

Evolução de pacientes submetidos a transplante hepático por hepatites virais

Evolution of patients undergoing liver transplantation due to viral hepatitis

Roberta Maia Castro Romanelli¹, Luciana Costa Faria², Raquel Juliane Guimarães Cortes Monteiro³, Rafael Viana Pessoa Nunes⁴, Caroline Naback Duclou⁵, Agnaldo Soares Lima⁶, Wanessa Trindade Clemente⁷

DOI: 10.5935/2238-3182.20150068

RESUMO

Objetivos: descrever a evolução dos pacientes com diagnóstico de hepatite viral B ou C submetidos a transplante de fígado em serviço de referência. **Métodos:** trata-se de estudo transversal realizado no Serviço de Transplante de Órgãos do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, de 2005 a 2007. Os dados foram coletados em prontuários médicos e bancos de dados do serviço. **Resultados:** de 173 pacientes submetidos a transplante de fígado, 61 apresentavam hepatite C, nove tinham hepatite B e um evoluiu com hepatite A fulminante. Entre os pacientes com hepatite C, 31 receberam tratamento antes do transplante (sete com resposta virológica sustentada). Apenas dois pacientes com hepatite B foram tratados previamente. Após transplante hepático, a recidiva da hepatite ocorreu em 21 pacientes com hepatite C e nenhum com hepatite B. O tratamento medicamentoso após transplante hepático foi realizado em 13 de 21 dos pacientes com recidiva de hepatite C. **Discussão:** após transplante hepático em casos de cirrose pelo vírus da hepatite C, a recorrência da infecção é comum e indica necessidade de tratamento efetivo. A sobrevida pós-transplante em pacientes infectados pelo vírus da hepatite B depende da prevenção com uso da profilaxia combinada. **Conclusão:** as hepatites virais respondem por importante proporção das indicações de transplante de fígado. A recidiva da hepatite C persiste como o principal problema nos pacientes transplantados por hepatites virais. A profilaxia da recidiva da hepatite B pós-transplante é mandatória com imunoglobulina e análogos de nucleosídeos. **Palavras-chave:** Hepatite Viral Humana; Hepatite B; Hepatite C; Transplante de Fígado.

ABSTRACT

Objectives: to describe the evolution of patients with a diagnosis of viral hepatitis B or C undergoing liver transplantation at a reference hospital. **Methods:** this was a cross-sectional study conducted in the Organ Transplantation Service of the Alfa Institute of Gastroenterology, General Hospital, Federal University of Minas Gerais, from 2005 to 2007. Data were collected from medical records and service databases. **Results:** out of 173 patients undergoing liver transplantation, 61 had hepatitis C, nine had hepatitis B, and one developed fulminant hepatitis A. Among patients with hepatitis C, 31 were treated before the transplantation (seven with sustained virological response). Only two patients with hepatitis B were pretreated. After liver transplantation, the recurrence of hepatitis occurred in 21 patients with hepatitis C, and in none with hepatitis B. The drug treatment after liver transplant was performed in 13 out of 21 patients with recurrent hepatitis C. **Discussion:** in cases of cirrhosis caused by the hepatitis C virus, recurrence of infection is common after liver transplantation and indicates the need for an effective treatment. Post-transplant survival in patients infected with hepatitis B virus depends on prevention using combined prophylaxis. **Conclusion:** viral hepatitis accounts for a significant proportion of indications for a liver transplant.

- ¹ Médica. Pós-doutora. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG e da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS. Belo Horizonte, MG – Brasil.
² Médica. Doutora. Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.
³ Médica. Programa Saúde da Família – PSF da Prefeitura de Nova Lima; Médica Legista da Polícia Civil de Minas Gerais. Nova Lima, MG – Brasil.
⁴ Médico. Clínica Médica no Hospital Evangélico. Belo Horizonte, MG – Brasil.
⁵ Acadêmica do Curso de Medicina da UNIFENAS. Bolsista de Iniciação Científica. Belo Horizonte, MG – Brasil.
⁶ Médico. Doutor. Professor titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.
⁷ Médica. Pós-doutora. Professora Adjunta do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 21/02/2014
Aprovado em: 22/08/2015

Instituição:
Hospital das Clínicas da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Caroline Naback Duclou
E-mail: carolduclou@hotmail.com

Recurrence of hepatitis C persists as a major problem in transplanted patients due to viral hepatitis. Prophylaxis of hepatitis B post-transplant recurrence is mandatory with immunoglobulin and nucleoside analogs.

