

HELENA MARIA GIORDANO VALÉRIO

***HEPATOPATIA CRÔNICA PELO VÍRUS C EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS RENAI***

CAMPINAS

2002

i

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

HELENA MARIA GIORDANO VALÉRIO

***HEPATOPATIA CRÔNICA PELO VÍRUS C EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS RENAIIS***

*Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Clínica Médica, área de
Gastroenterologia.*

ORIENTADORA: DRA. ELZA COTRIM SOARES

CAMPINAS

2002

UNIDADE 30
Nº CHAMADA T/UNICAMP
V237R
V _____ EX _____
TOMBO BCI 50548
PROC 16.837/02
C _____ DX _____
PREÇO R\$ 11,00
DATA 23/08/02
Nº CPD _____

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

CM00172335-7

BIB ID 252383

V237h

Valério, Helena Maria Giordano

Hepatopatia crônica pelo vírus c em pacientes transplantados renais
/ Helena Maria Giordano Valério. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador : Elza Cotrim Soares

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hepatite por virus. 2. Rins - Transplante. 3. Histologia. I.
Helena Maria Giordano Valério. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

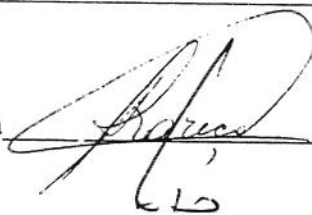
Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): *Profa. Dra. Elza Cotrim Soares*



Membros:

Prof. Dr. Alex Vianey Callado França



Prof. Dr. Gentil Alves Filho

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 26.04.2002

200239193

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo a meu esposo João Batista e ao nosso filho Davi, que está a caminho, meus pais João Batista e Rosa, e aos meus irmãos Raquel, Paulo e Ana, e principalmente, aos pacientes renais crônicos e transplantados renais. Espero que este estudo seja realmente útil para melhor seguimento e tratamento desses doentes.

Agradeço de forma especial ao Dr. Alex Vianey Callado França, idealizador e orientador inicial deste projeto. Agradeço o seu estímulo e confiança. Meu interesse em hepatologia é em grande parte fruto dos seus ensinamentos, sua dedicação e perseverança nas práticas clínica e científica.

Agradeço à Dra. Elza Cotrim Soares o seu trabalho e orientação. Sua experiência e conhecimentos foram fundamentais para viabilizar várias etapas e, principalmente, a conclusão deste trabalho.

A elaboração e conclusão deste estudo só foram possíveis graças à união entre as disciplinas de Gastroclínica e Nefrologia. Particularmente, agradeço ao Dr. Gentil Alves Filho, à Dra. Kélcia Rosana da Silva Quadros, à Dra. Raquel Lopes Silva Santos e à Dra. Marilda Mazzali, que me apoiaram em várias etapas deste projeto.

Agradeço também a todos os médicos residentes das disciplinas de Gastroclínica e Nefrologia, que viabilizaram a internação dos doentes para a realização das biópsias hepáticas.

Agradeço aos funcionários Elizabeth dos Santos Costa, Carlos Eduardo Guanabara Santiago e Paulo Roberto Coelho o auxílio no atendimento aos pacientes transplantados no ambulatório.

Agradeço os ensinamentos fornecidos pela Dra. Cecília Amélia Fazzio Escanhoela e Dra. Luciana Meirelles no trabalho de leitura das lâminas de histologia.

Agradeço também à Nancy Fusae Nishimura, Natália Hifumi Hara e Derci Lopes Ricci os ensinamentos e execução dos exames de biologia molecular.

Agradeço à querida Ana Maria de Moraes Oliveira (Aninha) o seu apoio e auxílio burocrático em várias ocasiões deste projeto. Sua eficiência e dedicação a todos profissionais da enfermagem de Gastroclínica servirão sempre de exemplo na minha vida profissional.

Agradeço a Andréa Ferreira Semulini e Helymar da Costa Machado a realização dos cálculos estatísticos.

AGRADECIMENTOS

Ao Ministério da Educação que, através da FUNDAÇÃO COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES) tornou possível a elaboração e desenvolvimento deste projeto de pesquisa.

À coordenação do curso de Pós-graduação do Departamento de Clínica Médica, que financiou parte dos kits de laboratório para a realização da pesquisa viral por PCR.

À pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas, que financiou kit para o estudo da genotipagem viral.

	PÁG
RESUMO.....	x
1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1. Epidemiologia.....	13
1.2. Transmissão da hepatite C.....	14
1.3. História natural da hepatite C.....	17
1.4. Curso da infecção pelo vírus da hepatite B em doentes renais.....	18
1.5. Manifestações clínicas e bioquímicas.....	19
1.6. Diagnóstico da hepatite C.....	20
1.7. Histologia hepática.....	22
1.8. Tratamento da hepatite C.....	25
1.9. Prognóstico da hepatite C em doentes renais.....	29
1.10. Importância da hepatite C em doentes renais.....	33
2. OBJETIVOS.....	35
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	37
3.1. Pacientes.....	38
3.2. Exames laboratoriais.....	38
3.3. Biologia Molecular.....	39
3.3.1. Detecção do RNA viral por PCR.....	39
3.3.2. Genotipagem.....	41
3.4. Histologia hepática.....	42
3.5. Critérios de exclusão.....	43
3.6. Análise estatística.....	43

