA nos virions (FONSECA, 2002). Após a ligação mediada pelo HbsAg em um receptor celular que acredita-se ser comum ao do VHB, o VHD penetra no hepatócito e seu genoma é direcionado para o nucleoplasma, onde ocorre a replicação do genoma pelo domínio de sinal de localização nuclear identificado no HDaAg (TAYLOR, 1990; XIA *et al.*, 1992) (FIGURA 4).

Figura 4 – Representação esquemática do virion D e seu ciclo de replicação.



(1) O virion liga-se ao hepatócito através de uma interação entre grande HBsAg e um receptor de membrana não caracterizado na célula hospedeira;(2) o virion não revestido entra na celular; (3) a RNP é direcionada para o núcleo; (4) é transcrito o RNA genômico no núcleo para formar RNA antígenico, o qual faz modelos para replicação de novos transcritos do genoma circular e mRNA, que contém a estrutura de leitura aberta; (5) o mRNA é exportado para o citoplasma onde é traduzido no retículo endoplasmático para formar novas moléculas do antígeno da hepatite D; (6) as novas moléculas de antígenos retornam para o núcleo, onde o pequeno-HDAg isoforma auxilia mais replicação genômica, onde as duas formas do antígeno D associados com os recém-transcritos de RNA genômico irão formar RNPs novos;(7) RNPs são exportados para o citoplasma, onde o HDaAg facilita associação com proteínas de envelope do VHB no RE para formar novas partículas virais;(8) estas partículas brotam através de um compartimento intermédio; (9) em seguida são exportados a partir do hepatócito através da rede de trans-Golgi para re-infectar células adicionais. RNP = ribonucleoproteína. mRNA = RNA mensageiro. VHB = vírus da hepatite B. HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B. HDaAg = antígeno D. RE = retículo endoplasmático

Fonte: Hughes; Wedemeyer e Harrison (2011).

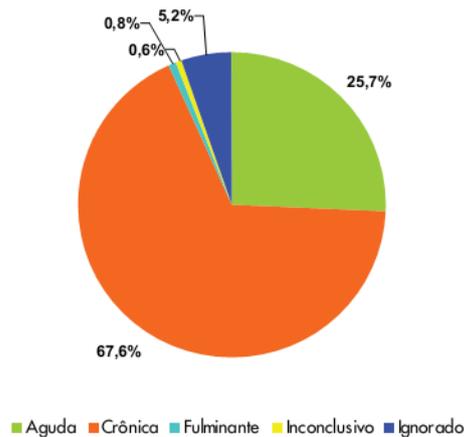
Os genomas isolados do VHD apresentam uma heterogenicidade de 39%. Como mencionando as diferentes sequências têm sido classificados em oito Genótipos do VHD. Exceto para o genótipo 1, que é representada em todo o mundo, todos os outros genótipos são na sua maioria encontrados em áreas geográficas específicas. Genótipo 2 prevalece no Japão,

Taiwan e Rússia, o genótipo 3 na região amazônica, o genótipo 4 no Japão e Taiwan e genótipos 5-8 na África (LE GAL *et al.*, 2006).

A doença associada com a infecção do VHD é tipicamente mais severa que devido infecção do VHB apenas, mas ela possui um espectro clínico que varia de portadores assintomáticos a doença severa. Um fato que pode influenciar o curso da doença é a heterogenicidade do VHD prevalente em diferentes áreas geográficas (GOMES-GOUVÊA *et al.*, 2009).

Considerando os diversos mecanismos de infecção do VHD, os aspectos clínicos e evolutivos da infecção por este vírus divergem de outros vírus hepatotróficos. Na infecção simultânea VHB + VHD (co-infecção aguda), e após o estabelecimento da hepatite D, este último provoca interferência viral e inibe a síntese do VHB (FONSECA, 2002). A coinfeção aguda pode ser mais severa que a mono-infecção com o HBV, resultando assim em falência hepática aguda. No entanto, a expressão da doença é ampla. Já a superinfecção pelo VHD de um indivíduo com HBV crônico, resulta em infecção crônica pelo vírus D na maioria das pessoas (HUGHES; WEDEMEYER e HARRISON, 2011). Na superinfecção o índice de cronicidade torna-se significativamente maior (79,9%) do que na coinfeção (3%), ou na clássica hepatite B (FONSECA, 2002) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Casos confirmados de hepatite D segundo forma clínica. Brasil, 1999 a 2009.



Fonte: Brasil. Ministério da Saúde (2010).

Em geral, o paciente com hepatite D tem doença progressiva, envolvimento estável ou cirrose descompensada. O mecanismo exato que determina a espontânea eliminação do VHD ou a rápida ou lenta fibrose hepática progressiva, permanece incerta. A resposta imune do hospedeiro é possivelmente um fator envolvido. Outros potenciais fatores que envolvem a patogênese são os genótipos envolvidos, a ocorrência de específicas espécies de HDAg que tem sido identificado na hepatite fulminante, a estável ou flutuante dominância do VHD sobre o VHB e a presença de co-infecção com outros vírus (NIRO e SMEDILE, 2012).

A infecção crônica pelo VHD é mais severa e progressiva que a infecção apenas pelo VHB, causando cirrose em cerca de 80% dos casos. A situação parece ser diferente após o transplante de fígado, onde a coinfeção pelo VHD pode melhorar o curso da doença. Há evidências que o VHD pode atualmente proteger contra a reinfeção pelo VHB por inibir a sua replicação (BAHDE, *et al.*, 2011). Há apenas informações limitadas sobre o curso de pacientes com coinfeções virais após transplante hepático (RIFAI *et al.*, 2007).

### **1.5 Carcinoma hepatocelular e hepatites virais**

Há uma forte evidência para uma associação etiológica entre infecção crônica pelo vírus B e CHC. O VHB e o fumo são considerados os mais potentes carcinogênicos ambientais. Mundialmente, a infecção crônica pelo vírus B é a mais comum causa de CHC. O exato mecanismo o qual a infecção pelo VHB causa CHC é incerto. Duas formas tem sido proposta. Uma envolve necroinflamação crônica do hepatócito, injúria celular, mitoses e regeneração do hepatócito. A outra forma envolve direto potencial oncogênico do VHB através de interação cromossômica ou da transativação de genes celulares (LOK, 2004). Os principais fatores de risco no desenvolvimento do CHC em infectados pelo VHB são idade avançada, sexo masculino e cirrose. Além desses, o grau de replicação viral e genótipo são importantes no desenvolvimento do câncer (LOK, 2009).

A incidência de CHC é alta em países onde a VHB é endêmica. A presença da infecção pelo VHD parece aumentar o risco no desenvolvimento do CHC. A cirrose relacionada pelo VHD é geralmente uma doença agressiva, com uma média de tempo menor que 2 anos para descompensação e uma sobrevida média menor que 5 anos (ABBAS *et al.*, 2011). Apesar de alguns estudos sugerirem que portadores crônicos da dupla infecção pelo vírus B e delta, apresentem três vezes mais risco de CHC, e desenvolver o câncer 14 anos antes que portadores monoinfectados pelo vírus B, não há consenso sobre a relação do vírus delta e o carcinoma hepatocelular (FREITAS *et al.*, 2012).

## 1.6 Fatores que interferem no resultado do transplante hepático

Em transplante de fígado existem fatores que podem aumentar a incidência de disfunção primária do enxerto e não função do enxerto e, conseqüentemente, causar impacto no resultado em relação a sobrevida do paciente.

Nas últimas duas décadas, a idade dos doadores vem aumentando progressivamente. Em 1991, somente 13% dos doadores de fígado tinham mais de 50 anos; em 2001, esse número ultrapassou os 30% (OPTN, 2003). Diversos estudos têm demonstrado uma forte relação com idade do doador superior aos 50 anos e disfunção primária do enxerto, entretanto sem contra-indicar a doação (BRICENO *et al.*, 1997; GRANDE *et al.*, 1998; OH *et al.*, 2000).

Plaquetopenia é uma frequente complicação que usualmente ocorre na primeira semana após o transplante. Embora vários fatores tiverem sido relacionados, como o sequestro de plaquetas pela reperfusão do enxerto, a sua etiologia é um fenômeno que permanece incerto. Acentuada plaquetopenia pode levar ao aumento de morbimortalidade, através do risco de sangramento pós-operatório, hemorragia intracraniana e incapacidade de executar biópsia hepática durante o pós-operatório precoce (CHATZIPETROU *et al.*, 1999). Alguns estudos têm registrado que a quantidade de plaquetas no pré-transplante tem uma negativa correlação com o volume esplênico (COELHO *et al.*, 2011). Chang e cols. (2008) identificaram que acentuada plaquetopenia antes do transplante é fortemente associada com atraso na recuperação dos níveis normais de plaquetas após o transplante hepático.

O Tempo de Isquemia Fria (TIF) é iniciado na cirurgia de captação no momento em que a aorta é ocluída e o fígado é perfundido com soluções de preservação, até o momento em que o enxerto é retirado do acondicionamento hipotérmico e colocado sobre o campo cirúrgico do receptor. O Tempo de Isquemia Quente (TIQ) compreende o final do TIF até a reperfusão portal do enxerto do receptor. Quanto maior o TIF (principalmente após 10 horas), e o TIQ (principalmente após 45 minutos), menor a sobrevida do enxerto e do receptor (CAMERON *et al.*, 2006).

Outros fatores que podem influenciar no resultado são: sexo, raça, proporção peso doador receptor, compatibilidade sanguínea ABO, classificação de Child-Turcotte-Pugh, causa da morte cerebral, tempo de internamento hospitalar, uso de drogas vasoativas, parada cardíaca antes da captação, alteração dos testes de função hepática, hipernatremia no doador, esteatose hepática, idade e “status” clínicos do receptor (AVOLIO *et al.*, 1999; CAMERON *et al.*, 2006).

Há, em relação aos transplantes, dois princípios básicos. O primeiro é de natureza social: *sem doador não há transplante*. O segundo é estritamente médico: *o transplante não inicia nem termina na cirurgia*. O transplante não se restringe apenas à cirurgia. Envolve um complexo conjunto de conhecimentos teóricos, técnicas cirúrgicas inovadoras e avançada tecnologia, que permitem que órgãos e/ou tecidos sejam removidos de uma pessoa e transferidos, com êxito, para outra. Trata-se, sem dúvida, de um dos mais desafiadores procedimentos terapêuticos. Nesse contexto, o Serviço de Transplante Hepático do HUWC/UFC vem avançando, desta sua implantação, como um dos principais centros de transplante hepático do Brasil. O Serviço recebe pacientes de diversas regiões brasileiras, em especial oriundos da Região Amazônica, que possui alta incidência mundial de hepatite por vírus Delta. Dessa forma, o Serviço de Transplante Hepático do HUWC-UFC possui experiência na realização de transplante na hepatopatia crônica pela hepatite D. Portanto, além de avaliar os resultados dos transplantes, torna-se de relevante valor científico o estudo das diversas características clínicas e epidemiológicas nesse grupo de pacientes.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Avaliar os resultados dos transplantes de fígado para pacientes com hepatite crônica pelo vírus delta.

### **2.2 Específicos**

- Definir as características epidemiológicas dos pacientes transplantados por cirrose hepática por vírus da hepatite D;
- Verificar características clínicas dos pacientes transplantados por hepatite D quando comparados com pacientes transplantados pela hepatite B;
- Comparar os resultados, em relação à sobrevida, dos transplantes por hepatite D com os transplantados pela monoinfecção do vírus da hepatite B.

### **3 MÉTODO**

#### **3.1 Tipo de pesquisa**

Para a classificação desta pesquisa, tomou-se como base a taxionomia proposta por Vergara (2000) que a qualifica em relação a dois aspectos: quanto aos fins e quanto aos meios. Quanto aos fins, trata-se de uma pesquisa quantitativa, descritiva e explicativa. Descritiva porque visou estabelecer correlações entre variáveis; e explicativa porque procurou esclarecer quais fatores contribuem, de alguma forma, para a ocorrência de determinado fenômeno. Quanto aos meios, este estudo caracteriza-se por ser documental. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará sob o nº 105.10.11 (Anexo).

#### **3.2 População e amostra**

O estudo analisou pacientes cirróticos transplantados de fígado no Serviço de Transplante Hepático do HUWC/UFC, no período de maio de 2002 a dezembro de 2011. Os critérios de inclusão foram: pacientes com sorologia positiva para hepatite D e pacientes com a monoinfecção crônica do vírus da hepatite B. Foram excluídos pacientes com a dupla infecção pelo vírus B e C.

Para fins de análise comparativa, os pacientes do estudo foram divididos em 02 grupos, de acordo com a etiologia da cirrose. Dessa forma, obteve-se o grupo de hepatite D e o grupo com a monoinfecção do vírus da hepatite B.

Para o critério diagnóstico dos pacientes com hepatite D, seguiu-se as recomendações do Ministério da Saúde que define como caso confirmado o indivíduo que preenche as condições de caso suspeito e que apresente HBsAg ou anti-HBc IgM ou HBeAg reagentes associado com um ou mais dos seguintes marcadores sorológicos: Anti-HDV total reagente e/ou Anti-HDV IgM reagente (BRASIL, 2010). O perfil dos pacientes do estudo foram de infecção crônica, devido a presença de positividade dos títulos do anti-HDV IgM e a presença de cirrose. Alguns pacientes apresentaram ainda detecção do HDV RNA no sangue, teste considerado padrão para detecção da infecção ativa do vírus delta (HUGHES, 2011). No entanto, este teste que utiliza reação de cadeia de polimerase (PCR) é de difícil disponibilidade em nosso meio. Outro método diagnóstico é a pesquisa do antígeno delta

(HDAg) no tecido hepático, através de biópsia. Este método não é padronizado no Serviço do HUWC/UFC.

Para os casos de hepatite B, os pacientes também foram diagnosticados de acordo com os critérios recomendados pelo Ministério da Saúde. São eles: indivíduo que preenche as condições de caso suspeito e que apresente um ou mais dos marcadores sorológicos reagentes ou exame de biologia molecular para hepatite B, como HBsAg reagente, Anti-HBc IgM reagente, HBeAg reagente, DNA do VHB detectável (BRASIL, 2010). Os pacientes deste grupo que foram oriundos da Região Norte, área endêmica da hepatite D, foram pesquisados para os anticorpos anti-HDV e obtiveram resultados negativos. Os demais pacientes, oriundos de outras regiões, as quais não são consideradas endêmicas do vírus delta, a pesquisa dos anticorpos para o vírus delta não foi realizada.

