

HEPATITE CRÔNICA C NO PACIENTE RENAL CRÔNICO

Renata de Mello Perez

*Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Médica do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)*

Maria Lucia Gomes Ferraz

Professora Adjunta da Disciplina de Gastroenterologia da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP)

RESUMO

A hepatite C tem impacto na sobrevida de renais crônicos e transplantados renais e, sempre que possível, deve ser tratada antes da realização do TxR. Pacientes com replicação viral devem ser submetidos à biópsia hepática e, se preencherem critérios de indicação de tratamento, devem ser tratados com interferon em monoterapia (3MU, 3x/sem, por 12 meses). Pacientes sem evidências de replicação viral (HCV-RNA negativo) não têm indicação de biópsia hepática e podem ser liberados para TxR. Idealmente, pacientes com anti-HCV positivo e HCV-RNA negativo devem ser submetidos a pelo menos mais uma determinação do HCV-RNA, para afastar viremia intermitente e melhor caracterizar ausência de replicação. O tratamento também está indicado em pacientes com hepatite aguda C. Embora apresente pouca expressão clínica e níveis pouco elevados de ALT em portadores de IRC, a hepatite aguda C é importante pela sua alta taxa de cronificação. O diagnóstico é feito pela elevação dos níveis de ALT seguida pelo surgimento do anticorpo anti-HCV, associado à presença de viremia. Não é necessária a realização de biópsia hepática para confirmação deste diagnóstico, quando a soroconversão puder ser documentada. O tratamento se baseia no uso de IFN em monoterapia, por 6 a 12 meses.

PALAVRAS-CHAVE: hepatite C, hemodiálise, transplante renal

INTRODUÇÃO

Embora a taxa de infecção pelo vírus da hepatite C em renais crônicos esteja apresentando redução progressiva nos últimos anos, esta infecção ainda é importante causa de morbi-mortalidade nesse grupo de pacientes, já que a hepatite C representa a principal causa de doença hepática entre portadores de insuficiência renal crônica (IRC) em diálise. No Brasil, segundo último censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (2004-2005), a prevalência de anti-HCV positivo entre pacientes em diálise é de 11%.

HEPATITE AGUDA C EM PORTADORES DE IRC

Apesar da queda na incidência de infecção pelo vírus da hepatite C entre renais crônicos, ainda são descritos novos casos de hepatite aguda C nesses pacientes, principalmente nos submetidos à hemodiálise, que têm maior exposição parenteral. É fundamental identificar estes casos precocemente, para maior segurança dos demais pacientes que compartilham o mesmo equipamento de diálise e para benefício do próprio paciente, que pode se favorecer de um tratamento precoce que reduza o risco de cronificação da infecção.

Em portadores de IRC, a infecção aguda pelo vírus da hepatite C habitualmente é assintomática e anictérica. Embora não atinja

níveis tão elevados quanto em não-urêmicos, a hepatite aguda C geralmente é identificada pela elevação dos níveis de ALT seguida pelo surgimento do anticorpo anti-HCV. Nesta fase, a presença de viremia pode ser comprovada pela pesquisa do HCV-RNA. Não é necessária a realização de biópsia hepática para confirmação deste diagnóstico, quando a soroconversão puder ser documentada. Sua indicação fica restrita aos casos em que houver dúvidas quanto ao tempo de infecção.

Embora apresente pouca expressão clínica, a hepatite aguda C é importante pela sua alta taxa de cronificação, geralmente superior a 90% (14). Portanto, não se deve adotar uma conduta expectante, considerando a possibilidade de resolução espontânea da infecção. A hepatite aguda C deve ser tratada tão logo seja diagnosticada, com o objetivo de reduzir o risco de cronificação.

HEPATITE CRÔNICA C EM PORTADORES DE IRC

Em pacientes com IRC, a hepatite C pode ter particularidades que devem ser consideradas na interpretação dos resultados dos exames normalmente solicitados para investigação de hepatite viral. Os níveis de ALT são geralmente mais baixos em pacientes com IRC (19), porém ainda não foi identificado o mecanismo fisiopatogênico responsável por este achado. Esta redução dos níveis de ALT foi observada em toda a população de renais crônicos, independentemente da existência ou não de infecção pelos vírus hepatotrópicos (9,10,19). Em pacientes com infecção pelos vírus das hepatites, esta redução dos níveis basais de ALT pode mascarar a elevação de ALT induzida pela lesão hepática viral. Assim, a maioria dos pacientes com hepatite crônica apresenta ALT persistentemente normal. Por isso, propõe-se que, nesses pacientes, seja adotada uma faixa diferenciada de valores de ALT, com limites de normalidade mais baixos. Em nossa população, dois estudos envolvendo pacientes renais crônicos em hemodiálise

identificaram o valor de 0,6 xLSN como sendo o melhor limite de corte para detecção de pacientes com infecção pelos vírus das hepatites B e/ou C (5,8).