Key words: *Hepatitis, Viral, Human; Hepatitis B; Hepatitis C; Liver Transplantation.*

INTRODUÇÃO

As doenças hepáticas crônicas são responsáveis por 1,4 milhão de mortes anuais em todo o mundo, incluindo 796.000 devido à cirrose e 616.000 ao câncer hepático primário.¹

As hepatites virais representam grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo. A Organização Mundial da Saúde estima que existam mais de 240 milhões de portadores crônicos da hepatite B e 150 milhões da hepatite C, sendo cerca de dois e três milhões, respectivamente, no Brasil.¹⁻³

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) acomete cerca de 2 bilhões de pessoas que já tiveram contato com o vírus em todo o mundo, com a estimativa de associar-se a 600.000 mortes por ano.^{4,1} Sua evolução crônica ocorre em aproximadamente 5 a 10% dos adultos infectados e em 90% das infecções ocorridas em menores de cinco anos de idade. A particularidade especial da infecção crônica pelo VHB é a possibilidade de evoluir para câncer hepático, independentemente da ocorrência de cirrose, fato considerado pré-requisito para o surgimento de carcinoma hepatocelular nas demais infecções virais crônicas, como a hepatite C.²

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), por seu lado, afeta cerca de 2% da população mundial. É considerada a maior causa de hepatopatias e de morbimortalidade entre as afecções crônicas do fígado. A evolução para infecção crônica ocorre em 70 a 85% dos casos, sendo que um quarto a um terço desses casos pode evoluir para formas histológicas graves ou cirrose, após 20 anos, se não houver intervenção terapêutica. Pelo menos 20% das mortes por doenças hepáticas crônicas são atribuídas à infecção pelo VHC, alcançando mais de 280.000 mortes anuais.⁵⁻⁷

Assim, as infecções pelo VHC ou VHB resultam na necessidade de maior número de transplantes de fígado, já que as formas crônicas possuem elevado risco de progressão para cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular.³

Atualmente, o transplante hepático representa a terapia mais efetiva para pacientes em estágio final de

doenças hepáticas crônicas. No entanto, o número de pacientes em lista de espera para transplante de fígado tem aumentado consideravelmente na última década.⁸

No Brasil, o número de candidatos ao transplante hepático em lista de espera era de 5.847 em 2012 e nesse mesmo ano 1.595 transplantes de fígado foram realizados no país, com 1.478 utilizando enxertos de doadores cadavéricos. A média de tempo em lista de espera no Brasil em 2012 foi de 19 meses e a taxa de mortalidade em lista de espera de cerca de 30%.⁹ De 2005 até o início de 2008, o número médio em lista de espera para o transplante de fígado foi de 6.775 pacientes por ano. No entanto, o número de doadores efetivos em 2007 foi de 1.150, apesar da existência de 5.494 doadores em potencial, totalizando 1.025 transplantes realizados no mesmo ano.⁹

Devido ao alto número de pacientes portadores de doenças hepáticas crônicas que evoluem para falência desse órgão e consequente aumento da demanda de doadores de fígado, este artigo objetiva descrever a população submetida a transplante de fígado com diagnóstico de hepatite viral B ou C em serviço de referência.

MÉTODOS

Trata-se de estudo descritivo, transversal, realizado no Serviço de Transplante de Órgãos do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2007.

Foram coletadas as informações de todos os pacientes submetidos ao transplante hepático no período do estudo e com diagnóstico de hepatite B ou C e seguidas até 2009. O diagnóstico de hepatite A foi definido por sorologia IgM antiVHA; da hepatite B definido pela sorologia que revelou HBsAg positivo ou PCR-DNA para vírus B positivo; e de hepatite C pela sorologia antiVHC positiva confirmada por PCR-RNA positivo para o vírus C.

Os medicamentos utilizados e a evolução da carga viral foram avaliados após tratamento e boa resposta terapêutica foi considerada quando houve resposta virológica sustentada.

Os dados foram coletados retrospectivamente por meio de informações dos prontuários médicos e de bancos de dados do Grupo de Transplantes e da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HC/UFMG.