Os pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) foram transplantados de acordo com as normas do Ministério da Saúde (Portaria No. 2.600, de 21 de outubro de 2009) que adota os critérios de Milão para inclusão na lista de espera e, portanto, somente os doentes com um nódulo isolado menor ou igual a cinco centímetros ou até três nódulos, menores ou igual a três centímetros cada um, sem invasão vascular, podem ser submetidos ao transplante com órgãos de doadores falecidos (MAZZAFERRO *et al.*, 1996).

### **3.3 Instrumento de coleta de dados**

Para esta pesquisa, utilizou-se uma ficha padronizada (Apêndice) composta de itens sobre dados epidemiológicos, variáveis quantitativas e qualitativas de interesse deste estudo.

### **3.4 Procedimentos**

Inicialmente foi realizada uma busca eletrônica no banco de dados informatizado do Serviço de Transplante de Fígado do HUWC/UFC que contém a identificação, número de prontuário, data do transplante e etiologia da doença hepática terminal. Os casos pertencentes ao perfil de interesse deste estudo foram selecionados, para posteriormente acessar as informações necessárias individualmente.

Todos os pacientes do Serviço de Transplante de Fígado do HUWC/UFC possuem uma “pasta-arquivo” com os dados do atendimento pré-transplante, do procedimento cirúrgico e do acompanhamento ambulatorial pós-transplante. Além, de informações básicas do doador. Em seguida, foi aplicada a ficha padronizada de coleta de dados durante verificação das pastas

dos pacientes selecionados, sendo os dados coletados e catalogados. Após esta etapa, realizou-se uma revisão para identificar dados ausentes. Estes quando identificados resultavam na consulta dos prontuários para que as informações fossem completadas. Na inexistência do dado requerido na pesquisa do prontuário, o mesmo era considerado ausente.

Após finalização do preenchimento das fichas padronizadas, foi elaborado um banco de dados no programa *Office Excel 2007* da *Microsoft*® das informações colhidas.

### **3.5 Variáveis**

#### ***3.5.1 Variáveis quantitativas***

As variáveis quantitativas analisadas foram: idade dos transplantados e dos doadores, escore *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD), valor da alanina aminotransferase (ALT), valor da aspartato aminotransferase (AST), valores de plaquetas, tempo de isquemia fria, tempo de cirurgia, tempo de isquemia quente, valor da bilirrubina total (BT), sobrevida dos grupos e sobrevida dos pacientes com hepatocarcinoma.

Nos pacientes com CHC foi utilizado o valor do “MELD calculado”, ou seja, obtido utilizando os valores de creatinina, BT e INR antes do transplante. De acordo com o Ministério da Saúde (Portaria No. 2.600, de 21 de outubro de 2009), estes pacientes são priorizados e recebem um valor atribuído de MELD = 20. Caso não sejam transplantados em 3 meses, o valor eleva-se para 24 e após 6 meses recebe valor 29. Nos pacientes transplantados na época da priorização cronológica na fila, ou seja, na “era pré-MELD”, este critério de gravidade foi calculado de acordo como descrito anteriormente.

Para avaliar a função hepática pós - transplante, e verificar a recuperação da lesão hepática foram definidos como parâmetro os valores de AST, ALT e BT colhidos cerca de noventa dias após o procedimento cirúrgico. Quanto à avaliação da presença de plaquetopenia pós-transplante foram analisados os valores dos níveis séricos de plaquetas coletados em cinco momentos: pré-transplante, 1º dia pós-operatório (PO), 7º PO, 30º PO e 03 meses.

Os valores de referência utilizados para AST, ALT e BT foram: 15 a 37 u/L , 30 a 65 u/L e até 1,2 mg/dl, respectivamente.

### 3.5.2 Variáveis qualitativas

As variáveis qualitativas do estudo foram: sexo dos transplantados e doadores, procedência dos pacientes, grupo sanguíneo, ocorrência de hemorragia digestiva alta pré-transplante, classificação de *Child-Turcotte-Pugh*, ocorrência de carcinoma hepatocelular, causa do óbito do doador e mortalidade.

### 3.6 Análise dos dados

Para esta pesquisa, a análise estatística dos dados foi realizada por meio do aplicativo *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0. Os dados coletados foram submetidos a análises estatísticas descritivas e inferenciais.

O presente estudo realizou estatísticas descritivas (cálculo da média, mediana, desvio padrão, tempo mínimo e máximo) nas seguintes variáveis: idade dos transplantados e doadores, tempo de isquemia fria e tempo de isquemia quente.

Utilizou-se teste de *t-Student* para amostras independentes, considerando o p-valor  $\leq 0,05$ , nas seguintes análises comparativas entre os grupos: idade média, valores de plaquetas no pré-transplante, valores de plaquetas no 1º PO, idade dos doadores.

O teste qui-quadrado de independência foi aplicado para avaliar a incidência do CHC, classificação de CHILD e ocorrência de hemorragia digestiva alta antes do transplante em cada grupo. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I alfa ( $\alpha$ ) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

Para avaliar se a incidência de mortalidade dependia do grupo, recorreu-se ao teste de *Fischer*. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I ( $\alpha$ ) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

Aplicou-se o teste não paramétrico de *Mann-Whitney* para avaliar a hipótese de que, os grupos do estudo, tivessem diferentes postos de MELD calculado, AST, ALT, BT, plaquetas no 7º PO, 30º PO, 03 meses, tempo de isquemia fria e quente. A análise estatística foi realizada para  $\alpha = 0,05$ .

O teste de *logorank* para as curvas de sobrevivência de *Kaplan-Meyer* foi realizada para avaliar a sobrevivência, em 4 anos, dos pacientes em cada grupo e entre pacientes sem CHC *versus* pacientes com CHC. Considerou-se uma probabilidade de erro tipo I ( $\alpha$ ) de 0,05.

Para avaliar o efeito das variáveis MELD calculado, idade do doador, idade do receptor, CHC, TIF, TIQ, hepatite D e hepatite B no desfecho, ou seja, no tempo de sobrevivência do paciente, foi aplicada uma análise multivariada através da regressão de sobrevivência de *Cox*. Nas variáveis qualitativas, a classe 0 (zero) indicou a classe de referência. No caso da variável grupos, 0 = hepatite D e 1 = hepatite B. Dessa forma, os resultados das chances do desfecho (morte) foram interpretados relativamente à passagem da classe de referência para a classe codificada como 1.

O estudo realizou ainda análise básica de frequência nas seguintes variáveis: procedência dos pacientes, grupo sanguíneo, sexo e causa de óbito dos doadores.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Quantificação da amostra

O Serviço de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC) realizou 629 transplantes entre maio de 2002 a dezembro de 2011. Destes, 29 pacientes foram transplantados pela cirrose por hepatite D e 40 relacionados com cirrose provocada pela infecção crônica do vírus da hepatite B.

### 4.2 Variáveis de definição da amostra

Todos os pacientes do grupo por VHD foram procedentes da Região Norte do Brasil, especialmente do Estado do Amazonas representando 82,7% (n=24). Os demais foram Roraima com 13,7% (n=04) e o Acre 3,4% (n=01) (Figura 5).

Figura 5 - Origem dos pacientes transplantados por hepatite D.



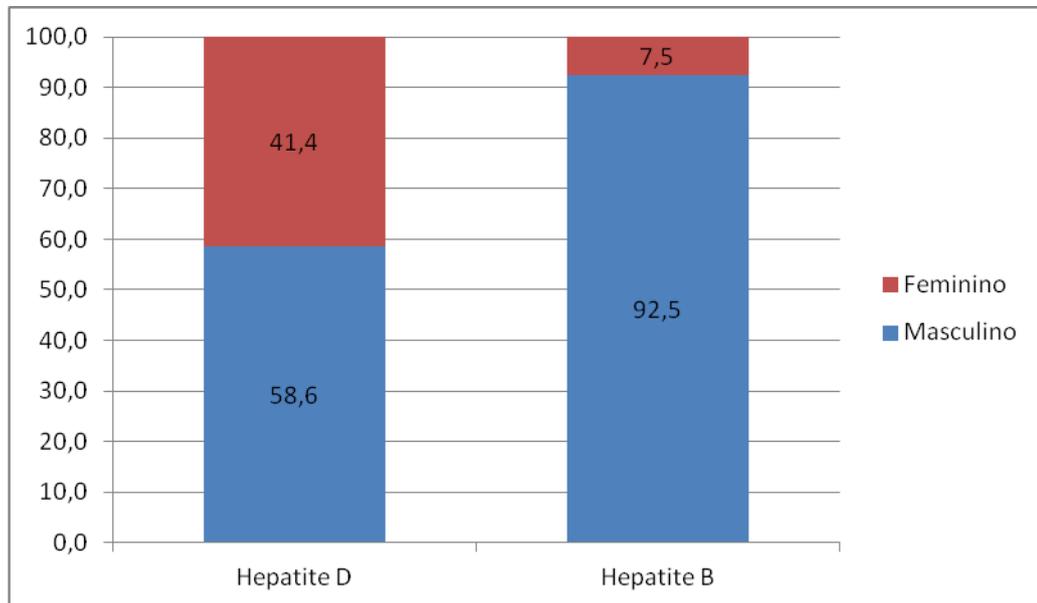
No grupo do VHB, a procedência dos pacientes envolveu uma maior diversidade de regiões, sendo a maioria da Região Nordeste com 55% (n=22). Seguido da Região Norte com 37,5% (n=15), Centro-Oeste 5% (n=02) e Sudeste 2,5% (n=1) (Figura 6).

Figura 6 - Origem dos pacientes transplantados por hepatite B.



No grupo de transplantados pelo VHD, o sexo masculino foi predominante com 58,6% (n=17) e o sexo feminino representou 41,4% (n=12). Similar predominância do sexo encontrada no grupo de transplantados por VHB, no qual o sexo masculino atingiu 92,5% (n=37) e apenas 7,5% (n=3) no sexo feminino. A análise estatística inferencial permitiu afirmar, por meio do teste qui-quadrado de independência, que a predominância do sexo masculino foi dependente do grupo ( $X^2 = 11,342$ ;  $p = 0,001$ ) (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Distribuição do sexo de acordo com os grupos etiológicos.



A média de idade foi de 33,9 anos, variando de 22 a 50 anos, entre os pacientes do grupo de hepatite D. Nos da hepatite B, a média de idade foi de 52,9 anos, variando de 27 a 73 anos. De acordo com o teste *t-Student*, as diferenças observadas entre as idades médias dos grupos foram estatisticamente significativas ( $t = -8,027$ ;  $gl = 67$ ; e  $p < 0,001$ ), conforme representado na Tabela 1. O intervalo com 95% de confiança sinaliza que as idades do grupo por VHD são inferiores às do grupo por VHB, em média, entre -23,67 e -14,25 anos.

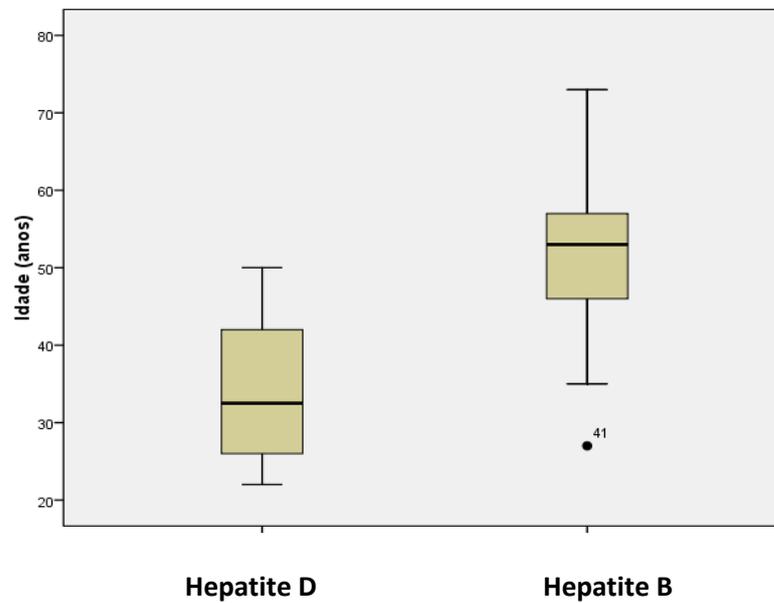
Tabela 1 - Valores da média, desvio-padrão, erro padrão e p-valor da idade.

	IDADE			
	Média	Desvio-Padrão	Erro padrão	p-valor*
Hepatite D (n=29)	33,97	8,68	1,61	< 0,001
Hepatite B (n=34)	52,93	10,34	1,63	

\*p-valor referente ao teste *t - Student*.

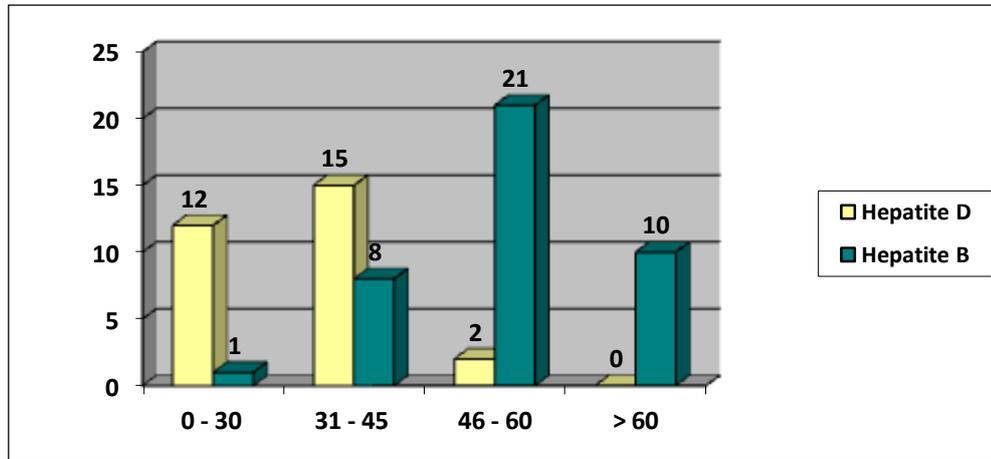
O diagrama em caixas (*boxplot*) do Gráfico 4 compara as distribuições de idades dos pacientes transplantados evidenciando a diferença entre as médias de idade. O grupo dos pacientes com hepatite D teve distribuição simétrica e mesocúrtica, mesmo não sendo considerada uma distribuição normal, pois o número de casos foi menor do que trinta.

