

Hepatopatia como causa de óbito pós-transplante renal

Luiz Estevam Ianhez, João Américo da Fonseca, Flávio Jota de Paula, Elias David Neto, Luiz Balthazar Saldanha, Emil Sabbaga

O objetivo do presente estudo é avaliar os casos de óbito por hepatopatia (cirrose, hepatoma e hepatite aguda) no pós-transplante renal de 1511 pacientes submetidos a 1670 tx renais, entre janeiro de 1965 e dezembro de 1990, com um tempo mínimo de seguimento de quatro anos. O número total de óbitos no período de observação foi de 593 (39,17%), sendo 41 casos (6,9%) em consequência de hepatopatia: 28 casos por cirrose, 7 por hepatoma e 6 por hepatite aguda. Quanto aos dados demográficos, 38 pacientes (92,7%) eram do sexo masculino, enquanto que na população geral de receptores de tx, 60% dos pacientes são deste sexo. O tempo médio do óbito pós-transplante nos casos de cirrose e hepatoma foi $115,05 \pm 60,6$ meses, com uma mediana de 103 meses (15-255), ocorrendo 37,1% deles após o 10º ano e somente 17% nos primeiros 5 anos pós-tx. Todos os óbitos por hepatite aguda ocorreram nos primeiros 5 anos pós-tx. Nos casos de cirrose verificou-se que 19 (67,8%) pacientes eram portadores do HBsAg e 8 (28,6%) apresentavam sorologia anti-HVC positiva. Nos 7 óbitos ocorridos por hepatoma 6 pacientes eram portadores do HBsAg.

Unidade de Transplante Renal (U.T.R) - Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Endereço para correspondência: Luiz Estevam Ianhez
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 7º andar - sala 706-F-ICHC
CEP: 05403-900 - São Paulo, SP
Tel.: (011) 852-9006 Fax: (011) 883-7683

Transplante Renal, Hepatopatia viral, Óbito
Kidney Transplantation Viral Hepatopathy, Death

Introdução

A presença de sorologia positiva para hepatite ou a presença de hepatopatia na fase pré-transplante renal ainda é um assunto controverso na indicação do transplante renal, havendo centros onde o transplante está contra-indicado nestas situações.¹

O objetivo do presente trabalho foi a análise dos casos de óbito por hepatopatia em 1511 pacientes submetidos a transplante renal, com um período longo de seguimento.

Casuística e Métodos

Foram revistos todos os prontuários dos pacientes que apresentaram óbito após transplante renal, e analisados aqueles cujo óbito ocorreu em consequência direta de hepatopatia (cirrose, hepatoma e hepatite aguda).

Dos 593 óbitos (39,17%) que ocorreram num grupo de 1511 pacientes submetidos a 1670 transplantes renais, com um tempo mínimo de seguimento de 4 anos, 41 (6,9%) foram decorrentes de hepatopatia e constituem objeto do presente trabalho.

Procuramos verificar o diagnóstico histológico das hepatopatias e a sorologia para hepatite B e C nos pacientes. Na grande maioria dos casos o diagnóstico foi confirmado por necrópsia.

Resultados

As hepatopatias que determinaram o óbito dos 41 pacientes foram: cirrose hepática - 28 casos (68,3%),

L. E. Ianhez et al - Hepatopatia como causa de óbito pós-transplante renal

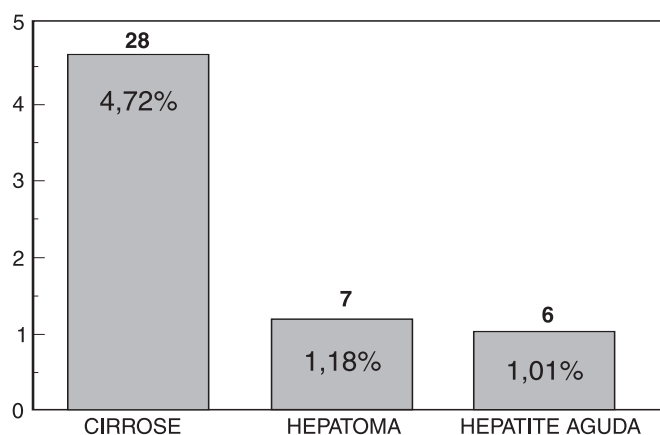


Figura 1. Hepatopatias responsáveis pelo óbito de 41 casos pós-transplante renal.