4. RESULTADOS.....	45
4.1. Características epidemiológicas.....	46
4.2. Características bioquímicas.....	48
4.3. Ocorrência de processo infeccioso pós-transplante.....	50
4.4. Resultados da ultra-sonografia de abdome.....	51
4.5. Imunossupressão.....	53
4.6. Rejeição ao enxerto renal.....	54
4.7. Características virais.....	54
4.7.1. Genotipagem.....	54
4.7.2. Sorologia para hepatite B.....	55
4.8. Características histológicas.....	55
5. DISCUSSÃO.....	60
6. CONCLUSÕES.....	66
7. SUMMARY.....	68
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
9. ANEXO.....	84
10. APÊNDICE.....	87

AgHBe	Antígeno "e" do vírus da hepatite B
AgHBs	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
ALT	Alanina amino-transferase
Anti-HBc	Anticorpo anti-antígeno "core" da hepatite B
Anti-HBe	Anticorpo anti-antígeno "e" do vírus da hepatite B
Anti-VHC	Sorologia para o vírus C
AST	Alanina aspartato-transferase
CAPD	Diálise peritoneal ambulatorial contínua
CH	Cirrose hepática
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FA	Fosfatase alcalina
FR	Fígado reacional
GGT	Gama glutamil transpeptidase sérica
HD	Hemodiálise
ITU	Infecção do trato urinário
LSN	Limite superior da normalidade
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RNA	Ácido ribonucleico
TR	Transplantado renal
Tx renal	Transplante renal
US	Ultra-sonografia
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C



RESUMO

A prevalência de anti-VHC positivo é mais alta em pacientes submetidos à diálise e transplantados renais do que na população geral. A infecção pelo VHC é a principal causa de doença hepática crônica em pacientes transplantados renais. Para esclarecer o dano hepático em receptores renais foram realizadas avaliações clínicas, laboratoriais e biópsias hepáticas. **Casuística e Métodos:** Pacientes transplantados renais com pelo menos cinco anos de imunossupressão foram submetidos às análises clínica e laboratorial detalhadas. Foram testados com sorologia para vírus C (ELISA 3) e pesquisa viral por PCR. Pacientes com anti-VHC(+) foram candidatos à biópsia hepática independente dos valores das transaminases. **Resultados:** Quarenta e cinco pacientes apresentaram anti-VHC positivo e quarenta e dois foram negativos. Dos 45 anti-VHC(+), 44 pacientes e 2/42 pacientes anti-VHC(-) apresentaram RNA-VHC(+) por PCR. Vinte e seis pacientes com anti-VHC-positivo e RNA-VHC-positivo foram submetidos à biópsia hepática. Setenta e três por cento dos pacientes apresentaram hepatite crônica, dos quais apenas um apresentava cirrose hepática. Somente 28% do grupo RNA-VHC(+) possuíam níveis elevados de ALT. Este grupo apresentou maior duração do tempo de hemodiálise e menor número de episódios de rejeição do que o grupo RNA-VHC (-) ($p<0,05$). **Conclusões:** Nesta série, a prevalência de anti-VHC positivo foi de 51.7% e de RNA-VHC por PCR foi de 53%. A maioria dos pacientes apresentou dano hepático histológico pelo VHC, mas o grau de fibrose e de atividade inflamatória foi leve ou muito leve na maioria, apesar de cerca de 10 anos de infecção pelo VHC e 6 anos de imunossupressão. A cirrose hepática foi encontrada em 4% dos pacientes. A realização de biópsias hepáticas seriadas e o longo seguimento dos doentes serão necessários para se esclarecer o impacto da infecção pelo VHC nos pacientes transplantados renais.



1. INTRODUÇÃO

1.1. EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de marcadores sorológicos para o VHC é de 0,1 a 2% na América do Norte e Europa ocidental (ALTER, 1995) e de 1,6% no Brasil (GRUPO de ESTUDO da SOCIEDADE BRASILEIRA de HEPATOLOGIA, 1999), na população em geral.

Nos Estados Unidos, o VHC é responsável por 16% de todos os casos de hepatite viral aguda (GITNICK, 1998).

A prevalência de marcadores sorológicos para o VHC em pacientes em HD é muito maior quando comparada à da população normal e varia nos diferentes países: de 4 a 24% na Europa, 47 a 82% no Brasil, 22 a 56% no Japão (POEL, 1999), 8 a 39% na América do Norte, 17 a 51% na Ásia, 1 a 10% na Austrália e mais de 90% na Arábia Saudita (SÁNCHEZ-TAPIAS, 1999).

Nos pacientes transplantados renais, a prevalência desses marcadores também é alta, e encontra-se entre 6 a 64% dos pacientes, dependendo da área geográfica (POL et al., 1992; PEREIRA et al., 1995; LEGENDRE et al., 1998).

A doença hepática é uma importante causa de morbidade e mortalidade no período pós-transplante renal, sendo a falência hepática a causa de morte em 8 a 28% desses pacientes (PEREIRA & LEVEY, 1997).

No período pós transplante renal, até 37% dos pacientes apresentam alguma disfunção hepática secundária a diferentes etiologias, incluindo o VHC (RAO & ANDERSON, 1992).

A infecção pelo VHC constitui a principal causa de hepatite crônica e disfunção hepática nos receptores de enxerto renal (GOFFIN et al., 1994; ROTH et al., 1996; LEGENDRE et al., 1998), seguida pelo vírus da hepatite B (VHB) (RUBIN, 1993).

1.2. TRANSMISSÃO DA HEPATITE C

A transmissão do VHC ocorre por via parenteral. Os fatores de risco para a infecção incluem uso endovenoso de drogas, antecedente de transfusão de sangue, exposição a múltiplos parceiros sexuais, contato não-sexual familiar, atividades profissionais da saúde, tatuagem e hemodiálise. No entanto, uma porcentagem de pacientes não apresenta qualquer fator de risco identificável (GITNICK, 1998; ALTER, 1999).