Gráfico 4 - Comparação das idades entre os pacientes com hepatite D (n=29) e os de hepatite B (n=40) ( $p < 0,001$ ).



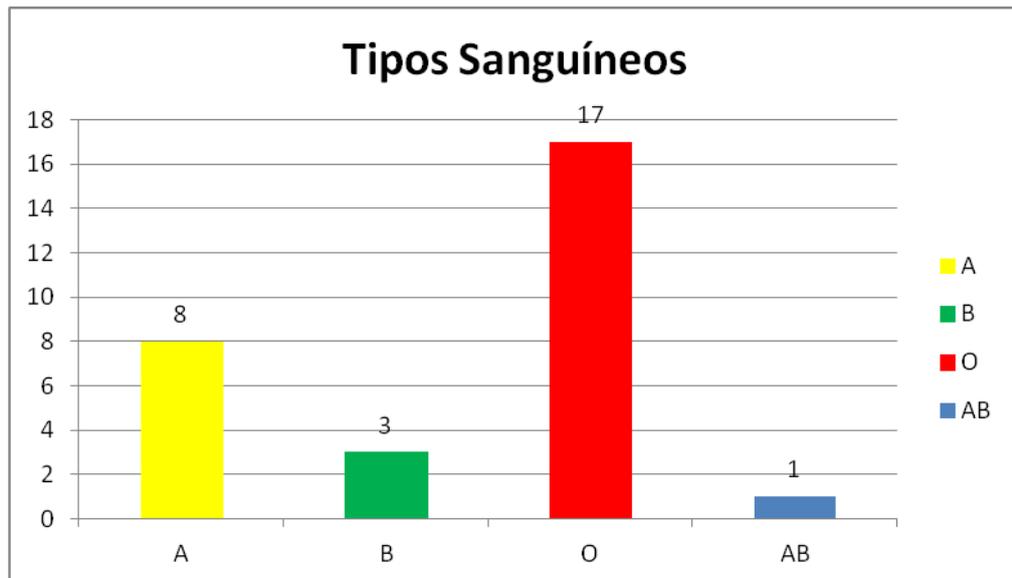
Em relação à distribuição nas faixas etárias, no Gráfico 5 fica bem nítida a participação de pacientes mais idosos no grupo de hepatite B, os quais foram submetidos ao transplante de fígado, em relação ao grupo de hepatite D.

Gráfico 5 - Distribuição dos pacientes de acordo com as faixas etárias em anos.



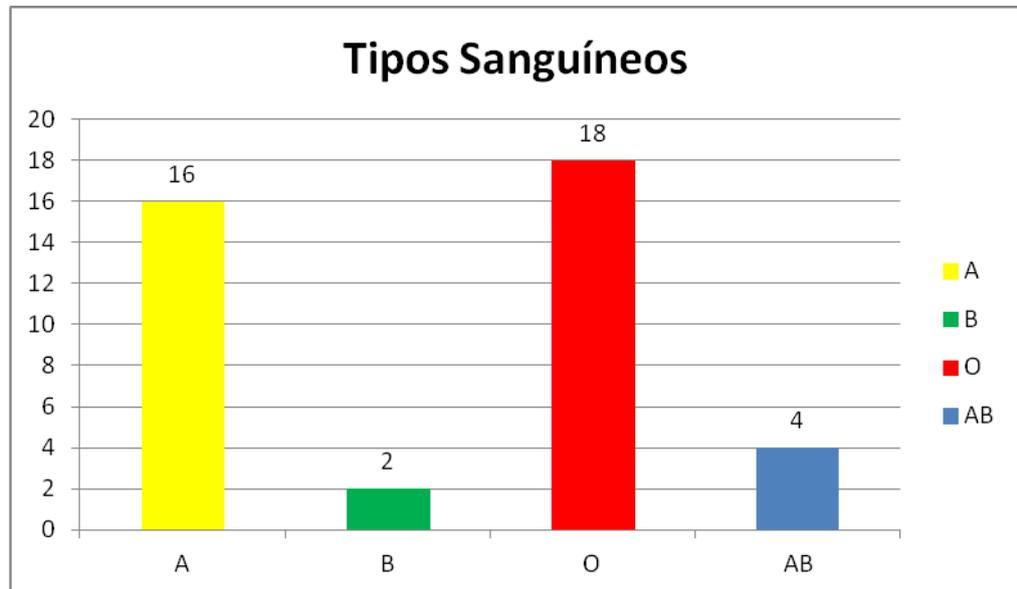
Em relação ao tipo sanguíneo, os pacientes com tipo O representaram 58,6% (n=17) no grupo do VHD, do tipo A 27,6% (n=8), tipo B 10,3% (n=3) e tipo AB 3,4% (n=1) (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Frequência dos tipos sanguíneos dos pacientes do grupo com hepatite D.

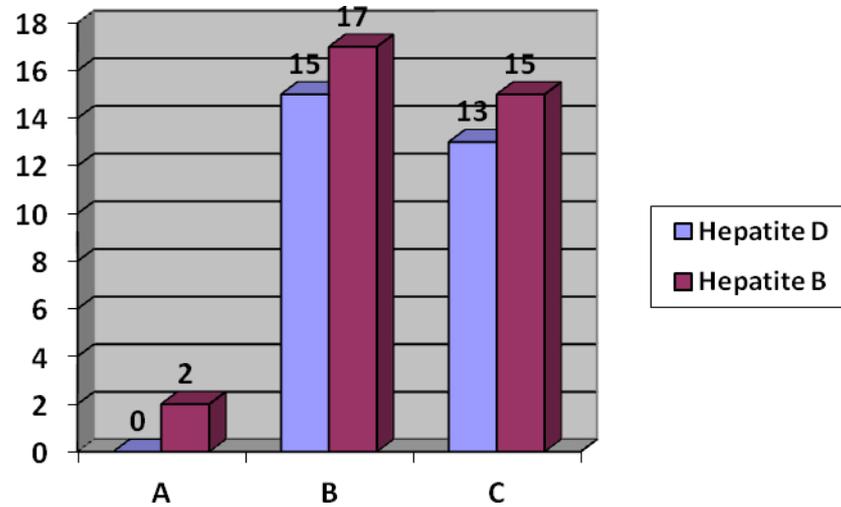


Os grupos sanguíneos mais comuns no grupo por VHB foram do tipo O e tipo A, com 45% (n=18) e 40% (n=16) dos pacientes, respectivamente (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Frequência dos tipos sanguíneos dos pacientes do grupo com hepatite B.



No presente estudo, a distribuição pela classificação de *Child-Turcotte-Pugh* para doenças hepáticas crônicas comportou-se da seguinte forma, nos pacientes com o vírus da hepatite D: Child A 0% (n=0), Child B 53,6% (n=15) e Child C 46,4% (n = 13). Neste grupo em 01 paciente não foi identificado a classificação, sendo considerado como ausente. Em relação ao grupo de hepatite B, a classificação de *Child-Turcotte-Pugh* comportou-se da seguinte forma: Child A 5,9% (n=2), Child B 50% (n=17) e Child C 44,1% (n=15). Neste grupo foram 06 casos não identificados (Gráfico 8). A análise estatística inferencial permitiu afirmar, por meio do teste qui-quadrado de independência, que a classificação de Child foi independente do grupo ( $X^2 = 1,703$ ;  $p = 0,6$ ).

Gráfico 8 - Frequência da classificação de *Child-Turcotte-Pugh* entre os grupos.

Na análise do escore de gravidade definido pelo MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) calculado, não houve diferença estatisticamente significativa ( $U = 453, W=1194$  e  $p = 0,108$ ) entre os grupos de hepatite B e os com hepatite D (Tabela 2). No grupo por VHB tiveram 02 casos ausentes, devido a falta de dados para calcular com segurança o escore.

Tabela 2 - Valores da média, mediana, desvio-padrão e p-valor do escore MELD calculado.

	MELD calculado			
	Média	Mediana	Desvio-Padrão	p-valor*
Hepatite D (n=29)	20,06	18	6,5	0,108
Hepatite B (n=38)	17,68	18	5,4	

\*p-valor referente ao teste de Mann-Whitney

O estudo analisou ainda a ocorrência de hemorragia digestiva alta previamente ao transplante de fígado. Observou-se um número maior de episódios hemorrágicos no grupo de hepatite D (n=14), comparativamente ao grupo de hepatite B (n=12), mas sem diferença estatística. A análise estatística inferencial permitiu afirmar, por meio do teste qui-quadrado de independência, que a incidência da hemorragia foi independente do grupo ( $X^2 = 0,143$ ;  $p = 0,706$ ). Conforme demonstrado na Tabela 3. No grupo por hepatite B, em 02 pacientes não foi esclarecida a ocorrência de hemorragia, sendo consideradas ausentes.

Tabela 3 - Ocorrência de hemorragia digestiva alta antes do transplante.

Variável	Grupos	f	%	p-valor*
HDA** prévia	Hepatite D (n=29)	12	41,4	0,706
	Hepatite B (n=38)	14	36,8	

\*p-valor referente ao teste qui-quadrado ( $\chi^2=0,143$ ).

\*\*Hemorragia digestiva alta.

Quanto à ocorrência do carcinoma hepatocelular, o grupo por VHD apresentou 05 pacientes (17,2%) com diagnóstico de câncer e transplantados de acordo com os critérios de Milão. Já no grupo do VHB a presença do CHC foi mais acentuada, sendo observados em 14 pacientes (36,8%). A análise estatística inferencial permitiu afirmar que a incidência de câncer não depende do grupo ( $X^2 = 2,657$ ;  $p = 0,0515$ ). Observa-se um p-valor “marginal”, ou seja, no limite de significância (Tabela 4).

Tabela 4 - Ocorrência de carcinoma hepatocelular.

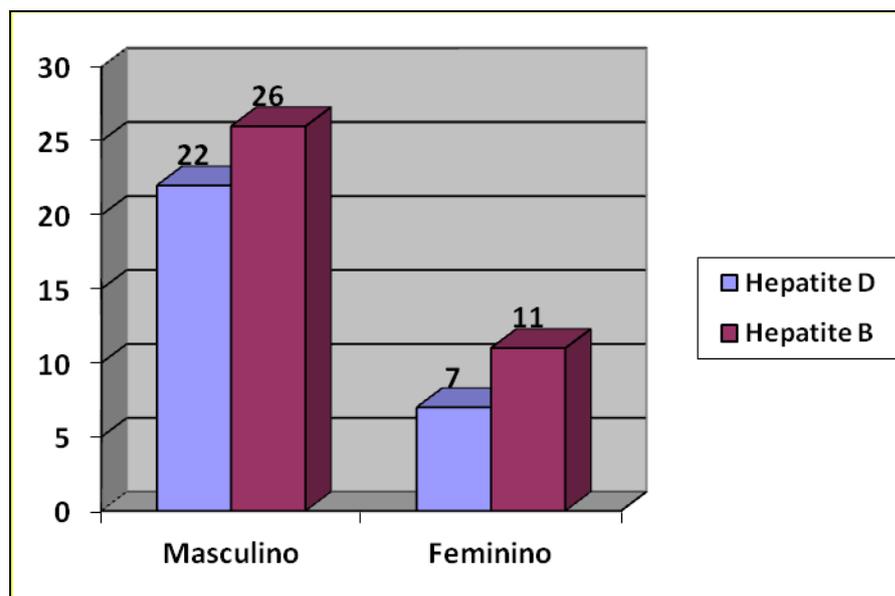
Variável	Grupos	f	%	p-valor <sup>1</sup>
CHC <sup>2</sup>	Hepatite D (n=29)	05	17,2	0,0515
	Hepatite B (n=40)	14	35	

<sup>1</sup>p-valor referente ao teste qui-quadrado ( $\chi^2=2,657$ ). <sup>2</sup>Carcinoma hepatocelular.

### 4.3 Variáveis envolvendo os doadores

Em relação aos doadores do grupo de hepatite D transplantados, a maioria foi do sexo masculino (75,86%), assim como no grupo de hepatite B com 70,27% (Gráfico 9). Nesta variável foram 03 casos ausentes.

Gráfico 9 - Distribuição do sexo entre os doadores.



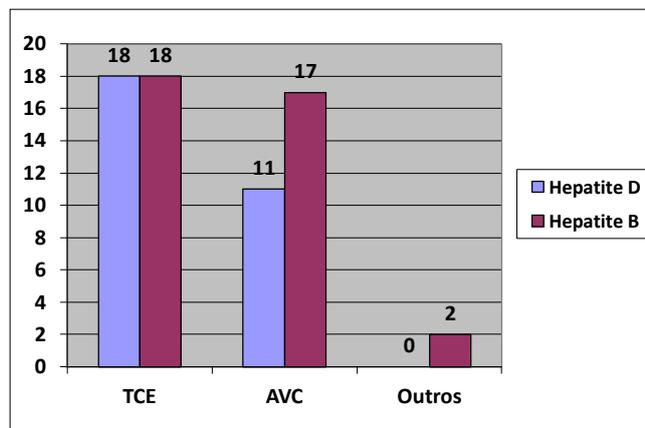
Quanto à média de idade dos doadores, no grupo do VHD foi de 41,24 anos e entre os transplantados pelo VHB foi de 39,16 anos (Tabela 5). Nesta variável teve 01 caso ausente.

Tabela 5 - Valores da média, desvio-padrão, erro padrão e p-valor das idades dos doadores.

	IDADE DOADOR (ANOS)			
	Média	Desvio-Padrão	Erro padrão	p-valor
Hepatite D (n=29)	41,24	17,21	3,196	0,428
Hepatite B (n=39)	39,16	17,45	3,085	

Nos doadores do grupo por VHD o traumatismo cranioencefálico (TCE) foi a causa da morte cerebral mais prevalente, representando 62,06% (n=18); seguido do acidente vascular encefálico (AVE) com 37,93% (n=11). No grupo do VHB esta relação foi semelhante, o TCE foi responsável por 48,64% dos casos. (Gráfico 10). Nesta variável qualitativa foram 03 casos ausentes.

Gráfico 10 - Causa da morte cerebral dos doadores de fígado.



#### 4.4 Variáveis relacionadas ao transplante hepático e desfecho

Em relação aos tempos cirúrgicos no transplante de fígado o estudo mostra que o valor médio do tempo de isquemia fria (TIF) correspondeu a 328,9 minutos e o tempo de isquemia quente (TIQ) de 36,8 minutos nos pacientes com hepatite D. No grupo de hepatite B esses valores foram 347,1 minutos e 37,6 minutos, respectivamente (Tabela 6, Tabela 7). Foram 09 valores ausentes na análise do TIQ e 05 no TIF.