As variáveis analisadas foram: sexo, idade, bilirrubinas (total e direta), albumina, atividade de protrombina, RNI, creatinina, ascite, encefalopatia e classificações de *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) e de *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) do pré-transplante, além de intercorrências infecciosas do pós-transplante.

Os dados foram arquivados e analisados pelos programas estatísticos *Excel* versão 2003 e *SPSS* versão 13.0. A análise descritiva incluiu distribuição de frequência e percentual para variáveis categóricas e cálculo de média e desvio-padrão para variáveis quantitativas.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG.

RESULTADOS

De janeiro de 2005 a dezembro de 2007, 173 pacientes foram submetidos a transplante de fígado no HC-UFMG. Foram diagnosticados 61 (35,3%) pacientes com hepatite C, nove (5,2%) com hepatite B e um (0,6%) com hepatite A; 102 (58,9%) pacientes não tinham hepatite viral e os diagnósticos que indicaram o transplante encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Indicação de transplante hepático de acordo com o diagnóstico HC/ UFMG 2005-2007

Diagnóstico	Nº de pacientes	%
Hepatites virais	71	41
Cirrose criptogênica	30	17,3
Cirrose etanólica	18	10,4
Cirrose autoimune	13	7,5
Cirrose por atresia de vias biliares	6	3,5
Hepatite fulminante	5	2,9
Cirrose biliar primária	4	2,3
Colangite esclerosante primária	4	2,3
Outros	22	12,7
Total	173	100

Entre os 71 pacientes com hepatite viral, a idade média foi de 54,7 (\pm 10,2) anos, com mediana de 56 (10-74) anos. Em relação ao escore de CTP, 13 (18,3%) possuíam classificação A, 17 (24%) B e 36 (50,7%) C, enquanto o MELD apresentou média de 14,8 (\pm 6,6), com mediana de 15 (2-36).

A indicação de transplante ocorreu em 61 (85,9%), nove (12,7%) e um (1,4%) pacientes devido a hepatite C, hepatite B e hepatite A fulminante, respectivamente. Entre os 61 pacientes com hepatite C,

27 (51%) receberam tratamento medicamentoso antes do transplante, para quatro não foi possível obter informações sobre qual medicamento foi prescrito e 30 não receberam tratamento. Os dados sobre esquemas terapêuticos encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2 - Medicamentos utilizados no tratamento da hepatite C antes do transplante HC/ UFMG 2005-2007

Medicamentos	Nº de pacientes	%
Interferon associado à ribavirina	12	44
Interferon peguilado associado à ribavirina	7	26
Interferon	7	26
Interferon peguilado	1	4
Total	27	100

Para quatro pacientes não foi possível informar qual medicamento.

Entre os pacientes com diagnóstico de hepatite B, dois receberam tratamento com lamivudina antes do transplante e sete não receberam tratamento.

Dos 31 pacientes com hepatite C que receberam tratamento, sete (23%) tiveram resposta virológica sustentada e 24 (77,4%) não apresentaram resposta. Em relação aos pacientes com hepatite B, dos dois que receberam tratamento, um teve boa resposta terapêutica (Figura 1). O tempo médio de tratamento foi de 7,2 (\pm 6,3) meses.

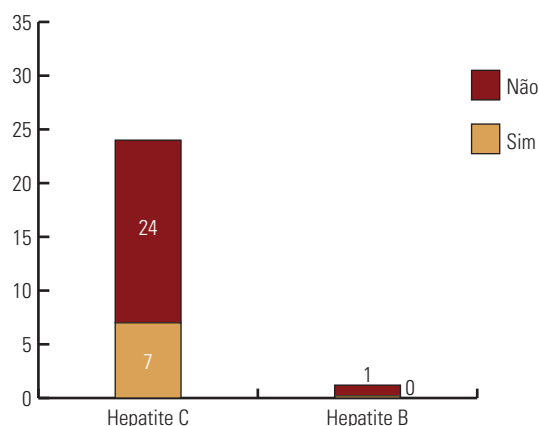


Figura 1 - Número de casos de hepatites B e C quanto à resposta ao tratamento, HC/ UFMG 2005-2007.

A recidiva após o tratamento foi anotada em quatro pacientes, dos quais três tinham hepatite C e um, hepatite B (Figura 2).