A transmissão sexual e peri-natal são incomuns, com menos de 5% dos recém-nascidos adquirindo a infecção de suas mães (GITNICK, 1998).

O risco de adquirir a hepatite C em acidentes com agulha contaminada é de 4 a 10% (ALTER et al., 1990; KIYOSAWA et al., 1991), muito mais baixo que o risco de adquirir por transfusão de bolsa de sangue contendo o VHC ou o de adquirir o vírus B. Esse baixo risco de contaminação deve ser secundário aos baixos títulos do vírus C encontrados no soro humano (PEREIRA & LEVEY, 1997).

A contaminação também pode ocorrer através do enxerto renal de doador infectado, mas a maioria dos pacientes contamina-se antes do transplante, ou melhor, durante o período de hemodiálise (BERTHOUX, 1995).

Outros fatores de risco, como a raça não-branca, também foram associados à maior taxa de anti-VHC(+) no grupo de hemodialisados (STEMPEL et al., 1993).

Conhecidas as principais formas de transmissão do VHC e desde a disponibilidade dos testes sorológicos, revelaram-se as principais rotas de contaminação em pacientes submetidos à HD.

Dois fatores de risco independentes são os principais responsáveis pela alta prevalência da infecção pelo VHC nos pacientes em HD; são eles: número de transfusões de sangue e tempo em programa de hemodiálise (KLAUSER et al., 1992; SIMON et al., 1994; SÁNCHEZ-TAPIAS, 1999).

A primeira rota de transmissão a ser identificada foi a da transfusão de hemoderivados. Estudos retrospectivos demonstraram que os pacientes portadores de anti-VHC(+) apresentam antecedente de maior número de transfusões quando comparados ao de pacientes anti-VHC(-) (PONZ et al., 1991; STEMPEL et al., 1993; COLLEONI et al., 1996; ZEUZEM et al., 1996).

A contaminação por transfusão de sangue diminuiu graças ao uso contínuo da eritropoietina no tratamento da anemia e ao rastreamento de rotina para o VHC nas bolsas de sangue utilizando-se exames mais sensíveis (JADOUL, 1996; POEL, 1999).

Porém, vários autores notaram que muitos pacientes sem antecedente de transfusão apresentavam anti-VHC(+). Em torno de 18% até 38% de pacientes em hemodiálise com anticorpos para o vírus C nunca receberam transfusão de hemoderivados (YAMAGUCHI et al., 1990; PEREIRA & LEVEY, 1997).

Estudos demonstraram associação da prevalência de anti-VHC(+) com a duração da HD. Os pacientes anti-VHC(+) encontram-se em HD há mais tempo quando comparados aos pacientes anti-VHC(-) (YAMAGUCHI et al., 1990; GIAMMARIA et al., 1992; PEREIRA et al., 1995).

O tipo de diálise também está associado ao maior risco de infecção. Existe maior número de pacientes anti-VHC(+) em programa de HD dos que entre aqueles que se submetem exclusivamente à diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) (CHAN, LOK & CHENG, 1991).

Verificou-se, também, que o risco de contaminação é maior quanto maior for a taxa de infecção em um determinado centro de diálise, ratificando a ocorrência da transmissão dentro dos próprios centros de hemodiálise (SÁNCHEZ-TAPIAS, 1999).

Genotipos virais semelhantes são encontrados em pacientes de um determinado local, reforçando a tese de infecção nosocomial (SUNGUR, ARIK & AKPOLAT, 1995).

Porém, nem todos estudos filogenéticos do VHC confirmam a ocorrência da transmissão horizontal (de paciente para paciente) em centros de HD, admitindo-se que possam ocorrer outras formas de infecção ainda não conhecidas (ZEUZEM et al., 1996).

O mecanismo exato de transmissão em clínicas de hemodiálise é desconhecido. A maioria dos autores acredita que ela ocorra pela desobediência às medidas de precauções universais preconizadas para patógenos do sangue (JADOUL et al., 1993; GILLI et al., 1995; JADOUL, 1996).

Estas medidas incluem: lavagem das mãos antes e após manipulação de doentes e materiais, a troca de luvas e de materiais descartáveis a cada manipulação de doente, desinfecção de materiais ou equipamentos compartilhados entre pacientes e desinfecção de superfícies contaminadas. São medidas operacionais simples, mas que exigem esclarecimento e treinamento constantes das equipes médicas, dos doentes e, principalmente, das equipes de enfermagem.

JADOUL e colaboradores (1998) ressaltaram a importância dessas medidas e realizaram treinamento exaustivo dos profissionais de centros de HD. Assim, obtiveram redução para 0% de incidência na seroconversão para hepatite C, apesar da reutilização das máquinas, sem mudanças na sistemática de desinfecção, sem o isolamento dos doentes anti-VHC(+) e sem alteração do número de transfusões de hemoderivados necessárias.

A contaminação através da máquina de HD também não pode ser descartada. A separação das máquinas utilizadas para pacientes com o VHC e a desinfecção sistemática das máquinas entre cada sessão de diálise já foi sugerida por diferentes autores (AL-KHADER et al., 1994; SAMPIETRO et al., 1994).

Teoricamente, não há risco de transmissão pela máquina de hemodiálise, já que os poros da membrana (capilar) são menores que o diâmetro viral. Porém, se houver ruptura em determinado ponto da membrana, o líquido da diálise poderia ser contaminado (PEREIRA & LEVEY, 1997).