Tabela 6 - Valores de média, mediana, desvio-padrão e p-valor do tempo de isquemia fria.

<b>TEMPO ISQUEMIA FRIA<sup>a</sup></b>				
	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio-Padrão</b>	<b>p-valor</b>
Hepatite D (n=29)	328,93 <sup>b</sup>	285	113,48	0,166
Hepatite B (n=35)	347,11 <sup>c</sup>	320	97,00	

<sup>a</sup>Tempo em minutos.

<sup>b</sup>Corresponde a 5,48 horas.

<sup>c</sup>Corresponde a 5,78 horas.

Tabela 7 - Valores de média, mediana, desvio-padrão, mínimo e máximo do tempo de isquemia quente.

<b>TEMPO ISQUEMIA QUENTE<sup>a</sup></b>				
	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio-Padrão</b>	<b>p-valor</b>
Hepatite D (n=29)	36,89	35	7,1	0,446
Hepatite B (n=31)	37,64	36	9,3	

<sup>a</sup>Tempo em minutos.

O valor médio de plaquetas no pré-transplante nos pacientes do grupo de hepatite D foi de 66.428,57 microlitos ( $\mu\text{L}$ ) de sangue, enquanto o valor médio dos pacientes do grupo de hepatite B foi de 102.037,50  $\mu\text{L}$ . De acordo com o teste *t-Student de Welch*, as diferenças observadas entre os valores médios de plaquetas no pré-transplante dos pacientes nos dois grupos foram estatisticamente significativas ( $t = -1,947$ ;  $gl = 40$ ; e  $p = 0,059$ ), para um teste unilateral ( $p = 0,0295$ ). O intervalo com 95% de confiança sinaliza que os valores de plaquetas no pré-transplante nos pacientes do grupo de hepatite D são inferiores aos do grupo hepatite B, em média, entre -72590,259 e 1372,402.

O valor médio de plaquetas no 1º PO nos pacientes do grupo de hepatite D foi de 54.242,86  $\mu\text{L}$ , enquanto o valor médio dos pacientes do grupo de hepatite B foi de 94.063,89  $\mu\text{L}$ . De acordo com o teste *t-Student*, as diferenças observadas entre os valores médios de plaquetas dos pacientes nos dois grupos foram estatisticamente significativas ( $t = -2,086$ ;  $gl = 62$ ; e  $p = 0,041$ ). O intervalo com 95% de confiança sinaliza que os valores de plaqueta do grupo de VHD são inferiores aos do grupo VHB, em média, entre -77983,80 e -1658,26.

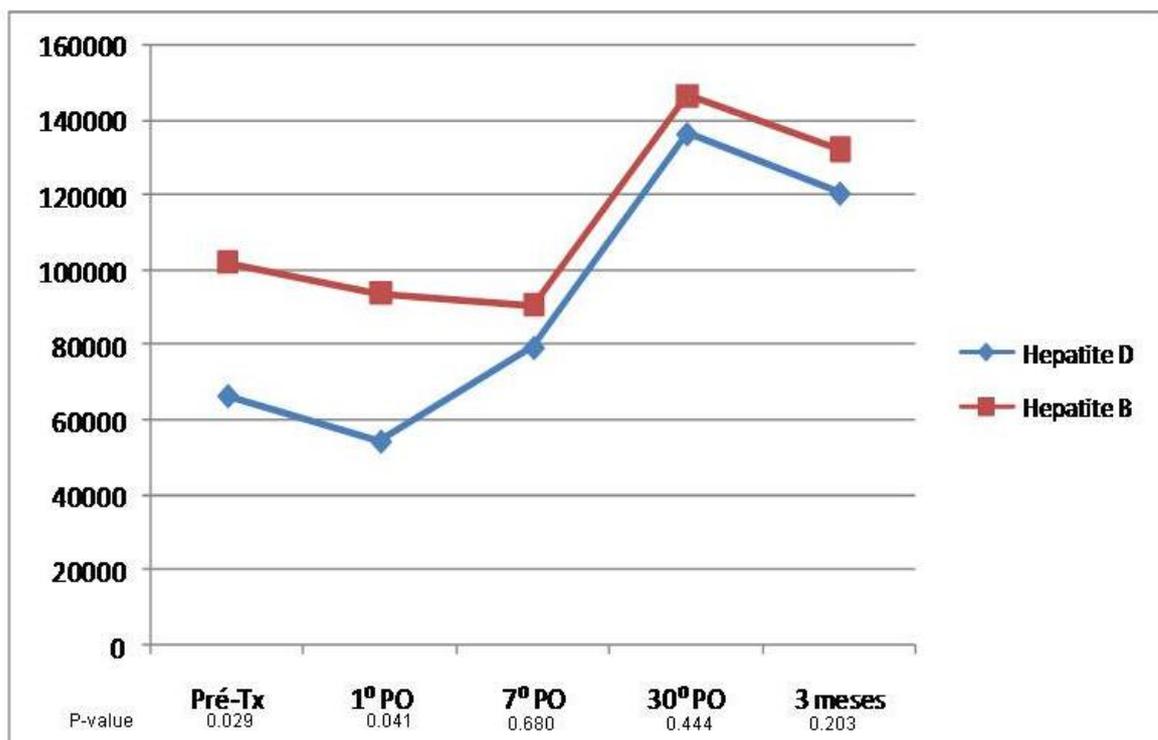
O grupo de hepatite B apresentou postos (*mean rank*) de plaquetas no 7º PO maiores do que o grupo por VHD, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas ( $Z = -0,413$ ; e  $p = 0,680$ ).

O grupo de hepatite B apresentou postos (*mean rank*) de plaquetas no 30º PO maiores do que o grupo por VHD, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas ( $Z = -0,765$ ; e  $p = 0,444$ ).

O grupo de hepatite B apresentou postos (*mean rank*) de plaquetas ao final de três meses maiores do que o grupo por VHD, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas ( $Z = -1,274$ ; e  $p = 0,203$ ).

No gráfico 11 está representada a evolução dos valores médios de plaquetas em cada momento selecionado pelo estudo entre os grupos.

Gráfico 11 - Evolução dos valores médios de plaquetas.



A análise da função hepática pós-transplante foi realizada através dos resultados da aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e bilirrubina total (BT) colhidas noventa dias após a cirurgia. O grupo de hepatite B apresentou *postos* de AST maiores do que o grupo com hepatite D, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas ( $Z = -0,815$ ; e  $p = 0,415$ ). O grupo hepatite B apresentou *postos* de ALT maiores do que o grupo hepatite D, mas as diferenças também não foram estatisticamente significativas ( $Z = -0,102$ ; e  $p = 0,919$ ). Mais uma vez o grupo hepatite B apresentou *postos* de BT maiores do que o grupo hepatite D, sem diferença estatística ( $Z = -0,555$ ; e  $p = 0,579$ ) (Tabela 8). Foram 11 casos considerados ausentes, devido a mortalidade antes de 3 meses e em pacientes transplantados nos últimos 90 dias de 2011.

Tabela 8 - Valores da média, *mean rank* e o p-valor das variáveis de aferição da função hepática três meses após o transplante.

	MÉDIA / MEAN RANK <sup>1</sup>		
	AST <sup>2</sup>	ALT <sup>3</sup>	BT <sup>4</sup>
Hepatite D (n=26)	20,8 / 27,5	39,5 / 29,7	0,8 / 28,1
Hepatite B (n=32)	19,6 / 31,1	28,3 / 29,3	0,8 / 30,6
p-valor <sup>5</sup>	0,415	0,919	0,579

<sup>1</sup> Postos médios dos valores de cada variável.

<sup>2</sup> Aspartato aminotransferase.

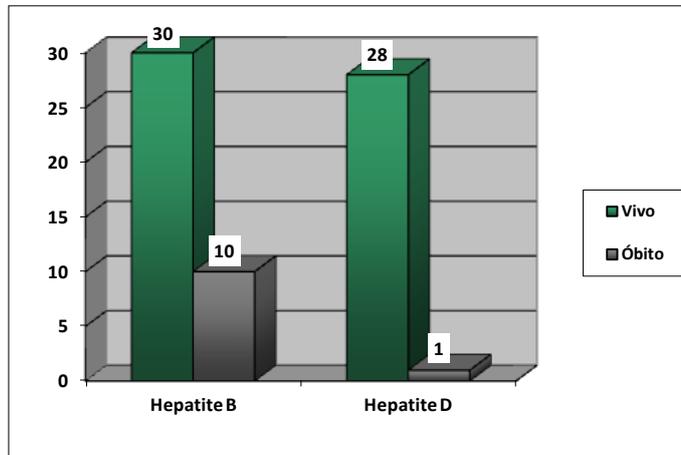
<sup>3</sup> Alanina aminotransferase.

<sup>4</sup> Bilirrubinas total.

<sup>5</sup> p-valor referente ao teste de *Mann-Whitney*.

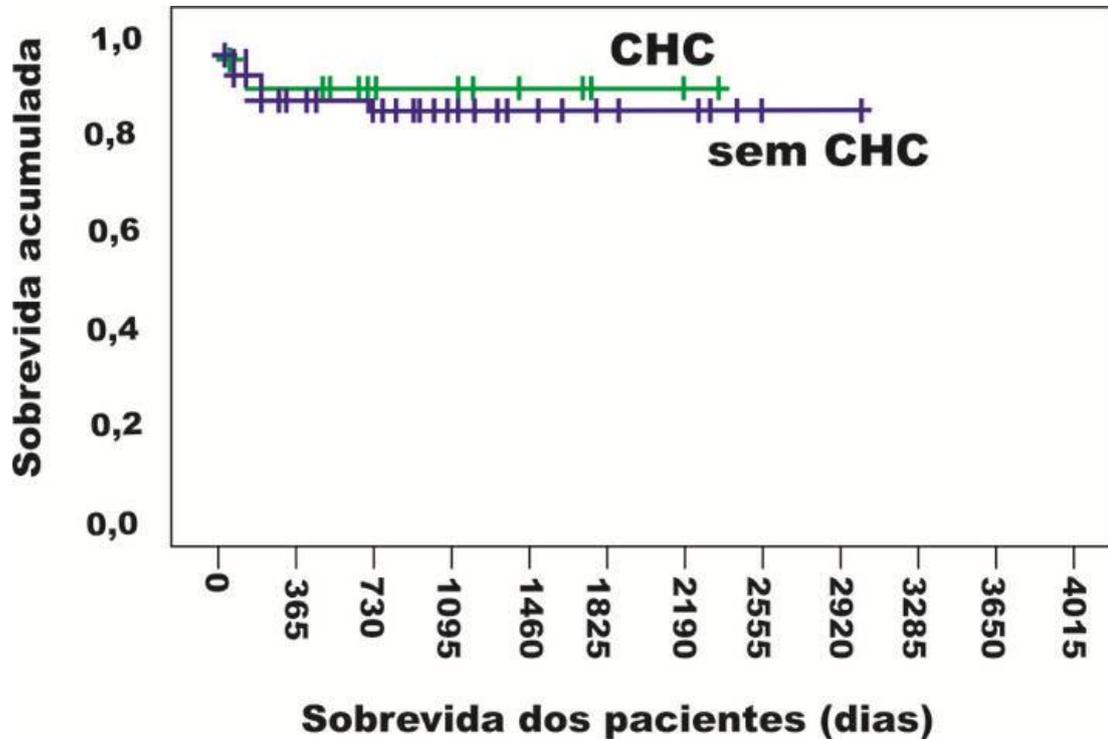
Observou-se um número maior de óbitos no grupo de hepatite B (n=10), comparativamente ao grupo de transplantados por hepatite D (n=1) durante o período de 2002 a 2011. A análise estatística inferencial permitiu afirmar, por meio da probabilidade de significância para o teste de *Fischer*, que a incidência de óbito foi dependente do grupo ( $p = 0,019$ ), ou seja, pacientes do grupo de hepatite B tem maior incidência de mortalidade (Gráfico 12).

Gráfico 12 - Mortalidade dos pacientes transplantados de fígado com hepatite D e hepatite B, no período de 2002 a 2011,  $p = 0,019$ .



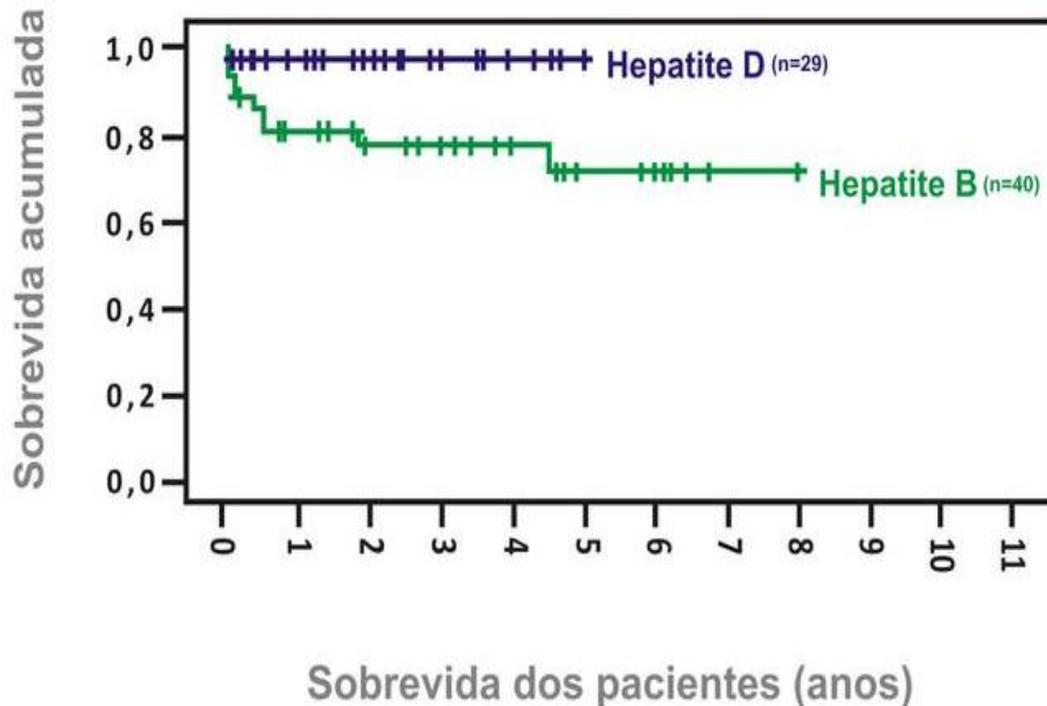
Na análise de sobrevida dos pacientes com carcinoma hepatocelular e a infecção viral, no período de quatro anos, observou-se resultados ligeiramente melhores no grupo de pacientes com CHC (89%), em relação aos pacientes sem CHC (85%). De acordo com o teste de *logorank* utilizando o método de *Kaplan - Meier*, a diferença observada entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa, isto é, a sobrevivência não depende do carcinoma hepatocelular ( $X^2 = 0,143$ ;  $p = 0,706$ ; e  $N = 67$ ) (Gráfico 13).