Entre os 18 que não responderam ao tratamento inicial e os que apresentaram recidiva, realizou-se novo tratamento medicamentoso. Para 10 pacientes com hepatite C a principal associação foi interferon peguilado e ribavirina (Tabela 3); e dos pacientes com hepatite

pelo VHB, dois receberam o novo tratamento, adefovir em um e adefovir associado à lamivudina em outro.

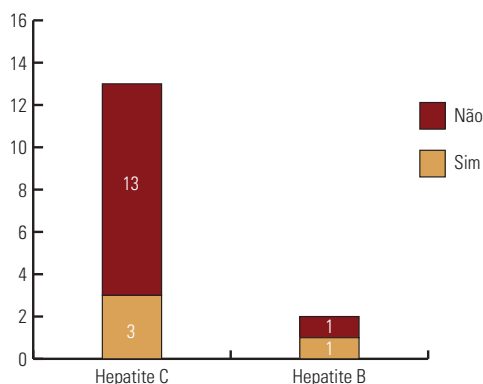


Figura 2 - Número de casos de hepatites B e C quanto à recidiva após o tratamento, HC/ UFMG 2005-2007.

Tabela 3 - Medicamentos utilizados no retratamento da hepatite C antes do transplante hepático no HC/ UFMG 2005-2007

Medicamentos	Nº de pacientes	%
Interferon peguilado associado à ribavirina	5	50
Interferon associado à ribavirina	2	20
Interferon peguilado associado à ribavirina e amantadina	1	10
Interferon peguilado	1	10
Interferon	1	10
Total	10	100

Após o transplante hepático, a recidiva viral foi novamente avaliada nos 33 pacientes previamente tratados e definida em 21 pacientes com hepatite C e em nenhum com hepatite B (Figura 3). A profilaxia com imunoglobulina foi realizada para todos os pacientes com hepatite B após o transplante.

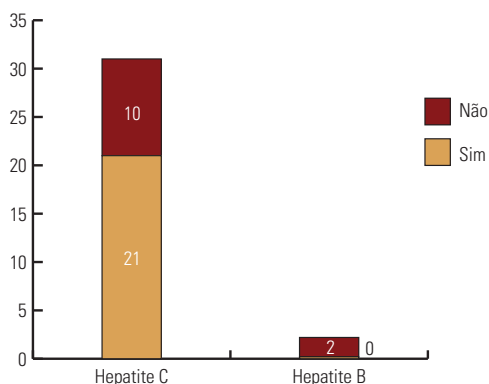


Figura 3 - Número de casos de hepatites B e C quanto à recidiva após o transplante hepático, HC/ UFMG 2005-2007.

O tratamento medicamentoso da recidiva viral após o transplante hepático foi realizado em 13 (61,9%) de 21 dos pacientes cuja hepatite C recidivou, utilizando-se interferon peguilado associado à ribavirina na maioria (54%). A Tabela 4 apresenta todos os esquemas terapêuticos utilizados.

Tabela 4 - Medicamentos utilizados no tratamento da recidiva viral da hepatite C após o transplante hepático no HC/UFMG 2005-2007

Medicamentos	Nº de pacientes	%
Interferon peguilado associado à ribavirina	7	64
Interferon associado à ribavirina	2	18
Interferon associado à ribavirina e amantadina	1	9
Interferon	1	9
Total	11	100

Para dois pacientes não foi possível informar qual medicamento.

DISCUSSÃO

De acordo com ABTO a indicação mais frequente para transplante hepático é a cirrose, a qual possui como principais causas o uso crônico do álcool e os vírus das hepatites.¹⁰ Esses dados também foram semelhantes aos dos registros europeus de transplante hepático, que mostrou 50% das indicações de transplante por cirrose. Desses, 16% relacionavam-se à infecção pelo VHC e 18% ao abuso de álcool.¹¹ Apesar dos vírus das hepatites estarem relacionados às principais indicações de transplante, existe elevado grau de variação geográfica em sua distribuição, sendo o VHC o agente etiológico mais importante na Europa Ocidental, América do Norte e Egito, enquanto na África do Sul, América Latina, Ásia Central e Taiwan é o VHB.¹² Esses dados corroboram a importância de se conhecer melhor a população submetida a transplante hepático com hepatites B e C.

No presente estudo, a principal indicação de transplante hepático foram as hepatites virais (41%), sendo que 85,9% eram pelo VHC.