O anti-HCV tem se mostrado um bom teste para rastreamento da hepatite crônica C em portadores de IRC. Embora tenham sido observados diversos casos de falso-negativo com kits de primeira e segunda gerações, com a utilização de testes anti-HCV de terceira geração, que têm maior sensibilidade, isto se tornou uma ocorrência muito incomum (2).

A principal dificuldade no diagnóstico da infecção ativa pelo HCV em portadores de IRC é a viremia intermitente, descrita em 33 a 68% dos pacientes anti-HCV positivos (4,7). Assim, resultados negativos do HCV-RNA em determinações isoladas não devem ser interpretados como ausência de replicação viral. Para melhor definição do comportamento da viremia, nessa população, é necessário realizar determinações seriadas do HCV-RNA. O método de amplificação mediada por transcrição (Transcription-Mediated Amplification - TMA) apresenta um limite de detecção de HCV-RNA inferior aos demais métodos atualmente disponíveis e já foi demonstrado que, com a utilização desta técnica, pode-se identificar a presença de viremia em portadores de IRC com HCV-RNA indetectável por PCR (12). Entretanto, novos estudos são necessários para se estabelecer o papel do TMA no algoritmo diagnóstico de hepatite C em portadores de IRC.

A biópsia hepática deve ser indicada em todo paciente com evidências de replicação viral (HCV-RNA positivo), independentemente do comportamento da ALT, que não é bom parâmetro de lesão necro-inflamatória hepática em pacientes com IRC.

O estudo histológico é fundamental para avaliação do grau de atividade inflamatória (portal, periportal e lobular) e do grau de fibrose (estadiamento), que são informações essenciais para a definição da conduta, uma vez que só têm indicação de tratamento os pacientes que apresentam evidência de

atividade necro-inflamatória periportal e/ou fibrose septal. Além disso, a biópsia hepática ainda permite a identificação da co-existência de outras possíveis causas de elevação de ALT, tais como esteatose, hepatotoxicidade por drogas, doença hepática alcoólica e siderose, esta última frequentemente encontrada em renais crônicos politransfundidos ou em uso de reposição parenteral de ferro.

Os pacientes com IRC têm maior risco de complicações no procedimento de biópsia hepática, motivo pelo qual se recomenda que as biópsias sejam guiadas por ultra-sonografia, ou, sempre que possível, realizadas por via transjugular. O principal risco é a hemorragia, pelo defeito adquirido de função plaquetária que se estabelece nos casos de uremia. Este risco se torna ainda mais elevado quando