Já foram encontradas partículas do vírus da hepatite C no líquido de diálise, porém estas não possuem poder infectante (PEREIRA & LEVEY, 1997).

O isolamento de pacientes anti-VHC(+) é efetuado em muitos centros de hemodiálise. Essa prática pode aumentar o risco de co-infecção por diferentes cepas virais. Nem todo paciente anti-VHC(+) encontra-se virêmico, e ainda pacientes em hemodiálise podem apresentar exame sorológico falso-negativo (MARTIN & FRIEDMAN, 1995).

Apesar de a proximidade física entre pacientes na sala de HD ser também um dos fatores de risco para seroconversão (PEREIRA, 1999), a separação de pacientes infectados com VHC não é preconizada pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC, Atlanta, 1998).

A diminuição da contaminação com o VHC nas clínicas requer também o desenvolvimento de tratamento eficaz para sua erradicação e, no futuro, o desenvolvimento de vacina para sua profilaxia (PEREIRA, 1999).

1.3. HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE C

O seguimento clínico e laboratorial dos pacientes sem outras patologias associadas (imunocompetentes) evidenciou que a infecção pelo VHC evolui para cronicidade na maioria deles (MONDELLI, 1996).

O desenvolvimento de hepatite crônica ocorre em 80% dos casos, cirrose hepática em 20%, dos quais uma parcela desenvolverá carcinoma hepatocelular em período médio de 10, 21 e 29 anos após a infecção, respectivamente (KIYOSAWA et al., 1990).

A persistência da viremia é a regra apesar de a maioria dos doentes não apresentar qualquer alteração clínica (PEREIRA & LEVEY, 1997).

A progressão da fibrose hepática está relacionada a vários co-fatores: idade mais avançada, alcoolismo, associação com hepatite B e hemocromatose (McFARLANE, 1993).

Apesar de a cura espontânea com eliminação do RNA viral ser infreqüente, o prognóstico da doença hepática crônica pelo VHC é sombrio na minoria dos doentes.

Os pacientes com cirrose hepática compensada apresentam taxa de sobrevida de até 80% em seguimento de 10 anos. (GITNICK, 1998).

Na população em geral, não há confirmação de alteração na sobrevida de pacientes imunocompetentes infectados com VHC. Em estudo que utilizou soro estocado de pacientes com hepatite pós-transfusional inicialmente não-A, não-B, sendo posteriormente, confirmada hepatite C na maioria, não foi encontrada diferença na mortalidade em relação aos grupo-controles após dezoito anos de infecção (SEEFF et al., 1992).

1.4. CURSO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM DOENTES RENAIIS

A prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) nos centros de HD tem decaído, (YNARES et al., 1993) graças à prática de vacinação dos pacientes urêmicos e à separação física dos portadores do AgHBs nas clínicas de hemodiálise, além da desinfecção dos capilares e dos sistemas utilizados durante a diálise ser realizada em sala separada (CDC).

Se contaminado com o VHB, o doente em HD persiste virêmico em cerca de 85% dos casos, taxa mais elevada que a encontrada na população em geral, em torno de 15% (LONDON et al., 1977; RAO & ANDERSON, 1992).

A baixa taxa de seroconversão e cura da infecção pelo VHB deve-se às inúmeras alterações imunológicas já conhecidas na situação clínica de uremia.

Na vigência de insuficiência renal crônica, foram descritas várias alterações imunológicas, que comprometem qualquer resposta a doenças infecciosas, como ruptura das barreiras muco-cutâneas, disfunção dos granulócitos e acometimento da imunidade celular. Há, também, diminuição da contagem de linfócitos B. A uremia determina disfunção de macrófagos, com redução na produção de interleucina 1, e, conseqüentemente de interleucina 2 pelos linfócitos T. O comprometimento da formação de células T *helper* antígeno-específicas ativadas dificulta a síntese adequada de anticorpos (VAISBICH et al., 1998).

Estudos que avaliaram a progressão da hepatite crônica pelo VHB mostraram que ela é lenta e benigna no paciente em HD. Não há alteração da sobrevida desses pacientes infectados quando comparados com a do grupo AgHBs-negativo (GOFFIN, PIRSON & STRIHOU, 1995; LONDON et al., 1977).

Porém, outros autores que acompanharam pacientes TR infectados com o VHB, mostraram que a evolução da hepatite crônica não é tão benigna como ocorre nos pacientes que permanecem em HD.

A chance de seroconversão, com produção de anti-HBs, dos pacientes TR portadores do AgHBs é muito menor do que a dos pacientes em HD, inferior a 1% (RAO & ANDERSON, 1992; GOFFIN et al., 1995). Nesta situação clínica, o paciente encontra-se imunossuprimido por drogas.

Ocorre progressão da fibrose hepática e ainda diminuição da sobrevida dos pacientes e do enxerto renal no prazo de cinco anos, quando comparadas à de pacientes não virêmicos. Além do aumento da mortalidade no grupo infectado, a falência hepática foi caracterizada como principal causa dos óbitos (RAO & ANDERSON 1992; RUBIN, 1993).

Foram descritos casos de hepatite fulminante pelo VHB após a realização do Tx renal (BANG et al., 1995).

No período pós-Tx renal existe aumento acentuado da carga viral. A terapia imunossupressora parece estimular diretamente a replicação viral (RUBIN, 1993).

É importante ressaltar que nem todos os autores encontraram esses resultados de pior evolução da hepatite B após o Tx renal (POL et al., 1990).

1.5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E BIOQUÍMICAS DA HEPATITE C EM DOENTES RENAIIS

A doença hepática pelo vírus C é assintomática na maioria dos pacientes (RAO & ANDERSON, 1992).