Gráfico 13 - Curva de sobrevida de *Kaplan-Meier* entre os pacientes com e sem carcinoma hepatocelular, p-valor =0,706.



Analisando então a sobrevida entre os grupos de pacientes deste estudo observou-se, após um período de quatro anos, um maior número de pacientes que não desenvolveram o evento (morte) nos pacientes transplantados com hepatite D (95%), comparativamente aos pacientes transplantados com hepatite B (75%). De acordo com o teste de *logorank*, utilizando o método de *Kaplan - Meier*, a diferença observada entre os dois grupos foi estatisticamente significativa, isto é, a sobrevivência depende do grupo ( $X^2 = 4,472$ ;  $p = 0,034$ ; e  $N = 69$ ) (Gráfico 14).

Gráfico 14 - Curva de sobrevida de *Kaplan-Meier* entre os pacientes transplantados com hepatite D e hepatite B, p-valor =0,034.



Além da análise univariável, o estudo realizou uma análise multivariável envolvendo as principais variáveis que relacionam-se com o desfecho (sobrevida). Foi incluído também os grupos de pacientes. Nesta análise obteve-se 9 casos (13%) com algum dado ausente. Realizaram-se sucessivas análises com e sem dados ausentes, as quais não apresentaram alterações. Portanto, optou-se por utilizar o próprio procedimento do SPSS: excluir os casos que apresentam valor ausente em alguma das variáveis. Dessa forma, a dimensão da amostra utilizada na regressão multivariada de Cox foi de 60 pacientes.

O modelo ajustado de regressão multivariada de Cox, para prever o desfecho desfavorável (morte), não se revelou estatisticamente significativo, indicando que não houve nenhuma variável que interferiu no resultado. No entanto, merece destacar que a variável categorizada grupos (0 = hepatite D e 1 = hepatite B) apresenta um *odds ratio* (OR) de 3,557. Isto é, passar do grupo de hepatite D para o grupo de hepatite B aumentam as chances do paciente não sobreviver em 3,5 vezes. Note-se que apesar da importância prática considerável, a ausência de significância estatística pode dever-se ao pequeno tamanho da amostra (Tabela 9).

Tabela 9. Análise multivariada de fatores que interferem no desfecho.

Variáveis	p-valor	<i>odds ratio</i>
Grupos	0,331	3,557
Carcinoma Hepatocelular	0,263	0,233
Idade do doador	0,899	1,003
Idade do receptor	0,324	1,048
MELD calculado	0,594	0,944
Tempo isquemia fria	0,838	1,001
Tempo de isquemia quente	0,875	0,993

## 5 DISCUSSÃO

Na literatura médica pesquisada, são limitadas publicações sobre transplante hepático em pacientes com cirrose provocada pela infecção crônica do vírus delta. No Brasil, não foi encontrada nenhuma publicação sobre este tema específico. Acredita-se que este trabalho seja pioneiro, em nosso meio, na análise de pacientes com VHD submetidos ao transplante hepático. Este fato contribuiu para estimular a realização do presente estudo, mas principalmente o interesse em conhecer o perfil e as particularidades destes pacientes atendidos no Serviço de Transplante Hepático do HUWC/UFC.

Em 1987, Rizzetto e cols. (1987), publicaram resultados clínicos de 07 transplantes por cirrose por VHD. Destes pacientes apenas 02 sobreviveram após 01 ano do procedimento cirúrgico. Ottobrelli e cols. (1991) analisaram 27 pacientes submetidos a transplante hepático por VHD na Itália e Bélgica. No ano seguinte, 1992, Lucey e cols. (1992) divulgaram um estudo de 15 pacientes com infecção por VHB, sendo que 05 deles com infectados com o VHD.

Um estudo francês, (SAMUEL *et al.*, 1995), analisou resultados de 06 anos (1984 a 1990) envolvendo 76 pacientes com cirrose por VHD submetidos a transplante hepático. Esta representa, possivelmente, a maior casuística deste tema já publicada na literatura. Naquele período, a Europa destacava-se como importante área endêmica do vírus delta e os centros de transplante estavam em plena expansão. Em 1984 tinham sido realizados na Europa 166 transplantes, saltando para mais de dois mil procedimentos no ano de 1990 (ADAM *et al.*, 2003). Em 2007, um estudo alemão com objetivo de avaliar pacientes transplantados por infecção viral no ano de 1972 a 1997, relacionou 23 indivíduos com infecção pelo VHD (RIFAI *et al.*, 2007).

Após o estudo Francês de 1995, esta pesquisa do HUWC representou uma das principais casuísticas no estudo de pacientes transplantados por VHD nestes últimos 18 anos, com análise de 29 pacientes de um único Serviço. Como verificado, a totalidade dos casos foi proveniente da região norte do Brasil, especialmente da região amazônica. Onde a porcentagem de portadores do antígeno HBsAg com anti – HDV positivo pode alcançar 32% (PARANÁ *et al.*, 2006). São descritos 08 genótipos do VHD, o genótipo 1 é o mais frequente mundialmente, especialmente na Europa, Oriente Médio, América do Norte e Norte da África (WEDEMEYER, 2011). No Brasil o genótipo 3 é endêmico na Região Amazônica e encontrado apenas na América do Sul (FONSECA, 2002; DUARTE *et al.*, 2010). Apesar da informação sobre o genótipo não ter sido pesquisada neste estudo, pode-se presumir que

muitos dos pacientes ou todos, são genótipo 3 do vírus delta. Gomes-Gouvêa e cols. (2008) encontraram apenas genótipo 3 do VHD em pacientes na região Norte do Brasil, confirmando dados obtidos por outros autores, os quais demonstraram que o genótipo 3 é o mais prevalente no Norte Sul Americano.

Estudos longitudinais têm mostrado um decréscimo na prevalência da hepatite D em algumas aéreas endêmicas, tal como a Itália, onde a infecção em portadores de HBsAg tem reduzido de 24,6% em 1983, para 14% em 1992, e 8,3% em 1997 (RIZZETTO, 2009). Nas últimas três décadas a redução na prevalência do VHD tem sido relatado também na Espanha, Taiwan e Turquia (ROSINA *et al.*, 1999; CIANCIO e RIZZETTO, 2002). Programas de vacinação para o combate da hepatite B tem provavelmente contribuído substancialmente para o declínio da hepatite D nestas regiões (RIZZETTO, 2009). Possivelmente justificando a reduzida disponibilidade, principalmente nos últimos 15 anos, de estudos envolvendo pacientes submetidos ao transplante hepático para tratamento da cirrose por VHD. Apesar da incidência de infecção pelo VHD ter reduzido significativamente em vários países europeus, a hepatite D crônica é ainda um significativo problema de saúde pública na Europa, particularmente devido à migração de indivíduos de aéreas altamente endêmicas (WEDEMEYER, 2011).

A importância da infecção pelo vírus delta e VHB na Amazônia é um fato descrito na literatura há mais de 50 anos, relacionada com a ocorrência de surtos epidêmicos de doença ictero-hemorrágica, elevada prevalência de hepatopatias crônicas e carcinoma hepatocelular. As origens deste padrão peculiar, ainda são obscuras. Tem sido postulado que a Amazônia apresente condições ambientais, sociais, culturais e aspectos genéticos da população que favoreçam a circulação desses agentes (BRAGA *et al.*, 2001).

Atualmente a região norte e centro-oeste do Brasil não possuem Serviços de Transplante de Fígado, de acordo com a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). O Serviço do HUWC/UFC oferece para os pacientes dessas regiões uma possibilidade de tratamento da doença hepática terminal. Destacando-se a região Norte, devido que muitos pacientes da região centro-oeste são direcionados para serviços da região sudeste, particularmente no estado de São Paulo. Dessa forma, o Serviço de Transplante Hepático do HUWC/UFC tornou-se referência no tratamento de pacientes com a forma crônica da hepatite D provenientes da área endêmica da região amazônica.

No presente estudo, todos os pacientes transplantados com hepatite crônica por vírus delta foram procedentes da região Norte, especialmente do estado do Amazonas com 82,7% (n=24) dos casos. No período de 1999 a 2009 foram confirmados no Brasil 1.605 casos de

hepatite D, sendo que 77% destes encontram-se nessa região. Destaca-se que nos estados do Acre e do Amazonas foram confirmados 1.038 casos no período deste levantamento epidemiológico. A hepatite D crônica foi a forma clínica identificada de maior proporção dos casos acumulados (BRASIL, 2010). No presente estudo apenas um paciente transplantado foi do Acre e quatro foram de Roraima.

Quanto à procedência dos pacientes do grupo de hepatite B observou-se o predomínio da própria região Nordeste (55%). A região Norte contribuiu em 37,5%, seguido em menor proporção de pacientes da região Centro-Oeste e Sudeste. De acordo com o Ministério da Saúde, de 1999 a 2009, observou-se um aumento no número de casos confirmados passando de 473 casos para 14.601 no último ano. Destes, a maioria ocorreu na região Sudeste e Sul, juntas representam 67,3% dos casos de hepatite B. A região Nordeste apresenta os menores números de casos registrados durante todos estes anos (BRASIL, 2010).

No grupo de hepatite B não foi pesquisado de rotina o anti-HDV nos pacientes provenientes de área não endêmica do vírus delta. Dados epidemiológicos indicam que a ausência deste teste não representa uma interferência na caracterização do grupo. No ano de 1999 a 2010, foram diagnosticados no Nordeste 109 casos de hepatite D e 5.950 casos de hepatite B (BRASIL, 2010). Acredita-se que a maioria destes casos de hepatite D tenha sido relacionada a indivíduos que residiram na Região Amazônica. Em um estudo de 133 pacientes portadores crônicos do VHB realizado no estado do Maranhão, o qual é localizado na região pré-amazônica, apenas 5 (3,8%) foram anti-HDV positivo. Destaca-se ainda que 03 deles residiam numa mesma localidade do interior do estado (BARROS *et al.*, 2011).

Neste estudo, o sexo masculino foi predominante no grupo da hepatite D, fato este decorrente da maior prevalência do VHB neste sexo (FONSECA, 2002). Em 1995, um estudo epidemiológico sobre as infecções por VHB e VHD no norte do Amazonas demonstrou a prevalência do antígeno HBsAg positivo maior no sexo masculino (ARBOLEDA *et al.*, 1995; BRASIL, 2010). No presente estudo, a prevalência no grupo do VHB foi de 92,5%, com diferença estatisticamente significativa quando comparada com o grupo por VHD ( $p=0,001$ ). De acordo com o Ministério da Saúde, a taxa de detecção de hepatite B (por 100 mil habitantes) sempre foi maior no sexo masculino (BRASIL, 2010). Rifai e cols. (2007) analisando a sobrevivência de pacientes transplantados por dupla infecção viral, encontrou esta predominância do sexo masculino em 61% dos 23 pacientes com cirrose por VHD. Viana e cols. (2005), em um estudo para avaliar a prevalência do VHD, na Amazônia ocidental brasileira, descreveu uma alta proporção de indivíduos positivos para anticorpos anti-HDV no grupo de sexo masculino comparado ao feminino. Foi identificado um risco de anti-HDV

total positivo naquele grupo três vezes maior (FONSECA, 2002; BRASIL, 2010). GULSUN, TEKIN e BOZKURT (2011) também identificaram a maior prevalência do sexo masculino, 76% no grupo de 46 pacientes com VHD em tratamento clínico da doença hepática. No Brasil observa-se que a razão de sexos (M:F), em 2009, foi de 1,5:1 nos pacientes com hepatite D (BRASIL, 2010).

Os pacientes transplantados pelo VHD, no presente estudo, foram mais jovens, com média de idade de 33,9 anos, comparado com aqueles do grupo de hepatite B que apresentou uma média de idade de 52,9 anos, esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Quanto à relação de grupo etário e a infecção pelo VHD, Fonseca observou uma maior prevalência em menores de 15 anos de idade, fato este relatado na Amazônia brasileira e relacionado à precocidade da infecção pelo VHB. Em outros países, a infecção por este patógeno alcança maior prevalência entre a terceira e a quarta décadas de vida (FONSECA, 2002). Existe em geral uma concordância no papel da infecção pelo VHD como a causa de cirrose hepática em idade mais jovem na hepatite B crônica comparada com portador monoinfectado (ROSINA *et al.*, 1999; CIANCIO e RIZZETTO, 2002). Estes dados são reforçados pelo achado do presente estudo, no qual 41,3% dos pacientes transplantados pela cirrose por VHD encontravam-se abaixo de 30 anos. No Brasil 48,3% dos casos notificados de hepatite D são indivíduos com idade até 29 anos (BRASIL, 2010).

Ainda sobre a idade, os resultados deste trabalho são semelhantes a outros como o de Viana e cols. (2005) em um estudo de prevalência de hepatite D na região Amazônica onde encontrou uma média de idade de 38,6 anos para indivíduos com anti – HDV positivo e o de Gulsun, Tekin e Bozkurt (2011), de 46 pacientes com hepatite D avaliados para tratamento clínico, 26 (56,6%) foram abaixo de 35 anos, e 20 (43,4%) estavam acima de 35 anos. A média de idade foi 35,6 anos (20 – 58 anos).

Como a hepatite B é endêmica na Região Amazônica e frequentemente acomete indivíduos ainda na infância, as consequências desastrosas dessa associação com vírus delta, caracterizando a hepatite D, podem ser notadas já na segunda década de vida, como ilustrado em descrição de casos no estado do Mato Grosso (RIBEIRO e SOUTO, 2000). Em um estudo envolvendo grupos indígenas no estado do Amazonas, Braga e cols. (2001) observaram que os indivíduos na faixa de 15 a 40 anos representaram 67% do total dos anti-HDV total reativos.

O presente estudo demonstra que os pacientes transplantados por hepatite D são jovens e já acometidos pela progressão agressiva desta infecção viral ocasionando a cirrose. No nosso meio 67,6% das formas clínicas da hepatite D são crônicas (BRASIL, 2010). O índice

de cronicidade na infecção pelo VHD é significativamente maior (80%) determinando, muitas vezes, uma evolução mais rápida para hepatopatia terminal (BRASIL, 2005).