O tratamento com interferon peguilado e ribavirina, mais recentemente associados aos inibidores de protease, constitui a terapia de escolha para pacientes com hepatite C, embora a resposta seja menor nos pacientes com cirrose e o tratamento esteja contraindicado diante de evidências de cirrose hepática descompensada, devido ao seu elevado risco. Neste estudo os principais esquemas terapêuticos utilizados para tratamento de hepatite C foram interferon

associado à ribavirina (39%), interferon peguilado associado à ribavirina (23%) e monoterapia com interferon (23%). A terapêutica foi baseada no protocolo de tratamento de hepatites virais do Ministério da Saúde do Brasil.^{2,13}

Após o transplante hepático para a cirrose hepática relacionada ao VHC, a recorrência da infecção pelo VHC ocorre em virtualmente todos os pacientes, com aumento de 10 a 20 vezes nos níveis de viremia. A hepatite no enxerto ocorre na maioria dos casos acompanhados por pelo menos cinco anos.¹⁴⁻¹⁸ A progressão dessa hepatite é acelerada nos transplantados em relação aos imunocompetentes, isto é, observa-se que 6 a 23% evoluem para cirrose dentro de três a quatro anos após o transplante,¹⁴⁻²¹ com probabilidade cumulativa de evolução para cirrose em até 30% em cinco anos de seguimento pós-transplante.²² A progressão da fibrose e da doença hepática relacionada ao VHC após o transplante hepático é significativamente mais rápida do que a observada em pacientes imunocompetentes.¹⁶ O desenvolvimento de cirrose está associado à sobrevida reduzida do enxerto e do paciente. Essas diferenças na progressão da hepatite C entre receptores de transplante hepático imunossuprimidos e imunocompetentes estão presentes não apenas antes do desenvolvimento da cirrose hepática, mas também após a cirrose estabelecida, com elevado risco de descompensação clínica. Atualmente, na maioria dos centros de transplante hepático do mundo realizam-se biópsias hepáticas protocolares em intervalos regulares após o transplante hepático e, uma vez detectadas alterações de hepatite crônica diante de fibrose, realiza-se o tratamento com antivirais. O tratamento é feito com interferon peguilado e ribavirina e, mais recentemente, a associação dessas drogas com os inibidores de protease (boceprevir, telaprevir) tem possibilitado melhores resultados quanto à resposta virológica sustentada.²¹⁻²³

A infecção pelo VHB é importante causa de hepatite crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular em todo o mundo. A sobrevida a longo prazo pós-transplante de fígado em pacientes infectados pelo VHB depende da prevenção da reinfecção do enxerto pelo vírus. Na ausência de medidas profiláticas, o risco de reinfecção do enxerto pode chegar a 80% e a infecção do enxerto pode levar a disfunção, necessidade de retransplante e óbito.^{24,25} Ao longo dos últimos anos, muito se avançou no tratamento da hepatite B e na prevenção de sua recorrência após o transplante hepático. Inicialmente, o uso prolongado da globulina

hiperimune anti-HBs (HBIG) após o transplante permitiu a redução das taxas globais de recorrência da infecção viral B a 20%-36%.²⁶⁻²⁸ Entretanto, as taxas de reinfecção permaneceram elevadas nos pacientes de alto risco, ou seja, aqueles com cirrose viral B com carga viral elevada pré-transplante.^{26,29,30} A disponibilidade de agentes antivirais eficazes como a lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir e tenofovir e o uso da profilaxia combinada desses agentes com a HBIG proporcionou significativa melhora dos resultados, mesmo nos grupos de alto risco, com redução das taxas de reinfecção a aproximadamente 10%.^{29,31-35}

CONCLUSÃO

As hepatites virais respondem por importante proporção das indicações de transplante de fígado em nosso meio (41%) e, entre esses, a maioria tem diagnóstico de cirrose hepática viral C. A recidiva da hepatite C persiste como o principal problema nos pacientes transplantados por hepatites virais. O tratamento com interferon peguilado associado à ribavirina e, mais recentemente, aos inibidores de protease constitui a opção terapêutica atualmente disponível. A profilaxia da recidiva da hepatite B pós-transplante é mandatória e é altamente efetiva quando utilizada a associação de HBIG e análogos de núcleos(t)ídeos, proporcionando excelentes resultados.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization-WHO. World Health Report. Statistical Annex. [Citado em 2003 Dez 01]. Disponível em: www.who.int/entity/whr/2002/en/whr2002_annex2.pdf
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas Públicas. Hepatites virais: o Brasil está atento. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas Públicas. Programa Nacional para a Prevenção das hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
4. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet*. 2003; 362(9401):2089-94.
5. World Health Report. Epidemic and Pandemic Alert and Response (EPR). [Citado em 2013 nov 07]. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/en/>
6. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001; 345(1):41-52.
7. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis B. *Lancet*. 2003; 362(9401):2095-100.