Manifestações clínicas são descritas em somente 20% dos doentes transplantados renais, apesar de demonstrarem alguma alteração na biópsia hepática, na sua maioria leve (BERTHOUX, 1995).

Quanto às alterações bioquímicas, a população sem doença renal apresenta elevação das transaminases em torno de 75 a 80% dos casos (FABRIZI, MARTIN & PONTICELLI, 2001), enquanto que em torno de 50% a 66% dos pacientes em HD apresentam esses valores nos limites da normalidade em múltiplas avaliações, mesmo com histologia evidenciando hepatite crônica em atividade (CHAN et al., 1993; BECCARI, 1994).

Os níveis das enzimas hepáticas não têm relação com o achado histológico em doentes sem doença renal e nos doentes urêmicos (KLIEM et al., 1996).

O limite máximo da normalidade das aminotransferases em pacientes urêmicos deveria ser mais baixo, já que a média encontrada é mais baixa do que na população normal (MARTIN et al., 2000), secundária à uremia e à deficiência de piridoxina.

Em torno de 60% dos pacientes transplantados renais anti-VHC(+) apresentam elevação de transaminases, mas isso também ocorre em torno de 19% dos pacientes anti-VHC(-) (PEREIRA et al., 1995).

Outros autores relatam alteração das transaminases em TR de 20 a 70% dos pacientes (FABRIZI et al., 2001).

HUO e colaboradores (2001) encontraram elevação (1,5 vezes o LSN) da ALT por um período mínimo de seis meses em 67% *versus* 2% *versus* 31% em transplantados renais anti-VHC(+), em transplantados renais anti-VHC(-) e em pacientes em HD anti-VHC(+), respectivamente.

Outros autores encontraram alteração das transaminases em torno de 50% dos pacientes em HD anti-VHC(+) (GILLI et al., 1992; GOFFIN et al., 1994; IZOPET et al., 1997).

O nível de transaminases é um indicador pobre da infecção pelo VHC em pacientes em HD (CHAN et al., 1993).

1.6. DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C

Logo após a descoberta de parte do seu genoma, em 1989, foram desenvolvidos os ensaios sorológicos que auxiliam no diagnóstico da infecção pelo VHC.

O teste imunoenzimático (ELISA, *Enzyme - linked Immunosorbent Assay*) de primeira geração tornou-se disponível na prática clínica em 1992. Posteriormente, ensaios mais sensíveis, os testes de segunda e terceira geração foram desenvolvidos. O teste ELISA 3 detecta anticorpos contra as proteínas (antígenos) C100 (região NS4), C22 (capsídeo), C33c (região NS3) e outro antígeno da região NS5, conferindo melhor sensibilidade ao exame (MARTIN & FRIEDMAN, 1995).

Além dos ensaios por ELISA, foram desenvolvidos os testes pelo método de *immunoblotting* (RIBA, *Recombinant immunoblotting assay*), outra técnica sorológica, com maior especificidade, que pode ser utilizada como teste confirmatório.

Por se apresentar em títulos baixos, o ácido nucleico do vírus C necessita ser amplificado para sua detecção. Esta pode ser feita através da reação em cadeia da polimerase (PCR). Por apresentar grande sensibilidade e não depender de fatores do hospedeiro, é a técnica mais indicada para o diagnóstico em pacientes imunossuprimidos (MARTIN & FRIEDMAN, 1995).

Esta técnica permite a detecção qualitativa e quantitativa do vírus. Porém, por ser altamente sensível, pode apresentar resultados falso-positivos, por contaminação, e também falso-negativos por soro ou plasma estocados inadequadamente ou por longo período (VOSNIDES, 1997).

A detecção do genoma viral também pode ser realizada através da técnica de hibridização, que utiliza DNA ramificado (*Branched Chain DNA Assay* ou bDNA). Esta técnica é de mais fácil execução, porém apresenta menor sensibilidade e é utilizada na quantificação da carga viral (VOSNIDES, 1997).

Em pacientes imunossuprimidos, exames sorológicos podem ser falso-negativos, apesar de os exames mais recentes demonstrarem melhor correlação com os resultados da pesquisa por PCR quando comparados aos de ensaios de primeira geração (CHAN et al., 1993).

O uso do teste sorológico isolado é inadequado, particularmente, no grupo de pacientes em hemodiálise e transplantados renais (LAU et al., 1993).

Já foi detectada prevalência de 36% de pacientes anti-VHC(+) por ensaio de primeira geração e de 70% por segunda geração no mesmo grupo de pacientes em HD (AL-KHADER et al., 1994).

Em pacientes TR, o RNA do VHC foi detectado por PCR em 61% dos pacientes anti-VHC(+), e em 5% dos pacientes anti-VHC (-) (PEREIRA et al., 1995).

A pesquisa do RNA viral por PCR pode ser o único marcador da infecção pelo VHC (GOFFIN et al., 1994), mas não significa presença de doença hepática ativa ou grave.

Estudo da cinética viral evidenciou que carga do VHC no soro dos pacientes em HD diminui durante o tratamento dialítico, mas em nenhum caso foi descrita ocorrência do *clearance* viral (FURUZYU et al., 2000).

Nos Estados Unidos, o estudo da genotipagem do vírus C identificou o tipo viral 1 como o mais comum (74%), com distribuição semelhante dos subtipos 1a e 1b. Em segundo lugar o tipo 2 (15%), tipo 3 em 6% e tipo 4 em 1% dos casos na população geral (GITNICK, 1998).