Em julho de 2006, o Governo Brasileiro adotou um novo sistema de alocação de fígado, o qual utiliza o “*Model for end-stage liver disease (MELD) score*” para determinar prioridade (COELHO *et al.*, 2009). O escore MELD é obtido por meio da fórmula logarítmica em que são usados três parâmetros laboratoriais: bilirrubina sérica, creatinina e índice internacional normalizado (INR). Em 2001, Kamath e cols. (2001) relataram estudo validando o escore MELD como medida de risco de mortalidade para pacientes com doença hepática terminal e que poderia ser utilizado como ordenação de prioridade para alocação de órgãos. No Brasil, pacientes com CHC recebem um valor de MELD atribuído, não caracterizando o valor real. Para eliminar esta interferência, utilizou-se neste estudo o valor calculado, ou seja, utilizando os parâmetros já descritos. Na comparação dos grupos não houve diferença estatística significativa ( $p=0,108$ ). O grupo de pacientes transplantados pela cirrose por VHD teve média de 20,06 pontos e o grupo de hepatite crônica pelo vírus B com 17,68. O menor valor no grupo do VHB é devido o maior número de pacientes com CHC. Os dados demonstram que os grupos são semelhantes quanto ao grau de gravidade definido pelo MELD.

A classificação de *Child-Turcotte*, modificada por Pugh e cols. em 1973, foi o modelo vigente até o final da década de noventa para avaliação da doença hepática crônica (BOIN *et al.*, 2008). Mas ainda assim é muito utilizada pelos profissionais na prática médica. No presente estudo, a distribuição da classificação em cada grupo não alcançou diferença estatística, conforme a seguir: grupo de VHD (Child B = 53,6%, Child C = 46,4%) e grupo de VHB (Child B = 50% , Child C = 44,1%),  $p = 0,6$ . No grupo do VHB 02 casos foram Child A, transplantados com CHC. Estes dados reforçam a semelhança de gravidade entre os grupos do estudo, contribuindo para permitir a comparação dos resultados em relação à sobrevida e mortalidade.

Dentre as complicações da cirrose hepática, a hemorragia varicosa é a maior causa de morbimortalidade entre os pacientes. Ocorre em 50% a 90% deles, sendo consequência direta da hipertensão portal (ODELOWO; SMOOT e KIM, 2002). No fígado normal, a resistência ao fluxo sanguíneo na veia porta, responsável pela circulação êntero-hepática, é mínima, permanecendo em torno de 4 a 8 mmHg, apesar de amplas variações diárias no fluxo. Quando se instala uma situação de hipertensão portal, representado por um gradiente de pressão portal maior ou igual a 10 mmHg, colaterais porto-sistêmicas que desviam o sangue portal para circulação sistêmica começam a surgir, com o consequente aparecimento das complicações da

hipertensão portal, em especial o desenvolvimento de varizes esofágicas (FAUCI *et al.*, 2008). A partir de 12 mmHg de gradiente de pressão portal, aumenta a probabilidade de rotura e sangramento das varizes esofágicas (NEVENS *et al.*, 1998). Considerando o fato da cirrose em portadores de hepatite D ter característica mais agressiva e rápida, este estudo procurou identificar alguma relação diferencial na ocorrência de hemorragia digestiva alta (HDA) neste grupo de pacientes. Embora a prevalência da HDA, previamente ao transplante, tenha sido maior no grupo do VHD, não houve diferença estatística ( $p = 0,706$ ) em relação ao grupo do VHB. No entanto, observou-se uma significativa ocorrência desta complicação em cada grupo, demonstrando os riscos de morbimortalidade destes pacientes enquanto aguardam um novo órgão. No grupo do VHD a ocorrência foi de 41,4%. A mortalidade na fila de espera no HUWC ultrapassa 30%, sendo a hemorragia digestiva alta uma das principais causas (BRASIL *et al.*, 2006).

Uma situação clínica comum após o transplante de fígado é a redução dos níveis de plaquetas. A plaquetopenia (plaquetas < 150 mil por microlitro de sangue) desenvolve-se comumente no pós-operatório precoce do transplante e na maior parte dos casos essa queda inicial se recupera com a restauração da função hepática. A possível causa da breve plaquetopenia após a cirurgia inclui o consumo de plaquetas pelo enxerto, prejuízo na síntese de plaquetas e ainda a sepse. No entanto, as causas ou fatores que contribuem para persistente plaquetopenia ainda não são bem esclarecidos (CHANG *et al.*, 2008). A acentuada plaquetopenia pode levar a aumento da morbimortalidade resultando em sangramento pós-cirúrgico e suas complicações relacionadas (CHATZIPETROU *et al.*, 1999). No acompanhamento dos pacientes com VHD no Serviço de Transplante de Fígado do HUWC/UFC levantou-se a hipótese, com base em fatos observacionais, que estes pacientes apresentavam maior tempo e acentuada plaquetopenia comparado com os de outras etiologias. Realizou-se neste estudo, para verificar esta hipótese, análise dos valores de plaquetas em cinco momentos: no pré-transplante, 1º PO, 7º PO, 30º PO e três meses após o procedimento. Não houve diferença estatística nos valores médios entre os grupos, no 7º PO, 30º PO e após três meses. No entanto, em relação ao pré-transplante e 1º PO, os pacientes com hepatite D apresentavam mais acentuada plaquetopenia que os pacientes com hepatite B. Este resultado obteve valor estatisticamente significativo. O resultado justifica a suspeita desse fenômeno, mas em relação à manutenção dos baixos níveis, no seguimento de 3 meses não houve diferença estatística. Nos grupos, os valores se aproximaram do limite inferior de normalidade (150 mil por microlitro de sangue) com 30 dias após o transplante, mas evoluíram com

decréscimo ao final de três meses. Mais estudos precisam ser realizados para verificar a possível plaquetopenia prolongada após o transplante de fígado nos pacientes com hepatite D.

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das mais comuns neoplasias malignas no mundo. Abundante epidemiologia e biologia molecular evidenciam que o vírus da hepatite B é um importante fator no desenvolvimento deste câncer (HUO *et al.*, 1996). A infecção crônica pelo vírus delta foi descrita como associada com alto índice de proliferação de hepatócitos e potencial direto de oncogenicidade (VERME *et al.*, 1991; OLIVERI *et al.*, 1993). Alguns estudos tem mostrado que a infecção pelo VHD em combinação com o VHB provoca mais grave hepatite crônica e cirrose comparada com a monoinfecção pelo vírus B (FATTOVICH *et al.*, 2000). Ainda é controverso se a infecção pelos vírus delta aumenta o risco de CHC, não sendo ainda classificada sua possível carcinogenicidade em humanos (JI; SUNDQUIST e SUNDQUIST, 2012).

Invrios e cols. (2011) em um estudo de 27 pacientes transplantados por VHD, em 06 possuíam diagnóstico de CHC, alcançando sobrevida a longo prazo superior a uma década. Zaigham e cols.(2012) identificaram, em seguimento de 10 anos, que os pacientes com VHD + CHC tiveram volume hepático menor e indireta evidencia de maior gravidade da hipertensão portal, quando comparados com pacientes de hepatite B acometidos com CHC. Sugerindo que o VHD possivelmente causa CHC indiretamente por induzir inflamação e cirrose.

Em 2009, Romeo e cols. (2009) publicaram um estudo com seguimento de pacientes cirróticos por VHD (n=186), maioria do genótipo tipo 1. Após 83 meses, 46 pacientes evoluíram com diagnóstico de CHC. A predominância foi do sexo masculino (76%), achado semelhante observado no presente estudo. Do total daqueles pacientes com cirrose, 29 realizaram transplante hepático, sendo que cerca de 35% devido ao CHC. No presente estudo o índice de CHC nos pacientes com VHD foi de 17.2%.

Alguns estudos sugerem que a gravidade do VHD pode ser influenciada pelo genótipo, com o genótipo 1 associado com maior agressividade na manifestação da hepatite (NIRO *et al.*, 1997). Pelos dados epidemiológicos, os pacientes do grupo do VHD ,deste estudo, são relacionados com genótipo 3, justificando supostamente o menor número de casos de CHC neste grupo. No entanto, mais estudos precisam ser desenvolvidos para verificar esta possível diferença entre os genótipos. A importância do VHD em carcinogênese hepática foi indicada anteriormente em pacientes com cirrose compensada, nos quais foi encontrado risco três vezes maior de CHC e duas vezes maior de mortalidade quando comparado com pacientes cirróticos pelo VHB (FATTOVICH *et al.*, 2000). Esses achados foram contraditórios por uma análise

retrospectiva, de um estudo Britânico, que mostrou similar prevalência de CHC entre pacientes com hepatite D e os monoinfectados pelo vírus B (CROSS *et al.*, 2008). No presente estudo, a ocorrência de CHC nos grupos de pacientes transplantados foi maior naqueles pertencentes ao VHB em relação ao VHD, com resultado estatístico apresentando valor de significância limítrofe ou marginal ( $p=0.0515$ ), mas que representa evidente valor clínico. Aplicando-se a curva de sobrevivência de Kaplan-Meyer, em 4 anos os pacientes com CHC sobreviveram mais do que os pacientes sem CHC, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,706$ ). Dessa forma, a ocorrência do CHC não interfere negativamente no desfecho. Achados que estão de acordo com o observado em transplantados por CHC, os quais demonstram uma tendência de melhores resultados em relação à sobrevida. Possivelmente um fator que contribui para esse evento é a priorização destes pacientes na fila de espera do transplante. De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2009) o paciente com CHC, dentro dos critérios de Milão, recebe inicialmente escore 20 no MELD, caso o paciente não seja transplantado em 3 meses, sua pontuação passa automaticamente para MELD 24; e em 6 meses, para MELD 29. Portanto, esses pacientes teriam possivelmente um menor tempo de espera. Dados ainda não divulgados oficialmente pelo HUWC demonstram que o paciente com CHC é transplantado em até 60 dias. Ressaltando ainda, que estes pacientes na verdade apresentam um escore de gravidade MELD “puro” abaixo daqueles valores nos quais são transplantados.

Além da relação viral relacionada com necroinflamação hepática, conforme mencionado anteriormente as variações do genoma do VHD por si só pode ser responsável por diferentes resultados entre a população cronicamente infectada pelo vírus D (ROMEU *et al.*, 2009). Estudos sugerem que o vírus delta por si só não parece ser tão poderoso na determinação do CHC, em contraste com o vírus B que mantém mecanismos de favorecimento do surgimento do câncer (NIRO e SMEDILE, 2012). Como mencionado anteriormente, os pacientes com VHD, deste estudo, são do genótipo 3 e reforçam a teoria que através de mecanismos, ainda não bem elucidados, o vírus delta pode inibir o genoma do vírus B, sua replicação e assim interferir com o desenvolvimento do câncer (SAGNELLI *et al.*, 1991).

O Tempo de Isquemia Fria (TIF) é iniciado na cirurgia de captação do órgão no momento em que a aorta é ocluída e o fígado é perfundido com soluções de preservação, até o momento em que o enxerto é retirado do acondicionamento hipotérmico e colocado sobre o campo cirúrgico do receptor. O Tempo de Isquemia Quente (TIQ) compreende o final do TIF até a reperfusão portal do enxerto do receptor. Quanto maior o TIF (principalmente após 10

horas), e o TIQ (principalmente após 45 minutos), menor a sobrevida do enxerto e do receptor (CAMERON *et al.*, 2006). Busuttil e cols. (2005) em uma avaliação de 3200 pacientes transplantados demonstraram que o tempo de isquemia quente maior que 45 minutos eleva o risco de óbito em 1.32 vezes, e se esse tempo for maior que 55 minutos, o risco aumenta para 2,1 vezes. No presente estudo, o tempo médio de isquemia fria não teve diferença estatística entre os grupos,  $p = 0,166$ . No grupo do VHD a média foi de 5,48 horas, menor que aquele alcançado no início dos transplantes do HUWC/UFC (7,45 horas) (GARCIA *et al.*, 2005). Em relação ao tempo de isquemia quente, os resultados também foram semelhantes ( $p = 0,446$ ), entre os grupos, com média em torno de 37 minutos. Valor menor daquele considerado de risco.

No presente estudo, a análise do grau de recuperação da função hepática dos pacientes foi definida pela mensuração de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubinas totais colhidas 90 dias após o transplante. Mesmo os valores médios menores no grupo de cirrose por VHD em relação ao grupo do VHB, não houve diferença estatisticamente significativa. Em ambos os grupos os valores médios ficaram dentro dos padrões de normalidade, representando uma adequada função dos enxertos transplantados.

Em 2011 no Brasil ,60% dos doadores foram do sexo masculino. A principal causa de óbito foi o acidente vascular encefálico (AVE) com 46%, seguido pelo traumatismo cranioencefálico (TCE) com 41%. A faixa etária predominante foi entre 41 a 60 anos (41%), influenciada pela ocorrência do AVE. A faixa etária de 18 a 40 anos são responsáveis por 37% dos doadores, especialmente devido pelo TCE, representando os adultos jovens vítimas da violência urbana (ABTO, 2011). No presente estudo, o grupo do VHD teve 75,86% dos doadores pertencentes ao sexo masculino e ao contrário do panorama nacional, o TCE representou a principal causa de morte (62,06%). No grupo de doadores dos pacientes com hepatite B, o TCE apresentou uma prevalência de 48,64%. A média de idade dos doadores foi de 41,2 anos para o grupo do VHD e 39,1 anos para o grupo de hepatite B, sem diferença estatística ( $p=0,428$ ). A média de idade dos doadores de fígado na Espanha é de 45 anos. (CUENDE *et al.*, 2005). O aumento da idade do doador é considerado fator de risco de mortalidade, principalmente acima de 55 anos (BUSUTTIL *et al.*, 2005).