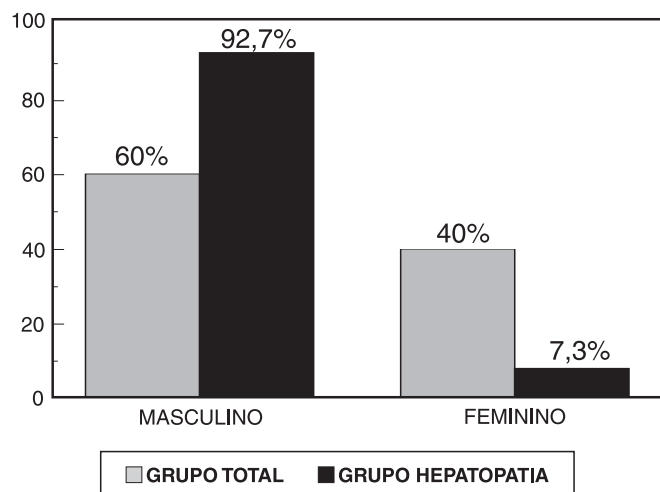


Figura 2. Maior prevalência de pacientes do sexo masculino nos casos de óbito por Hepatopatia comparado com a população total de transplantados.

hepatoma - 7 casos (17,1%) e hepatite aguda - 6 casos (14,6%), como representado na figura 1.

A idade média dos pacientes que faleceram foi de $38,6 \pm 12,4$ anos, semelhante àquela observada em nossa população geral de receptores de transplante renal. Entretanto, deve-se salientar que nenhum óbito por hepatopatia foi observado em pacientes com idade inferior a 20 anos. Ressaltamos também o predomínio absoluto de pacientes do sexo masculino (92,7%) neste grupo de pacientes que faleceram por hepatopatia, como é assinalado na figura 2.

Este grupo de pacientes não apresentou particularidades quanto à origem do órgão transplantado: rim proveniente de doador vivo

relacionado em 26 casos (63,4%), de doador cadáver em 11 casos (26,8%) e de doador vivo não relacionado em 4 casos (9,7%).

Os óbitos pós-tx decorrentes de cirrose ou hepatoma ocorreram em média $115,05 \pm 60,5$ meses após o transplante, com uma mediana de 103 meses (15-255 meses). 37,1% deles ocorreram após o 10º ano pós-transplante e somente em 17% foram registrados nos primeiros 5 anos. Todos os óbitos por hepatite aguda ocorreram mais precocemente nos 5 primeiros anos pós-transplante, como representado na figura 3.

Todos os pacientes que apresentaram hepatoma exibiam concomitantemente um quadro histológico de cirrose hepática. Nos óbitos decorrentes de hepatite aguda foi estabelecido o diagnóstico de hepatite fulminante em 3 pacientes, e de hepatite associada ao uso de drogas tuberculostáticas em 1 caso.

Os pacientes deste grupo haviam sido submetidos a um tempo médio de hemodiálise relativamente curto, com média de $11,4 \pm 12,4$ meses. Todos haviam sido transfundidos no período pré-transplante, com uma média de $10,3 \pm 9,4$ transfusões.

Observamos nesta população um predomínio da infecção pelo vírus B da hepatite, como é demonstrado na figura 4.

Em muitos casos, com certeza, a contaminação pelo vírus ocorreu na fase pré-transplante. Em somente 11 casos foi constatada a positividade da sorologia no pós-transplante. Em 10 casos (os mais antigos), a sorologia só foi realizada no período pós-transplante.