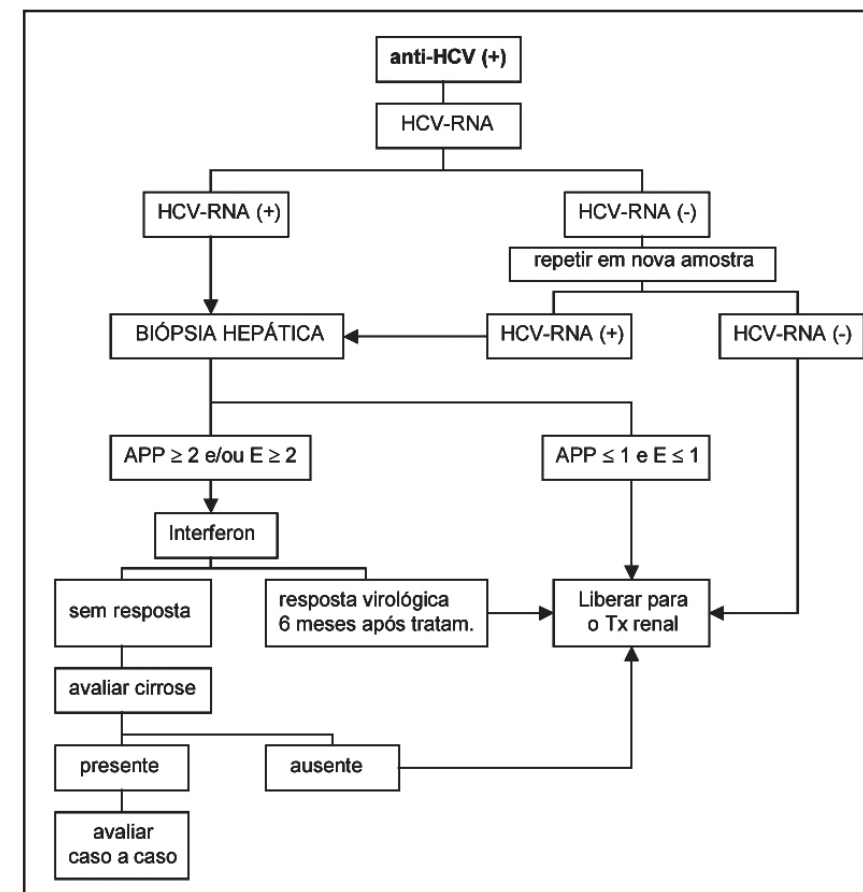
existe associação com hiperesplenismo ou distúrbios de coagulação relacionados à doença hepática. Para minimizar o risco de hemorragia pós-biópsia hepática, recomenda-se cuidadosa avaliação e correção da hemostasia antes do procedimento. Além disso, deve-se suspender o uso de heparina nas sessões de hemodiálise imediatamente anterior e posterior à biópsia e, se possível, deve-se evitar a realização deste procedimento em dia de hemodiálise.

TRATAMENTO DA HEPATITE C

TRATAMENTO DA HEPATITE CRÔNICA C

A abordagem de renais crônicos com anti-HCV positivo está sumarizada na Figura 1. Têm indicação de tratamento os pacientes que apresentam evidências de replicação

Figura 1 - Abordagem de renais crônicos com anti-HCV positivo.



E=estadiamento; APP= atividade necro-inflamatória periportal (classificação SBH/SBP)

viral e padrão histológico de hepatite crônica com atividade necro-inflamatória periportal e/ou evidência de fibrose septal, independentemente do nível de aminotransferases.

É fundamental que os renais crônicos com indicação de tratamento sejam tratados antes da realização do transplante renal. Após o transplante, as opções terapêuticas se tornam muito limitadas, porque o interferon (IFN), que é a principal droga para o tratamento da hepatite C, é contra-indicado em transplantados renais. Por ser uma droga imunomoduladora, pode induzir rejeição do enxerto.

Em portadores de IRC, o esquema de tratamento padrão é com IFN em monoterapia por 12 meses, na dose de 3MU, 3 vezes por semana. A dose do IFN deve ser aplicada por via subcutânea, após cada sessão de hemodiálise, momento em que a carga viral do HCV encontra-se mais baixa (6).

A resposta dos renais crônicos ao tratamento com IFN é pelo menos tão boa quanto à observada na população geral, quando o IFN é usado em monoterapia. Duas meta-análises recentes, que avaliaram os resultados dos principais estudos de tratamento da hepatite C em portadores de IRC, demonstraram taxas de resposta virológica sustentada de 33% (16) e 37% (3). Possivelmente isto se deve ao fato dos renais crônicos em hemodiálise apresentarem cargas virais do HCV mais baixas do que não-urêmicos (6) e níveis séricos de IFN mais elevados (15).

Existem poucos dados sobre o tratamento com PEG-IFN em portadores de IRC (1,17,18). Em pacientes não-urêmicos, estudos envolvendo o PEG-IFN em monoterapia demonstraram taxa de resposta superior ao IFN convencional (13), porém, em portadores de IRC, ainda não foram divulgados estudos comparando PEG-IFN e IFN convencional quanto à eficácia e tolerância. Portanto, é fundamental aguardar os resultados dos estudos multicêntricos em andamento, antes de se recomendar o tratamento com PEG-IFN nessa população.

Em pacientes com IRC deve ser evitado o uso da ribavirina, porque esses pacientes têm menor tolerância à hemólise. Além disso, ainda não se dispõe de dados suficientes sobre a farmacocinética da ribavirina em pacientes com deficiente depuração renal ou submetidos a métodos dialíticos. Portanto, até que seja estabelecida uma dose de ribavirina que possa ser usada com segurança nesta população, renais crônicos com hepatite C devem ser tratados exclusivamente com interferon.