No estado de São Paulo, na população normal, o genotipo 1 acomete 69,9%, o 2 em 8% e o 3 em 23,2% dos casos. O subtipo 1b é o mais prevalente (42,1%), seguido pelo subtipo 1a em 28,9%, 3a em 23,2%, 2a em 4% e 2b em 4%, segundo inquérito realizado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Não há estudos de genotipagem viral em pacientes renais no Brasil.

Em outros países, a distribuição genotípica do VHC em pacientes em HD parece ser semelhante à da população sem doença renal (COLLEONI et al., 1996).

1.7. HISTOLOGIA HEPÁTICA

Em pacientes sem doença renal, a fibrose hepática e seu grau extremo, traduzido pela presença de cirrose, são fatores prognósticos da doença hepática pelo vírus C (NIDERAU et al., 1998).

Na população normal, a realização da biópsia é indicada quando o paciente apresenta anti-VHC(+), RNA-VHC(+) por PCR e elevação das transaminases maior que duas vezes o LSN, por período superior a seis meses.

A histologia hepática permite correta avaliação da arquitetura do parênquima hepático e do grau de atividade inflamatória (PARADIS et al., 1996), critérios utilizados atualmente na decisão quanto ao tratamento anti-viral.

A utilização do nível das transaminases como critério para realização de biópsia hepática nos doentes renais, seja em HD, seja TR, deve ser vista com cautela.

A maioria dos trabalhos com doentes renais realizou biópsia hepática somente quando exames laboratoriais sugeriram hepatopatia crônica (CAMPS et al., 1992; RAO & ANDERSON, 1992; MORALES et al., 1993), podendo não corresponder à realidade dos pacientes.

Estudo que analisou a histologia hepática de pacientes em hemodiálise anti-VHC(+) encontrou alguma alteração histológica, na maioria leve (GILLI et al., 1992).

O achado de hepatite crônica ativa foi em torno de 11 a 36% e de cirrose em torno de 3 a 10% dos casos (ROSTAING et al., 1998).

Os autores reforçam a importância da realização sistemática deste procedimento antes do transplante renal para o correto estadiamento da doença hepática, já que nenhuma outra variável clínica ou laboratorial, como a carga viral, ALT, tempo de HD ou tempo de infecção, pode substituir o achado histológico (CAMELO et al., 1993; CHAN et al., 1993; POL et al., 1993; MESHARI et al., 1995; ÖZDOGAN et al., 1997; STERLING et al., 1999; MARTIN et al., 2000).

Na avaliação preparatória dos pacientes anti-VHC(+) para o transplante renal, devem ser incluídos teste de função hepática e pesquisa do RNA-VHC sérica por PCR. A biópsia hepática deve ser indicada mesmo com valores de transaminases normais (FISHMAN et al., 1996).

Somente o estudo histológico é capaz de evidenciar o dano hepático causado pelo VHC (BECCARI, 1994).

ROSTAING e colaboradores (1996) relataram a histologia hepática de trinta e um pacientes TR com tempo de infecção de dez anos pelo VHC e em uso de medicamentos imunossupressores por cinco anos, utilizando soro estocado congelado. Encontraram hepatite crônica relacionada ao VHC em 64,5% dos casos, com apenas um caso de cirrose hepática. A presença de atividade inflamatória intra-lobular importante foi um achado comum. Não houve associação entre a histologia e ALT. A carga viral encontrada foi alta e também não demonstrou relação com o achado histológico. A maioria dos doentes apresentava genotipo 1, prevalecendo o subtipo 1b.

ROSTAING e colaboradores (1998) publicaram outro trabalho encontrando 36% de hepatite crônica em atividade e 5% de CH na análise histológica em pacientes transplantados renais após cinco de imunossupressão e dez anos de infecção pelo VHC.

Esses achados foram confirmados por IZOPET e colaboradores (2000), que encontraram também aumento da carga viral após o Tx renal. Apesar disso, não observaram a ocorrência de progressão da fibrose analisada por pelo menos duas biópsias hepáticas seriadas, realizadas em tempo médio de quatro e sete anos após o transplante renal. A ocorrência de progressão da fibrose não foi significativa, mas quando ocorreu, esteve relacionada com maior diversificação de quasispécies, identificadas por mutações na região hipervariável (HVR)-1. Esse achado sugere que há uma seleção de variantes do HCV mais agressivas, provavelmente relacionada à resposta imunológica do hospedeiro (IZOPET et al., 2000).

Outros estudos mostraram alterações histológicas mais graves, sugerindo que a evolução é mais agressiva nos transplantados (FABRIZI et al., 1996), contrastando com a doença de evolução lenta que ocorre no grupo sem doença renal.

GLICKILICK e colaboradores (1999) não encontraram diferenças significativas na histologia hepática quando compararam um grupo de pacientes TR (n=22) com um grupo de pacientes em HD (n=45) anti-VHC(+), exceto pelo achado mais freqüente de esteatose no primeiro grupo.

A histologia hepática de pacientes anti-VHC(+) sem doença renal, incluindo pacientes com níveis de ALT normais, evidenciou lesões mais graves quando comparada à de pacientes anti-VHC(+) em hemodiálise (STERLING et al., 1999).

Quando MARTIN e colaboradores (2000) compararam dois grupos de doentes renais em HD com outro grupo de doentes renais sem HD, encontraram lesão hepática mais leve no grupo em HD. O nível de creatinina foi a única característica que diferiu significativamente entre os grupos estudados.

Os pacientes em hemodiálise são imunodeprimidos e uma resposta inflamatória normal seria necessária para causar dano hepático frente ao VHC (CAMPS et al., 1992).