Discussão

No nosso meio o transplante renal é uma terapêutica oferecida a uma pequena parte da população que dela necessita, principalmente por ordem econômica, sendo a maioria dos transplantes feitos em hospitais universitários e muito poucos em hospitais privados.¹

Em consequência da alta prevalência da contaminação dos pacientes em hemodiálise na fase pré-transplante pelo vírus da hepatite B e, nos últimos anos, a constatação de maior prevalência dos contaminados pelo vírus C, na maioria dos centros do Brasil estes tipos de receptores, principalmente aqueles contaminados pelo vírus B, não são aceitos para transplante, falecendo durante o tratamento dialítico.¹

Na tentativa de avaliarmos a real importância da hepatopatia viral B ou C como causa de óbito em receptores de transplante renal, analisamos aqueles

L. E. Ianhez et al - Hepatopatia como causa de óbito pós-transplante renal

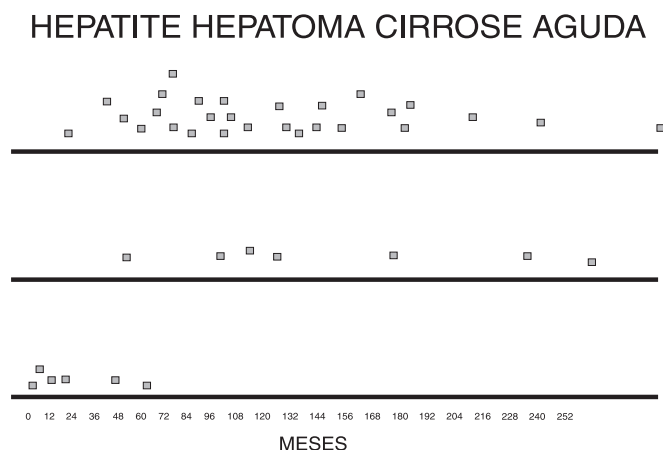


Figura 3. Tempo pós-transplante que ocorreu o óbito nos 3 diferentes tipos de Hepatopatia.

óbitos ocorridos no pós-transplante diretamente relacionados a hepatopatias: cirrose hepática, hepatoma e hepatite aguda. Como havíamos demonstrado em trabalhos anteriores, no nosso meio a principal causa de óbito foi a infecção, seguida por causas cardiovasculares, estando as causas hepáticas em 4º lugar.^{1,2,3}

No presente trabalho, mostramos que somente 6,9% dos óbitos foram conseqüentes à hepatopatia. Tais números estão de acordo com os dados da literatura e variam nos diferentes países e no tempo de seguimento que a análise é feita, sendo estes números 3,3%, 4,9%, 6,3%, 9,7%, 10,0% e 13%.^{4,5,6,7,8,9}

Quanto ao tipo de doença hepática que levou ao óbito, houve predomínio absoluto da cirrose hepática (68,3%), seguida de hepatoma (17,1%) e, por último, de hepatite aguda (14,6%).

A idade parece constituir um fator importante na distribuição demográfica dos óbitos decorrentes das hepatopatias. Embora 15% dos nossos transplantes sejam realizados em crianças, nenhum óbito por doença hepática foi observado em paciente com idade inferior a 20 anos. Este fato decorre, provavelmente, da pequena contaminação das crianças, devido ao curto período de diálise e à maior frequência da indicação da diálise peritoneal ambulatorial nesta faixa etária.

O sexo é outro fator que interfere na distribuição de óbitos por doença hepática, já que verificamos uma menor mortalidade por hepatopatia entre as mulheres, embora estas representem cerca de 40% dos nossos pacientes submetidos a transplante. Tal fato também é observado na literatura, sendo possivelmente influenciado por fatores hormonais.¹⁰

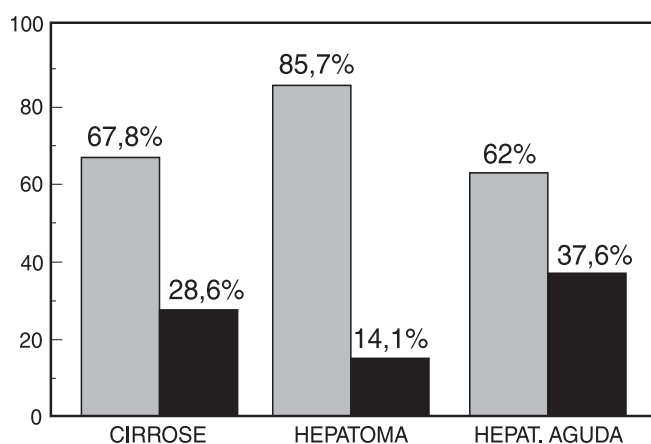


Figura 4. Prevalência de sorologia positiva para vírus B (□) e para vírus C (■) nos casos de óbito por Hepatopatia.