8. United Network for Organ Sharing-UNOS. Annual Report of the US Scientific Registry for Organ Transplantation and the Organ Procurement and Transplantation Network. *Transplant Data* 1990-1999. [Citado em 2013 maio 07]. Disponível em: <http://optn.transplant.hrsa.gov/>.
9. Associação Brasileira de transplante ABTO. Centros Transplantadores Cadastrados Ativos. [Citado em 2013 jan 13]. Disponível em <http://www.abto.org.br>.
10. Sankarankutty AK, Oliveira GR, Pacheco E, Ramalho FS, Sasso KD, Tolentino E, et al. Liver transplantation: indication and survival. *Acta Cir Bras*. 2002; 17(1):83-90.
11. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of Liver Transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transp*. 2003; 12(9):1231-43.
12. Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras*. 2011; 57(1):107-12.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. Brasília: Ministério da saúde; 2011.
14. Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Berenguer Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol*. 2001; 35(5):666-78.
15. Féray C, Caccamo L, Alexander GJ, Ducot B, Gugenheim J, Loinaz C, et al. European Collaborative Study on factors influencing the outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology*. 1999; 117(3):619-25.
16. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayón M, Córdoba J, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol*. 2000; 32(4):673-84.
17. Testa G, Crippin JS, Netto GJ, Goldstein RM, Jennings LW, Brkic BS, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transplant*. 2000; 6(5):553-61.
18. Sánchez-Fueyo A, Restrepo JC, Quintó L, Bruguera M, Grande L, Sánchez-Tapias JM, et al. Impact of the recurrence of hepatitis C infection after liver transplantation on the long term viability of the graft. *Transplantation*. 2002; 73(1):56-63.
19. Féray C, Gigou M, Samuel D, Paradis V, Wilber J, David MF, et al. The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology*. 1994; 20(5):1137-43.
20. Johnson MW, Washburn WK, Freeman RB, FitzMaurice SE, Dienstag J, Basgoz N, et al. Hepatitis C viral infection in liver transplantation. *Arch Surg*. 1996; 131(3):284-91.
21. Prieto M, Berenguer M, Ráyon JG, Córdoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relation with rejection episodes. *Hepatology*. 1999; 29(1):250-6.
22. Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transplant*. 2008; 14(2):36-44.
23. Guillouche P, Féray C. Systematic review: anti-viral therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(2):163-74.
24. Todo S, Demetris AJ, Van TD, Teperman L, Fung JJ, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus related liver disease. *Hepatology*. 1991; 13(4):619-26.
25. O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, Daniels HM, Donaldson PT, Tan KC, et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol*. 1992; 14(1):104-11.
26. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in european patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med*. 1993; 329(25):1842-7.
27. Terrault NA, Zhou S, Combs C, Hahn JA, Lake JR, Roberts JP, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing Schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology*. 1996; 24(6):1327-33.
28. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology*. 2000; 32(6):1189-95.
29. Roche B, Feray C, Gigou M. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation: a concise review. *Hepatology*. 2000; 32(1):1189-95.
30. Samuel D. Liver transplantation and hepatitis B virus infection: the situation seems to be under control, but the virus is still there. *J Hepatol*. 2001; 34(1):943-5.
31. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology*. 1998; 28(2):585-9.
32. Han SH, Ofman J, Holt C, Kunder G, Chen P, Dawson S, et al. An efficacy and cost-effectiveness analysis of combination hepatitis B immune globulin and lamivudine to prevent recurrent hepatitis B after orthotopic liver transplantation compared with hepatitis B immune globulin monotherapy. *Liver Transpl*. 2005; 11(6):716-32.
33. Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, Smedile A, Franchello A, Ciancio A, et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol*. 2001; 34(6):903-10.
34. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl*. 2005; 11(7):716-32.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.