O tempo de infecção parece ser o único fator relacionado com a lesão histológica hepática pelo VHC (ROSTAING et al., 1996; BOUTHOT et al., 1997).

1.8. TRATAMENTO DA HEPATITE C

O tratamento da hepatite crônica pelo vírus C tem como objetivos: erradicar o vírus ou diminuir sua replicação; reduzir a inflamação e necrose hepáticas, bloqueando a progressão para cirrose; prevenir desenvolvimento de insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular, e ainda, diminuir o risco de infectividade na comunidade (GITNICK, 1998).

O tratamento com interferon, que teve seu início na prática clínica em 1991, obteve resposta com normalização das transaminases e erradicação do vírus em cerca de 40% no final do tratamento, mas com resposta sustentada em apenas 10% dos casos (GITNICK, 1998).

Desde 1998, tem sido utilizada a ribavirina, um análogo de nucleosídeo, que tem atividade contra vários vírus DNA e RNA e poucos efeitos colaterais, principalmente hemólise e mais raramente depressão.

A associação de ribavirina com interferon não aumentou a taxa de resposta ao final do tratamento, mas aumentou a taxa de resposta sustentada, inclusive em pacientes previamente tratados com interferon isoladamente (GITNICK, 1998).

Foram identificados como fatores favoráveis à boa resposta terapêutica: ausência de cirrose, genótipos 2 ou 3, tempo de doença curto, pacientes jovens e baixa concentração hepática de ferro.

A resposta ao tratamento em pacientes não urêmicos pode também ser influenciada pelo espectro de quasiespécies virais presentes em um mesmo doente.

A variabilidade do genoma viral, que ocorre ao longo do tempo de duração da infecção, está mais associada à infecção pelo tipo viral 1 e altos níveis da viremia. A resposta ao interferon nesses casos é pobre (GITNICK, 1998).

Atualmente, existe o consenso para indicação da terapia combinada com interferon alfa recombinante e ribavirina para pacientes imunocompetentes com sorologia positiva para hepatite C, presença viral por PCR, transaminases persistentemente elevadas e hepatite crônica com fibrose e/ou atividade inflamatória moderada ou grave na análise histológica.

Até o momento, não existe tratamento seguro e eficaz para os pacientes transplantados renais com hepatite C.

Historicamente, o interferon foi utilizado em pacientes transplantados renais no período imediato pós Tx renal para profilaxia da infecção pelo citomegalovírus.

Já foi utilizado também no tratamento da infecção pelo VHC em pacientes TR. Porém, foram observadas altas taxas de rejeição aguda e crônica. Na sua maioria, os pacientes foram obrigados a retornar à hemodiálise (MAGNONE et al., 1995; MARCELLIN et al., 1996; TOKUMOTO et al., 1999).

Há dúvidas quanto ao esquema ideal de imunossupressão a ser utilizado nos doentes portadores de hepatites virais e se esquemas diferentes teriam ou não impacto na evolução da doença hepática.

Quando possível, é recomendada a diminuição da dose de corticóide, pois tem sido relatado que a terapia com altas doses da medicação aumenta a replicação viral (BAID et al., 2000).

A droga azatioprina vem sendo responsabilizada por piora tanto bioquímica como por alterações histológicas hepáticas mais graves em pacientes transplantados renais portadores de hepatites B ou C, levando até à diminuição da sobrevida dos doentes e com maior número de mortes por insuficiência hepática ou infecções (DAVID-NETO et al., 1999).

Ao contrário da azatioprina, a ciclosporina mostrou não ser hepatotóxica, levando até à normalização de testes de função hepática após o Tx renal em portadores de hepatite crônica (MORALES et al., 1993).

Outras drogas imunossupressoras têm sido utilizadas, como micofenolato mofetil (MMF), um inibidor da proliferação da linfócitos B e T. Inicialmente foi utilizado em associação com a ciclosporina e a prednisona (HOUDE et al., 2000). Além de ser menos nefrotóxico, parece controlar melhor a hipertensão e a hiperlipidemia.

Pacientes TR que apresentavam elevação das enzimas hepáticas foram orientados a substituir a azatioprina pelo MMF e obtiveram redução desses valores em acompanhamento médio de cinco meses (NORONHA et al., 1997).

Felizmente, o tratamento anti-viral com interferon pode ser oferecido aos pacientes em diálise, principalmente na população candidata ao transplante renal (POL et al., 1993; MARCELLIN et al., 1996; STERLING et al., 1999; GÜRSOY et al., 2000a).

Vários estudos têm fornecido resultados animadores após tratamento utilizando interferon alfa de pacientes submetidos à HD (ELLIS et al., 1993; ÖZYILKAN et al., 1995; IZOPET et al., 1997).

Há estudo que relata resposta viral sustentada de 64,2% em candidatos ao Tx renal. No período pós-Tx, esta resposta permaneceu em 88,8% dos doentes, sem nenhum comprometimento da função do enxerto renal (CASANOVAS-TALTAVULL et al., 2001).

Demonstrou-se que a resposta viral sustentada está associada à negatificação do RNA sérico por PCR na segunda semana de tratamento (KOENIG et al., 1994).

TOKUMOTO e colaboradores (1999) encontraram 50% de resposta viral após quinze meses do tratamento com interferon em outro grupo de pacientes em HD.

Esses resultados positivos do tratamento anti-viral prévio ao transplante renal também são reforçados por GÜRSOY e colaboradores (2000b), que demonstraram, através de biópsias hepáticas seriadas realizadas no períodos pré-tratamento, pré-Tx e pós-Tx renal, a manutenção da melhora histológica obtida com a terapia em seguimento de três anos.