A rigorosa avaliação dos doadores, com o afastamento daqueles que apresentam sorologia positiva para vírus B ou vírus C, justifica a observada não influência do doador nesta análise.

O tempo para o óbito pós-transplante foi longo nos casos de óbito por hepatoma ou cirrose hepática, sendo que 37% ocorreram após o 10º ano de transplante. Contudo, se compararmos a evolução da hepatopatia em pacientes com transplante renal com aquela que acomete a população geral, não imunossuprimida, verificamos que o tempo entre o diagnóstico e o óbito por hepatite crônica é menor.^{11,12} O tempo entre a transfusão, com a contaminação pelo vírus C, e o diagnóstico de cirrose hepática foi de 24±12,5 anos e de hepatoma 26,8±12,4 anos.¹² Nos casos de contaminação pelo vírus B, tal tempo também é maior nos pacientes não imunossuprimidos.¹³

Verificamos que a hepatopatia pelo vírus B foi mais grave, como também constatado em outros países,^{3,7,14,15} embora a prevalência do vírus C seja superior. Numa análise feita entre 1990 e 1991, em 32 pacientes ao acaso, na fase pré transplante, 17 (53%) tinham sorologia positiva para vírus C e 7 (22%) eram HBsAg positivo, 4 pacientes (12,5%) eram HCV e HBsAg positivos e somente 7 (22%) tinham sorologia negativa.¹⁶

Na análise de 100 pacientes transplantados em 1992 e 1993 na nossa Unidade, a sorologia para hepatite C foi positiva em 40%.

A maior gravidade da hepatopatia viral nestes pacientes pode estar relacionada à deficiência imunológica da uremia, época em que a maioria dos casos adquiriram o vírus, e à medicação imunos-

supressora que receberam no pós-transplante.

Dentre a medicação imunossupressiva é a azatioprina aquela que pode causar lesão hepática.^{17,18} Dados da literatura mostraram que pacientes HBsAg positivos portadores de hepatopatia e que recebiam ciclosporina-A, e não azatioprina, tinham sobrevida semelhante aos pacientes sem hepatopatia.⁶

Na nossa experiência, pacientes que desenvolveram a hepatopatia recebendo azatioprina, tiveram normalização ou queda dos níveis de transaminases, gamaglutamil transferase e das bilirrubinas, quando se substituiu a azatioprina por doses pequenas de ciclosporina.¹⁹

Não se deve esquecer que no paciente com transplante renal existem outros fatores conhecidamente hepatotóxicos que podem ter também influência na evolução da doença hepática, como a ingestão de álcool e o uso de outras drogas hepatotóxicas, tais como aquelas usadas para tratamento da tuberculose e anti-convulsivantes.¹⁹

Diante destes resultados, podemos afirmar que pacientes portadores de sorologia positiva para vírus B ou vírus C, desde que não apresentem hepatopatia grave com hipertensão portal e cirrose, podem ser submetidos a transplante com certa segurança. Nos dias atuais, além dos avanços na sorologia, do melhor conhecimento da histopatologia do tecido hepático, as novas técnicas de biologia molecular começam a definir com maior clareza os pacientes que podem se beneficiar de terapia anti-viral no período pré-transplante.^{15,20}

Summary

Hepatopathy-specific mortality (cirrhosis, hepatoma, hepatitis) in a cohort of 1511 patients submitted to 1670 renal transplantations, between January 1965 to December 1990 were evaluated. Minimal follow-up was 4 years. A total of 593 (39.17%) deaths occurred during period of observation; 41 of those deaths (6.9%) due to hepatopathy: 28 cases - cirrhosis, 7 cases - hepatoma, and 6 cases - acute hepatitis. Males represented 60% of the entire population. From 41 deaths, 38 occurred in males. Median time to death post transplant was 115.05±60.6 months for patients with cirrhosis and 103 (15-255) months for those with hepatoma. 37.1% mortality occurred upon 10 years transplantation and only 17% mortality during the first 5 years upon surgery.

Serology of cases with cirrhosis showed that 19 cases (67.8%) were HBsAg positives and 8 (28.6%)

HCV positives. From 7 deaths due to hepatoma, 6 were HBsAg positives.