Samuel e cols. (1995) publicaram o maior estudo envolvendo transplante hepático em pacientes com VHD com cerca de 76 casos. Obteve uma sobrevida de 88% em 5 anos, justificando esta alta sobrevida a alguns fatores como: pacientes relativamente jovens e pelo baixo índice de recorrência do vírus B. Neste estudo do HUWC, a mortalidade nos pacientes transplantados pela cirrose por VHD foi estatisticamente menor que o grupo de monoinfecção

pelo vírus da hepatite B ( $p = 0,019$ ). O fator idade pode ter contribuído para este melhor resultado já que a média de idade naquele grupo foi de 33,97 anos e neste a média foi de 53,68 anos ( $p < 0,001$ ). As outras variáveis que interferem nos resultados foram semelhantes entre os grupos: MELD, Child, idade do doador, TIF e TIQ. No entanto, na análise multivariada nenhuma variável causou interferência no desfecho, ou seja, os grupos foram homogêneos. Ressalta-se o risco de mortalidade 3.5 vezes maior em pacientes com hepatite B, quando comparados com os pacientes de hepatite D. Em relação à sobrevida, utilizando o método de *Kaplan-Meier*, este estudo constatou que após um período de quatro anos a sobrevivência foi maior entre os pacientes com vírus da hepatite D em relação aqueles com hepatite B ( $p = 0,034$ ). Merece destaque especial a sobrevida de 95% nos pacientes com o VHD. A análise multivariada sustenta a superioridade dos resultados do grupo de hepatite D.

Rifai e cols. (2007) sugere que dupla ou multi-infecção pode levar a melhor curso que na monoinfecção. Similar resultado foi observado em outros estudos focando a hepatite B, por exemplo, Steinmuller e cols. (2002) descreveu melhor sobrevida de pacientes com hepatite D ou hepatite B + C que aqueles com apenas hepatite B após transplante hepático. Do mesmo modo, uma melhor sobrevida pós-transplante por VHD comparada com monoinfecção por VHB foi registrada por Lerut e cols. (1999). Assim, infecção pelo vírus delta é benéfica no curso natural do vírus B após o transplante, não somente devido a prevenção da reinfecção do vírus B (RIFAI *et al.*, 2007). A dupla infecção viral pode levar a um resultado melhor da doença em determinadas circunstâncias, tais como transplante de órgãos. Os mecanismos dessas interações virais ainda precisam ser mais investigados na medicina e este estudo sustenta esta hipótese que sugere a superioridade dos resultados no transplante para infecção pelo vírus defectivo delta.

Os resultados deste estudo para pacientes com hepatite D submetidos ao transplante hepático são animadores e surpreendentes. Inclusive uma das pacientes teve duas gestações de sucesso, vivendo atualmente uma vida plena e saudável.

Novas pesquisas devem ser desenvolvidas em relação ao transplante de fígado e as hepatites virais, envolvendo a pesquisa sorológica do HDV – RNA na hepatite D, através da técnica de biologia molecular; aplicação da análise do genótipo viral nos pacientes e estudos sobre a reinfecção viral após o transplante. Além disso, destacar a necessidade de implementar estudos clínicos e epidemiológicos para esclarecer a presença do VHD em área não endêmica, como é o caso do Nordeste Brasileiro.

## 6 CONCLUSÕES

1. Os pacientes transplantados pela infecção da hepatite D são predominantemente adultos jovens, do sexo masculino e todos provenientes da Região Norte, especialmente do Estado do Amazonas.
2. O resultado do transplante de fígado por hepatite D é excelente e alcançou uma sobrevida de 95% em 4 anos.
3. Pacientes transplantados por cirrose pela monoinfecção crônica pelo vírus da hepatite B apresentam sobrevida menor.
4. A incidência de carcinoma hepatocelular foi menor nos pacientes com hepatite D.

## REFERÊNCIAS

- ARBOLEDA, M. *et al.* Epidemiological aspects of hepatitis B and D virus infection in the northern region of Amazonas, Brazil. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, London, v. 89, n. 5, p. 481-483, sep./oct. 1995.
- ADAM, R. *et al.* Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. **Liver transpl.**, Philadelphia, v. 9, n. 12, p. 1231-1243, dec. 2003.
- ALVARADO-MORA, M. V. Hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) and hepatitis delta (HDV) viruses in the Colombian population—how is the epidemiological situation?. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 6, n. 4, p. e18888, apr. 2011.
- ALVARADO-MORA, M. V. *et al.* Dynamics of Hepatitis D (delta) virus genotype 3 in the Amazon region of South America. **Infect. gent. evol.**, Amsterdam, v. 11, n. 6, p. 1462-1468, aug. 2011.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). **Registro Brasileiro de Transplantes (RBT)**: dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: Janeiro / Dezembro – 2011. São Paulo: ABTO, 2011. 36p.
- AKAMATSU, N.; SUGAWARA, Y. Liver Transplantation and Hepatitis C. **International Journal of Hepatology**, v. 2012, article ID 686135, 22 pages, 2012.
- AVOLIO, A. W. *et al.* Primary dysfunction after liver transplantation: do nor or recipient fault?. **Transplant. Proc.**, New York, v. 31, n. 1/2, p. 434-436, 1999.
- BAHDE, R. *et al.* Course of a HBsAg positive liver transplantation in a hepatitis B and D virus coinfecting recipient. **Ann. hepatol.**, México, v. 10, n. 3, jul./sep. 2011.
- BARROS, L.M.F. *et al.* Hepatitis delta vírus genotype 8 infection in northeast Brazil: inheritance from African slaves?. **Virus Research**, v. 160, p.33-339, 2011.
- BOIN, I. F. S. F. *et al.* Aplicação do escore *meld* em pacientes submetidos a transplante de fígado: análise retrospectiva da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. **Arq. gastroenterol.**, São Paulo, v. 45, n. 4, p. 275-283, out./dez. 2008.
- BRAGA, W. S. M. *et al.* Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 34, n. 4, p. 349-355, jul./ago. 2001.
- BRASIL, I. R. C. *et al.* Fatores associados à mortalidade precoce em lista de espera de transplante hepático em pacientes com pontuação *meld* baixa. **JBT - J. Bras. Transpl.**, São Paulo, v. 9, p. 522-524, 2006.

- BRASIL, L. M. *et al.* Prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection in children, Codajás, Amazon Basin, Brazil: a pre-study vaccination. **Acta Hepatológica**, s.l., v. 1, p. 26, 1991.
- BRASIL. Ministério da saúde. **Boletim Epidemiológico – Hepatitis Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Ano 1, n.1.
- BRASIL. Ministério da saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6. ed. Brasília – DF: Ministério da Saúde, 2005. 816p.
- BRASIL. Ministério da saúde. **Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009**: aprova o regulamento técnico do sistema nacional de transplantes. Disponível em: <  
[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.html](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html)>. Acesso em: 02 jul 2012.
- BRICENO, J. *et al.* Impact of marginal quality donors on the outcome of liver transplantation. **Transplant. Proc.**, New York, v. 29, n. 1/2, p. 477-480, 1997.
- BUSQUE, S. *et al.* Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. **Transplantation**, Baltimore, v. 65, n. 1, p. 77-82, jan. 1998.
- BUSUTTIL, R. W. *et al.* Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. **Ann. surg.**, Philadelphia, v. 241, n. 6, p. 905-916, jun. 2005.
- CALNE, R. Y. *et al.* Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. **Lancet**, London, v. 2, n. 8151, p.1033-1036, nov. 1979.
- CAMERON, A. M. *et al.* Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. **Ann. surg.**, Philadelphia, v. 243, n. 6, p. 748-753, jun. 2006.
- CANNON, J. A. Organs. **Transplant. bull.**, Baltimore, v. 3, p. 7, 1956.
- CHANG, J. H. *et al.* Severe thrombocytopenia before liver transplantation is associated with delayed recovery of thrombocytopenia regardless of donor type. **World j. gastroenterol.**, Beijing, v. 14, n. 37, p. 5723-5729, oct. 2008.
- CHATZIPETROU, M. A. *et al.* Thrombocytopenia after liver transplantation. **Transplantation**, Baltimore, v. 67, n. 5, p. 702-706, mar. 1999.
- CIANCIO, A.; RIZZETTO, M. Clinical patterns, epidemiology and disease burden of hepatitis D virus chronic liver disease. In: MARGOLIS, H. S. *et al.* (Eds.). **Proceedings of the 10th International symposium on viral hepatitis and liver disease**. Atlanta: International Medical Press, 2002; p. 271–75.

COELHO, G.R. *et al.* Orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma: one center's experience in the Northeast of Brazil. **Transplant. proc.**, New York, v. 41, n. 5, p. 1740-1742, jun. 2009.

COELHO, J.C.U. *et al.* Change in platelet count in patients with hypersplenism subjected to liver transplantation. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo, v.48, n.3, p.175-178, jul./set. 2011.

CRESPO, G. *et al.* Viral hepatitis in liver transplantation. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 142, p. 1373-1383, feb. 2012.

CROSS, T.J. *et al.* The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. **J. med. virol.**, New York, v. 80, n. 2, p. 277-282, feb. 2008.

CRUZ, C. R. B.; SHIRASSU, M. M.; MARTINS, W. P. Comparação do perfil epidemiológico das hepatites B e C em um serviço público de São Paulo. **Arq. gastroenterol.**, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 225-229, jul./set. 2009.

CUENDE, N. *et al.* Donor characteristics associated with liver graft survival. **Transplantation**, Baltimore, v. 79, n. 10, p. 1445-1452, may. 2005.

D' ALBUQUERQUE, L. A. C. *et al.* Transplante Ortotópico de Fígado: bases técnicas. In: SILVA, A. O.; D' ALBUQUERQUE, L. A. C. **Doenças do fígado**. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p. 928-963.

DAVID, A. I. *et al.* Comparação da evolução do transplante hepático em receptores com MELD alto e baixo. **Einstein** (São Paulo), v. 10, n. 1, p. 57-61, jan./mar. 2012.

DE LA HOZ, F. *et al.* Vaccine coverage with hepatitis B and other vaccines in the Colombian Amazon: do health worker knowledge and perception influence coverage? **Trop. med. int. health.**, Oxford, v. 10, n. 4, p. 322-329, apr. 2005.

DIAS, L. B.; COURA, J. R. Labrea hepatitis. Review study of hepatic viscerotomies from 1934 to 1940. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 242-248, 1985.

DUARTE, M. C. *et al.* A comparative epidemiological study of hepatitis B and hepatitis D virus infections in Yanomami and Piaroa Amerindians of Amazonas State, Venezuela. **Trop. med. int. health.**, Oxford, v. 15, n. 8, p. 924-933, aug. 2010.

ECHEVARRIA, J. M.; LEÓN, P. Epidemiology of viruses causing chronic hepatitis among populations from the Amazon Basin and related ecosystems. **Cad. saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 6, p. 1583-1591, mar. 2003.

FATTOVICH, G. *et al.* Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. **Gut**, London, v. 46, n. 3, p. 420-426, mar. 2000.

FARCI, P. Delta hepatitis: an update. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 39, n. Suppl 1, p. S212-S219, 2003.

FAUCI, A. S. *et al.* (Eds.). **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 17. ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2008. p. 1969-1980.

FONSECA, J. C. F. Hepatite D. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 35, n. 2, p. 181-190, mar./abr. 2002.

FONSECA, J. C. F. *et al.* Prevalence of infection with hepatitis delta virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas State, Brazil. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, London, v. 82, n. 3, p. 469-71, 1988.

FREITAS, N. *et al.* Hepatitis delta virus infects the cells of hepadnavirus-induced hepatocellular carcinoma in woodchucks. **Hepatology**, Baltimore, v. 56, n. 1, p. 76 – 85, 2012.

GALLEGOS-OROZCO, J.F. *et al.* Natural history of post-liver transplantation hepatitis C: a review of factors that may influence its course. **Liver transpl.**, Philadelphia, v. 15, n. 12, p. 1872-1881, 2009.

GARCIA, J. H. P. **Implantação do Transplante Ortotópico de Fígado Humano no Estado do Ceará**. 2002. 100 p. tese (Doutorado em Farmacologia) - Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

GARCIA, J. H. P. *et al.* Transplante de fígado: resultados iniciais. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 2, p. 100-103, mar./abr. 2005.

GENNÉ, D.; ROSSI, I. Hepatitis delta in Switzerland: a silent epidemic. **Swiss med. wkly.**, Basel, v. 141, p. w13176, mar. 2011.

GILBERT JUNIOR, *et al.* Evolving trends in liver transplantation: an outcome and charge analysis. **Transplantation**, Baltimore, v. 67, n. 2, p. 246-253, jan. 1999.

GISH, R. G.; GADANO, A.C. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. **J. viral hepat.**, Oxford, v. 13, n. 12, p. 787–798, dec. 2006.

GOMES-GOUVÊA, M. S. *et al.* Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. **J. gen. virol.**, London, v. 90, p. 2638-2643, 2009.

GOMES-GOUVÊA, M. S. *et al.* Hepatitis D and B vírus genotypes in chronically infected patients from the Esastern Amazon Basin. **Acta Tropica**, v. 106, p. 149-155, 2008.

GRANDE, L. *et al.* Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation. **Clin. Transpl.**, p. 297-301, 1998.

GREGÓRIO, M. C. Ponto de vista histórico: centros de nefrologia das Regiões Norte, Nordeste, Sul e Sudeste do Brasil. **J. bras. nefrol.**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 94-106, abr./mai. 1996.

- GULSUN, S.; TEKIN, R.; BOZKURT, F. Treatment of chronic delta hepatitis: a nine-year retrospective analysis. **Hepat. mon.**, Tehran, v. 11, n. 9, p. 731-735, sep. 2011.
- HAI, YU. *et al.* Molecular and phylogenetic analyses suggest an additional hepatitis B virus genotype ‘I’. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 5, n. 2, p. e9297, 2010.
- HUGHES, S. A.; WEDEMEYER, H.; HARRISON, P. M. Hepatitis delta virus. **Lancet**, London, v. 378, n. 9785, jul. 2011.
- HUO, T. I. *et al.* Comparison of clinico-pathological features in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma with or without hepatitis D virus superinfection. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 25, n. 4, p. 439-444, oct. 1996.
- IMVRIOS, G. *et al.* HCC influence on patient survival after liver transplantation for HDV cirrhosis. **Hepatogastroenterology**, Stuttgart, v. 58, n. 110-111, p. 1654-1658, sep./oct. 2011.
- JAIN, A. *et al.* Comparative analysis of hepatitis C recurrence and fibrosis progression between deceased-donor and living-donor liver transplantation: 8-year longitudinal follow-up. **Transplantation**, Baltimore, v. 92, n. 4, p. 453-460, 2011.
- JAMIESON, N. V. *et al.* Successful 24 to 30 hour preservation of the canine liver: a preliminary report. **Transplant. proc.**, New York, v. 20, Suppl 1, p. 945-947, 1988.
- JL, J.; SUNDQUIST, K.; SUNDQUIST, J. A population-based study of hepatitis D virus as potential risk factor for hepatocellular carcinoma. **J. natl. cancer inst.**, Cary, v. 104, n. 10, p. 790-792, may. 2012.
- KALAYOGLU, M. *et al.* Extended preservation of the liver for clinical transplantation. **Lancet**, London, v. 1, n. 8589, p. 617-619, mar. 1988.
- KAMATH, P. S. *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology**, Baltimore, v. 33, n. 2, p. 464-70, feb. 2001.
- KROM, R. A. *et al.* Orthotopic liver transplantation in Groningen, The Netherlands (1979-1983). **Hepatology**, Baltimore, v. 4, n. 1 Suppl, p. 61S-65S, jan./feb. 1984.
- LACERDA, C. M., *et al.* Transplante de fígado em hospital universitário do Recife: resultados iniciais. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 29-33, jan./fev. 2003.
- LAVANCHY, D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. **J. viral hepatol.**, Oxford, v. 11, n. 2, p. 97-107, mar. 2004.
- LE GAL, F. *et al.* Eighth major clade for hepatitis delta virus. **Emerg. infect. dis.**, Atlanta, v. 12, n. 6, sep. 2006.