Os principais efeitos colaterais observados durante o tratamento são leucopenia, plaquetopenia, anemia, alterações cardiovasculares, depressão ou sintomas gerais, como emagrecimento ou astenia intensa. Os efeitos colaterais do tratamento são mais frequentes em portadores de IRC, o que possivelmente é um reflexo do maior nível sérico de IFN associado às co-morbidades que esses pacientes frequentemente apresentam. De fato, as taxas de suspensão do tratamento observadas nas meta-análises, de 17% (3) e 29% (16), são mais elevadas do que as observadas em pacientes não-urêmicos.

No controle de resposta ao tratamento, deve-se considerar que a viremia intermitente, que ocorre em significativa parcela destes pacientes, pode confundir a interpretação de uma eventual “negativação” do PCR e, portanto, a definição de resposta virológica sustentada deve se basear em diversas determinações persistentemente negativas.

TRATAMENTO DA INFECÇÃO AGUDA

Recomenda-se tratamento da infecção aguda C com IFN em monoterapia, porém ainda não existem dados suficientes com relação ao esquema ideal de tratamento para pacientes com IRC. Em pacientes não-urêmicos, o esquema de doses que demonstrou maior taxa de resposta foi o tratamento por 6 meses com doses mais elevadas: 5 MU/dia por 4 semanas e, a seguir, dose de

5 MU, três vezes por semana, por mais 20 semanas (11). Entretanto, ainda não existe informação suficiente sobre a tolerância dos portadores de IRC a este esquema de tratamento. Portanto, ao se utilizar doses mais elevadas de IFN, deve ser feita cuidadosa monitorização para detecção precoce de possíveis efeitos colaterais. E, nos pacientes que não tolerarem este esquema de doses, deve-se considerar tratamento por 12 meses com doses semelhantes às adotadas para o tratamento da hepatite crônica C.

LIBERAÇÃO PARA O TRANSPLANTE RENAL

Pacientes sem evidências de replicação viral (HCV-RNA negativo) não têm indicação de biópsia hepática e podem ser liberados para TxR. Idealmente, pacientes anti-HCV positivos com HCV-RNA negativo devem ser submetidos a pelo menos mais uma determinação do HCV-RNA para afastar viremia intermitente e melhor caracterizar ausência de replicação (Figura 1).

Pacientes com replicação viral devem ser submetidos à biópsia hepática e, se preencherem critérios de indicação de tratamento, devem ser tratados antes da realização do TxR.

Nos pacientes não-respondedores ao tratamento pré-transplante e naqueles que apresentaram resposta com recaída, a liberação para o TxR depende da gravidade da doença hepática. Em portadores de cirrose, a indicação de transplante renal tem sido feita de forma individualizada, de modo a considerar as particularidades de cada caso, tais como idade, tolerância do paciente à diálise, tipo de doador e gravidade da doença hepática. Em renais crônicos com doença hepática descompensada deve ser indicado o transplante combinado fígado-rim. O transplante hepático também representa uma opção para os pacientes já transplantados que evoluem com insuficiência hepática progressiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANNICCHIARICO, B. E. & SICILIANO, M. Pegylated interferon-alpha 2b monotherapy for haemodialysis patients with chronic hepatitis C *Aliment Pharmacol Ther*, v. 20, n. 1, p. 123-4, 2004.
- DALEKOS, G. N., BOUMBA, D. S., KATOPODIS, K., et al. Absence of HCV viraemia in anti-HCV-negative haemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant*, v. 13, n. 7, p. 1804-6, 1998.
- FABRIZI, F., DULAI, G., DIXIT, V., et al. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients *Aliment Pharmacol Ther*, v. 18, n. 11-12, p. 1071-81, 2003.
- FABRIZI, F., MARTIN, P., DIXIT, V., et al. Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus *Am J Kidney Dis*, v. 35, n. 1, p. 122-9, 2000.
- FERREIRA, A. S. P., PEREZ, R. M., CENDOROGLO-NETO, M., et al. Revisão do nível ótimo de ALT para detectar hepatite por vírus B e/ou C em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) submetidos à hemodiálise. *GED*, v. 18, n. 51, p. S101, 1999.
- FURUSYO, N., HAYASHI, J., ARIYAMA, I., et al. Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection *Am J Gastroenterol*, v. 95, n. 2, p. 490-6, 2000.
- GALAN, F., PEREZ-GRACIA, M. T., LOZANO, A., et al. A 3-year follow-up of HCV-RNA viraemia in haemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant*, v. 13, n. 5, p. 1211-4, 1998.
- GOUVEIA, E. C., LOPES, E. P., MOURA, I., et al. [Identification of the cutoff value for serum alanine aminotransferase in hepatitis C screening of patients with chronic renal failure on hemodialysis] *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 37, n. 1, p. 18-21, 2004.
- GUH, J. Y., LAI, Y. H., YANG, C. Y., et al. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients *Nephron*, v. 69, n. 4, p. 459-65, 1995.
- HUNG, K. Y., LEE, K. C., YEN, C. J., et al. Revised cutoff values of serum aminotransferase in detecting viral hepatitis among CAPD patients: experience from Taiwan, an endemic area for hepatitis B *Nephrol Dial Transplant*, v. 12, n. 1, p. 180-3, 1997.
- JAECKEL, E., CORNBERG, M., WEDEMEYER, H., et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b *N Engl J Med*, v. 345, n. 20, p. 1452-7, 2001.
- KHAN, N., ASWAD, S., SHIDBAN, H., et al. Improved detection of HCV Infection in hemodialysis patients using a new HCV RNA qualitative assay: experience of a transplant center *J Clin Virol*, v. 30, n. 2, p. 175-82, 2004.