Referências

1. Ianhez LE. Transplante renal em países em desenvolvimento in transplante de órgãos. Neumman J, Abud Garcia WD eds. No prelo
2. Sabbaga E. 1000 Transplantes renais; vinte anos de experiência. Tese de Livre Docência - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1987
3. Ianhez LE, Paula FJ, Campagnari JC, Nahas WC, Saldanha LB, Arap S, Sabbaga E. Análise de Sobrevida de 487 pacientes com transplantes renais. Rev Hosp Clín Fac Med São Paulo. 1992; 47: 180-184
4. Roy DM, Thomas PP, Dakshissomurthy KV, Shastri JCM. Long-term survival in living-related donor renal allograft recipients with Hepatitis B infection. Transplantation. 1994; 58: 118-119
5. Mani MK, Bhroshoron S, Prokash KC. The effect of hepatitis B in a dialysis transplant program. Transplantation. 1993; 55: 1188-1190
6. Hiesse C, Buffet C, Neyrat N, Rieu P, Charpentier B, Etienne JP, Fries D. Impact of HBs antigenemia on long term patient survival and causes of death after renal transplantation. Clin Transplant. 1992; 46: 461-467
7. Serger DPS, Conture RA, Lazarovits AI, Jurdal SL. Long-term patient and renal allograft survival in HBsAg infection. A recent updat. Transplant Proc. 1989; 21: 3358-3359
8. Rao KV, Andersen RC. Long-term results and complication in renal transplant recipients. Transplantation. 1988; 45: 45-52
9. Lee HM, Kenjon MM, Picon G. Long-term survival of kidney transplantation: mortality, rehabilitation and immunologic reactivities Transplant Proc. 1987; 19: 2120-2122
10. Mendes TF, Pettillo AM, Mexas PPF. Hepatite crônica in recentes avanços em hepatites. Mendes FF, Petello AM eds. São Paulo, Finfo Editorial Bik, 1993; 131-158
11. Castells L, Vargas V, Gonzales A, Esteban J, Esteban R, Guardia J. Long interval between HCV infection and development of hepatocellular carcinoma. Liver. 1985; 15: 159-163
12. Czaja AJ. Chronic hepatitis C virus infection - A disease in waiting ? N Engl J Med. 1992; 327: 1994-1995
13. Fattovich G, Brollo L, Guistina G. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. Gut. 1991; 32: 294-298
14. Bang BK, Yong CW, Yoon SA, Kim YS, Chong YS, Yoon YS, Koh YB. Prevalence and clinic course of hepatitis B and hepatitis C liver disease in ciclosporin - treated renal allograft recipients. Nephron. 1995; 75: 3973-3981
15. Pereira BJG. Hepatitis C infection and post - transplantation liver disease. Nephrol Dial Transplant. 1995; 10: (supl i) 58-67
16. Linhares AZ, Vianna MR, Pinto LM, Fonseca JA, Ianhez LE, Silva LC, Gayotto LCC, Sabaga E. Estudo prospectivo anatomo-clínico de alterações hepáticas em pacientes transplantados renais. 16º Congresso Brasileiro de Nefrologia Rev. 1992; 53

L. E. Ianhez et al - Hepatopatia como causa de óbito pós-transplante renal

17. Wagner LE, Olsen SL, Bustow MR, O'Connell JB, Taylor DO, Lappe DL, Renlund DG. Cyclophosphamide as an alternative to azathioprine in cardiac transplant recipients with suspected azathioprine induced hepatotoxicity. *Transplantation*. 1993; 56: 1415-1418
18. Loiseau D, Gegos F, Degott C, Carnot F, Kreis H. Cholestasis after azathioprine administration in renal transplant recipients: report of 7 cases. *Clin Transplant*. 1987; 1: 88-94
19. David Neto E, Ianhez LE, Fonseca JA. Imunossupressão a longo prazo em transplante renais. In Cruz J e cols. eds. *Atualidades em Nefrologia*. São Paulo, Sarvier, 1992, 122-132
20. Ferraz MLCG, Lores EPA, Adams RS, Oliveira PMC, Silva AEB, Guimarães RX. Tratamento das hepatites virais crônicas. *Rev Ass Med Brasil*. 1993; 39: 107-114

Artigo recebido em 1º de março de 1996 e aceito para publicação em 15 de outubro de 1996