LERUT, J. P. *et al.* O transplante de fígado e HBsAg - positiva postnecrotic cirrose : adequada imunoprofilaxia e vírus delta co-infecção como as importantes determinantes de longo prazo prognóstico. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 30, n. 4, p. 706-714, apr. 1999.

LOK, A.S.F. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 127, p. 303-309, 2004.

LOK, A.S.F. Hepatitis B: liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. **Gastroentérologie Clinique et Biologique**, v. 33, p. 911-915, 2009.

LUCEY, M. R. *et al.* Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. **Liver transpl. surg.**, Philadelphia, v. 3, n. 6, p. 628-637, nov. 1997.

LUCEY, M. R. *et al.* Recurrence of hepatitis B and delta hepatitis after orthotopic liver transplantation. **Gut**, London, v. 33, n. 10, p. 1390-1396, oct. 1992.

MAZZAFERRO, V. *et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. **N. Engl. j. med.**, Boston, v. 334, n. 11, p. 693-699, mar. 1996.

MIES, S. *et al.* Liver transplantation in Brazil. **Transplant. proc.**, New York, v. 30, n. 6, p. 2880-2882, sep. 1998.

MIES, S.; *et al.* Transplantes hepáticos. **Einstein (São Paulo)**. São Paulo, suppl. 1, p. 13-20, 2005.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. **Hepatology**, Baltimore, v. 4, n. 1 suppl, p. 107S-110S, jan./feb. 1984.

NEGRO, F.; RIZZETTO, M. Diagnosis of hepatitis delta virus infection. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 22, n. 1 Suppl, p. 136-139, 1995.

NEVENS, F. *et al.* Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients. **Hepatology**, Baltimore, v. 27, n. 1, p. 15-19, jan. 1998.

NIRO, G. A. *et al.* Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. **Hepatology**, Baltimore, v. 44, n. 3, p. 713-720, sep. 2006.

NIRO, G. A. *et al.* The predominance of hepatitis Delta virus genotype I among chronically infected Italian patients. **Hepatology**, Baltimore, v. 25, n. 3, p. 728-734, mar. 1997.

NIRO, G. A.; SMEDILE, A. Current concept in the pathophysiology of hepatitis delta infection. **Curr. Infect. dis. rep.**, Philadelphia, v. 14, n. 1, p. 9-14, feb. 2012.

NOTHEN, R. R. **A doação de órgãos no cenário da unidade de terapia intensiva.** São Paulo: Artmed/Panamericana, 2005. 59p.

ODELOWO, O. O.; SMOOT, D. T.; KIM, K. Upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis. **J. natl. med. assoc.**, New York, v. 94, n. 8, p. 712-715, aug. 2002.

OH, C. K. *et al.* Implication of advanced donor age on the outcome of liver transplantation. **Clin. Transplant.**, v. 14, n. 4, p.386-390, 2000.

OLIVERI, F. *et al.* Hepatocellular carcinoma: pathogenetic implications of the hepatitis delta virus. **Prog. clin. biol. res.**, New York, v. 382, p. 165-170, 1993.

OLIVIERO, S. *et al.* Characterization of hepatitis delta antigen gene of a highly pathogenic strain of hepatitis delta virus. **Prog. clin. biol. res.**, New York, v. 364, p. 321-325, 1991.

OTTOBRELLI, A. *et al.* Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 101, n. 6, p. 1649-1655, dec. 1991.

PARANÁ, R. *et al.* HDV genotypes in the Western Brazilian Amazon region: a preliminary report. **Am. j. trop. med. hyg.**, Baltimore, v. 75, n. 3, p. 475-479, sep. 2006.

PASCARELLA, S.; NEGRO, F. Hepatitis D virus: an update. **Liver int.**, Oxford, v. 31, n. 1, p. 7-21, jan. 2011.

PASQUIER, C. *et al.* Distribution and heterogeneity of hepatitis C genotypes in hepatitis patients in Cameroon. **J. med. virol.**, New York, v. 77, n. 3, p. 390-398, nov. 2005.

PICHLMAYR, R. *et al.* Experiences with liver transplantation in Hannover. **Hepatology**, Baltimore, v. 4, n. 1 Suppl, p. 56S-60S, jan./feb. 1984.

QUINTERO, A. *et al.* Hepatitis delta virus genotypes I and III circulate associated with hepatitis B virus genotype F in Venezuela. **J. med. virol.**, New York, v. 64, n. 3, p. 356-359, jul. 2001.

RAIA, S.; NERY, J. R.; MIES, S. Liver transplantation from live donors. **Lancet**, London, v. 2, n. 8661, p. 497, aug. 1989.

RIBEIRO, L. C.; SOUTO, F. J. D. Hepatite Delta no Estado de Mato Grosso: apresentação de cinco casos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasilia, v. 33, n. 6, p. 599-602, nov./dez. 2000.

RIEDIGER, C. *et al.* Prophylaxis and treatment of recurrent viral hepatitis after liver transplantation. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 22, p. 37-46, 2007.

RIFAI, K. *et al.* Longer survival of liver transplant recipients with hepatitis virus coinfections. **Clin. transplant.**, Copenhagen, v. 21, n. 2, p. 258-264, mar./apr. 2007.

RIZZETTO, M. Hepatitis D: thirty years after. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 50, n. 5, p. 1043-1050, may. 2009.

- RIZZETTO, M. *et al.* Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. **Gut**, London, v. 18, n. 12, p. 997-1003, dec. 1977.
- RIZZETTO, M. *et al.* Liver transplantation in hepatitis delta virus disease. **Lancet**, London, v. 330, n. 8557, p. 469-471, aug. 1987.
- RIZZETTO, M. *et al.* Treatment of chronic delta hepatitis with alpha-2 recombinant interferon. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 3, n. Suppl. 2, p. S229-233, 1986.
- RIZZETTO M, PONZETTO A, FORZANI I. Epidemiology of hepatitis delta virus: overview. **Prog. clin. biol. res.**, New York, v. 364, p. 1-20, 1991.
- ROLLES, K. *et al.* The Cambridge and King's College Hospital experience of liver transplantation, 1968-1983. **Hepatology**, Baltimore, v. 4, n. 1 Suppl, p. 50S-55S, jan./feb. 1984.
- ROMEU, R. *et al.* A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 136, n. 5, p. 1629-1638, may. 2009.
- ROSINA, F. *et al.* Changing pattern of chronic hepatitis D in Southern Europe. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 117, n. 1, p. 161-166, jul. 1999.
- SAGNELLI, E. *et al.* Interaction between HDV and HBV infection in HBsAg-chronic carriers. **Infection**, Munich, v. 19, n. 3, p. 155-158, may./jun. 1991.
- SAMUEL, D. *et al.* Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. **Hepatology**, Baltimore, v. 21, n. 2, p. 333-339, feb. 1995.
- SAMUEL, D.; FERAY, C.; BISMUTH, H. Hepatitis viruses and liver transplantation. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, p. 335-341, 1997.
- SHARMEEN, L.; KUO, M.Y.; TAYLOR, J. Self-ligating RNA sequences on the antigenome of human hepatitis delta virus. **J. virol.**, Washington, v. 63, n. 3, p. 1428-1430, mar. 1989.
- SHOWSTACK, J. *et al.* Resource utilization in liver transplantation: effects of patient characteristics and clinical practice. **JAMA**, Chicago, v. 281, n. 15, p. 1381-1386, apr. 1999.
- SOZA, A.; RIQUELME. A.; ARRESE, M. Routes of transmission of hepatitis C virus. **Ann. hepatol.**, México, Suppl 9, p. 33, 2010.
- STARZL, T. E. The French heritage in clinical kidney transplantation. **Transplant. rev.**, Copenhagen, v. 7, n. 2, p. 65-71, apr. 1993.

- STARZL, T. E. The Saga of Liver Replacement, with Particular Reference to the Reciprocal Influence of Liver and Kidney Transplantation (1955–1967). **J. Am. Coll. Surg.**, Chicago, v. 195, n. 5, p. 587-610, nov. 2002.
- STARZL, T. E.; DEMETRIS, A. J.; VAN THIEL, D. Liver transplantation (2). **N. Engl. j. med.**, Boston, v. 321, n. 16, p. 1092-1099, oct. 1989.
- STARZL, T. E. *et al.* Analysis of liver transplantation. **Hepatology**, Baltimore, v. 4, n. 1 Suppl, p. 47-49, jan./fev. 1984.
- STARZL, T. E. *et al.* Homotransplantation of the liver. **Transplantation**, Baltimore, v. 5, n. 4, p. 790-803, 1967.
- STARZL, T. E. *et al.* Homotransplantation of the liver in humans. **Surg. gynecol. obstet.**, Chicago, v. 117, p. 659-676, 1963.
- STARZL, T. E. *et al.* Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. **N. Engl. j. med.**, Boston, v. 305, n. 5, p. 266-269, jul. 1981.
- STEINMULLER, T. *et al.* Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. **Hepatology**, Baltimore, v. 35, n. 6, p. 1528-1535, jun. 2002.
- SUBHASHISH, D.; HARENDRA KUMAR, M. L. Association of blood group types to hepatitis b and hepatitis c virus infection among blood donors- a five years institutional based study. **International Journal of Basic and Applied Medical Sciences**, Jaipur (Rajasthan), v. 2, n. 1, p. 191-195, jan./apr. 2012.
- TAYLOR, J. M. Structure and replication of hepatitis delta virus. **Semin. virol.**, London, v. 1, p. 135-141, 1990.
- TE, H. S.; JENSEN, D. M. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. **Clin. liver dis.**, Philadelphia, v. 14, n. 1, p. 1-21, feb. 2010.
- THE ORGAN PROCUREMENT AND TRANSPLANTATION NETWORK (OPTN). Disponivel em: [http:// www.optn.org](http://www.optn.org) . Acesso em: 11 maio. 2012.
- TORRES, J. R. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. **Gut**, London, v. 8, Suppl 2, p. S48–55, 1996.
- VERGARA, S. C. **Projetos e relatórios de pesquisa em administração**. 3. ed. São Paulo: Atlas, 2000. 92p.
- VERME, G. *et al.* Role of hepatitis delta virus infection in hepatocellular carcinoma. **Dig. dis. sci.**, New York, v. 36, n. 8, p. 1134-1136, aug. 1991.
- VIANA, S. *et al.* High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the western Brazilian Amazon. **Am. j. trop. med. hyg.**, Baltimore, v. 73, n. 4, p. 808-814, oct. 2005.

WANG, K. S. *et al.* Structure, sequence and expression of the hepatitis delta (delta) viral genome. **Nature**, London, v. 323, n. 6088, p. 508-514, oct. 1986.

WEDEMEYER, H. Hepatitis D revival. **Liver int.**, Oxford, v. 31, n. suppl 1, p. 140-144, jan. 2011.

WEDEMEYER, H.; MANNNS, M. P. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. **Nat. rev. gastroenterol. hepatol.**, London, v. 7, n. 1, p. 31-40, jan. 2010.

WELCH, C. S. A note on transplantation of the whole livers in dogs. **Transplant. bull.**, Baltimore, v. 2, p. 54-55, 1955.

XIA, Y. P. *et al.* Characterization of nuclear targeting signal of hepatitis delta antigen: nuclear transport as a protein complex. **J. virol.**, Washington, v. 66, n. 2, p. 914-921, feb. 1992.

YURDAYDIN, C. *et al.* Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. **J. viral hepat.**, Oxford, v. 17, n. 11, p. 749-756, nov. 2010.

ZAIGHAM, A. *et al.* Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis D: Does it Differ from Hepatitis B Monoinfection?. **Saudi J. Gastroenterol.**, Riyadh, v. 18, n. 1, p. 18-22, jan./feb. 2012.

# APÊNDICE

### APÊNDICE – FICHA DE COLETA DE DADOS

No	Data do Transplante (Tx)	Sexo ( )M    ( )F			
Procedência		Idade	MELD	Tipo sanguíneo	
CHILD A___ B___ C_____					
Etiologia da Cirrose ( ) Hepatite D            ( ) Hepatite B					
Hepatocarcinoma ( ) Não    ( ) Sim					
Idade (doador)		Etiologia da Morte (doador)			
Hemorragia digestiva prévia					
Tempo de Cirurgia (minutos)					
Tempo de Isquemia fria			Tempo de Isquemia quente		
Exames no 3º mês TGO _____ TGO _____ BT _____					
Tempo de internação (dias)					
Plaquetas	Pré-Tx	1º PO	7º PO	30º PO	3 meses
Em 31/12/2011: ( ) óbito    ( ) vivo		Tempo de sobrevivência(dias)			

# ANEXO

**ANEXO - Folha de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital  
Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.**



<b>HUWC/UFC</b> Comitê de Ética em Pesquisa Cód CEP- 105.10.11
--

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**  
 Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE  
 FONE: (85) 3366-8589 / 3366-8612    E-MAIL: [cephuwc@huwc.ufc.br](mailto:cephuwc@huwc.ufc.br)

Protocolo nº: 105.10.11  
 Pesquisador(a) Responsável: Daniel Souza Lima  
 Departamento / Serviço:  
 Título do Projeto: “Transplante hepático no paciente com hepatopatia crônica pelos vírus B e Delta”

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou na reunião do dia 24/10/2011 o projeto de pesquisa supracitado e baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO**.

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 24/10/2012).

Fortaleza, 24 de outubro de 2011.



Dra. Maria de Fátima de Souza  
 Coordenadora do CEP - HUWC