13. LINDSAY, K. L., TREPO, C., HEINTGES, T., et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C *Hepatology*, v. 34, n. 2, p. 395-403, 2001.
14. OKUDA, K., HAYASHI, H., YOKOZEKI, K., et al. Acute hepatitis C among renal failure patients on chronic haemodialysis *J Gastroenterol Hepatol*, v. 13, n. 1, p. 62-7, 1998.
15. ROSTAING, L., CHATELUT, E., PAYEN, J. L., et al. Pharmacokinetics of alphaIFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal renal function: clinical implications *J Am Soc Nephrol*, v. 9, n. 12, p. 2344-8, 1998.
16. RUSSO, M. W., GOLDSWEIG, C. D., JACOBSON, I. M., et al. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety *Am J Gastroenterol*, v. 98, n. 7, p. 1610-5, 2003.
17. SPOREA, I., SIRLI, R., GOLEA, O., et al. Peg-Interferon Alfa 2a (40kDa) in patients on chronic haemodialysis with chronic C hepatitis. Preliminary results *Rom J Gastroenterol*, v. 13, n. 2, p. 99-102, 2004.
18. TETA, D., LUSCHER, B. L., GONVERS, J. J., et al. Pegylated interferon for the treatment of hepatitis C virus in haemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant*, v. 20, n. 5, p. 991-3, 2005.
19. YASUDA, K., OKUDA, K., ENDO, N., et al. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal *Gastroenterology*, v. 109, n. 4, p. 1295-300, 1995.

ABSTRACT

Hepatitis C virus infection carries a negative survival impact in end-stage renal disease (ESRD) and renal transplant patients and, whenever possible, it should be treated before renal transplant. Patients with detectable viremia should be submitted to a liver biopsy and if treatment criteria are fulfilled, interferon monotherapy is indicated (3MU, 3x week for 12 months). Patients with undetectable HCV-RNA should not perform a liver biopsy and may be submitted to the renal transplantation. Patients who are anti-HCV positive but have an undetectable HCV-RNA should have at least one more HCV-RNA determination performed in order to exclude intermittent viremia and

better characterize absence of viral replication. Treatment is also indicated in acute hepatitis C patients. Although it is not easily recognized owing to its subclinical course and low levels of ALT in ESRD patients, to establish this diagnosis is important because it has a high rate of evolution to chronic infection. The acute infection is characterized by an elevated ALT followed by anti-HCV seroconversion together with the detection of HCV-RNA. It is unnecessary to perform a liver biopsy whenever HCV seroconversion is documented. Treatment is based on interferon monotherapy for a period of 6-12 months.

KEY-WORDS: C Hepatitis, renal transplantation, hemodialyse

Endereço para correspondência:
Renata M. Perez
Av. Sernambetiba, 3300 - Bloco 8, apto.
2505. Barra da Tijuca / Rio de Janeiro.
CEP 22630-010 / Tel: 2562-2731
e-mail: rmperez@matrix.com.br