O mesmo grupo demonstrou em outra publicação que a sobrevida do enxerto renal após cinco anos do Tx renal foi maior no grupo de pacientes com VHC previamente tratados com interferon (88% vs. 45%) (GÜRSOY et al., 2000a). E, ainda, que a menor sobrevida do enxerto renal esteve relacionada a três fatores: doador cadáver, HLA-DR e infecção pelo VHC. Mas não encontrou alteração na sobrevida dos pacientes.

Tanto a resposta ao final do tratamento como a resposta sustentada são no mínimo iguais à resposta encontrada na população em geral, porém os efeitos colaterais foram mais freqüentes nos doentes renais, com necessidade de suspensão do tratamento em até 37% dos casos (KOENIG et al., 1994).

Além dos sintomas de fraqueza, mialgia e febre, foram descritos diarreia e até septicemia em pacientes renais crônicos (KOENIG et al., 1994).

Efeitos mais graves, como febre ou adenomegalias persistentes, descompensação de insuficiência cardíaca, pericardite, convulsões, descontrole da pressão arterial, e até morte por falência cardíaca foram relatados (CASANOVAS-TALTAVULL et al., 2001).

A dose e duração ótimas da terapia não são exatamente conhecidas até o momento.

Apesar de os esquemas terapêuticos anteriormente terem sido utilizados com diferentes doses e duração, seus resultados reforçam a terapia como boa alternativa antes da realização do transplante renal (DUARTE et al., 1995).

Como o interferon é principalmente eliminado por catabolismo renal, sua meia-vida é prolongada e a concentração plasmática da droga é maior nos doentes renais em relação aos pacientes com função renal normal (UCHIHARA et al., 1998).

A dose terapêutica poderá ser menor que a utilizada usualmente em pacientes sem doença renal.

A boa resposta encontrada utilizando o interferon pode ser devida justamente à concentração mais alta e meia-vida prolongada da medicação nesses pacientes.

Outro fator relacionado à boa resposta seria carga viral mais baixa encontrada em pacientes urêmicos que se encontram em HD (IZOPET et al., 1997).

Porém, nem todos estudos confirmam esses achados positivos na resposta ao interferon e recomendam seu uso somente em casos selecionados (CASANOVAS et al., 1995; DJORDJEVIC, KOSTIC & STEFANOVIC, 1998).

O uso de ribavirina nos doentes renais em hemodiálise não é seguro, visto que um dos poucos efeitos colaterais da droga é causar hemólise.

Esses doentes já apresentam anemia, principalmente, secundária à diminuição da síntese de eritropoietina, necessitando sua reposição contínua (ALTER et al., 1990).

O estudo da farmacocinética da ribavirina em pacientes com insuficiência renal terminal evidenciou biodisponibilidade aumentada, além de volume de distribuição e *clearance* renal reduzidos. As concentrações de ribavirina não são alteradas pela diálise. O uso dessa droga não é recomendável em pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 50 ml/minuto (GLUE et al., 1999).

O tratamento com ribavirina isolada em pacientes transplantados renais com hepatite crônica ativa pelo VHC seria uma alternativa terapêutica paliativa.

GARNIER e colaboradores (1997) descreveram os resultados do tratamento com ribavirina exclusiva em sete pacientes TR com RNA do vírus por PCR e biópsia hepática comprovando hepatite crônica. Encontraram normalização da ALT em quatro pacientes, mas a resposta viral ocorreu somente em dois pacientes. Foi necessário reduzir a dose da droga durante a terapia em metade dos casos pela ocorrência de anemia. A resposta histológica ainda é desconhecida.

1.9. PROGNÓSTICO DA HEPATITE C EM DOENTES RENAIIS

A influência da infecção pelo VHC na sobrevida dos pacientes após o Tx renal permanece desconhecida (KNOLL et al., 1997). E ainda, o impacto do Tx renal no curso da infecção pelo VHC, comparando-se pacientes transplantados e em hemodiálise, não foi adequadamente definido.

Porém, não há dúvidas de que o Tx melhora a qualidade de vida e aumenta a sobrevida dos doentes renais crônicos terminais (WOLFE et al., 1999). Mas o transplante piora a evolução de algumas infecções virais, como, por exemplo, a infecção pelo VHB (PARFREY et al., 1985) e pode acelerar o aparecimento da síndrome de imunodeficiência adquirida (RUBIN & TOLKOFF-RUBIN, 1989).

Na literatura, há poucos estudos avaliando a evolução clínica dos pacientes TR infectados pelo VHC. A maioria dos estudos acompanhou os pacientes por tempo curto e utilizou metodologia retrospectiva.

Os trabalhos apresentam metodologias diferentes, nem todos realizaram pesquisa viral por PCR e poucos realizaram biópsia hepática sistematicamente.

Apesar da variada metodologia empregada nos estudos, a maioria dos autores não encontrou alteração na sobrevida dos pacientes, nem do enxerto renal quando compararam grupos transplantados anti-VHC(+) e anti-VHC(-) (PONZ et al., 1991; ROTH et al., 1991; POL et al., 1992; STEMPEL et al., 1993).

A expressão clínica da hepatite C nos transplantados renais parece ser de doença hepática lenta e progressiva, mais lenta do que na doença causada pelo vírus B (RUBIN, 1993), apesar do aumento expressivo da carga viral quantificada por técnica de PCR no período pós-Tx renal (ROTH et al., 1996; MAS et al., 2001).

Porém, já foi descrita evolução para cirrose em paciente com VHC, com morte por falência hepática após três anos do transplante (CHAN et al., 1995).

O estudo de HUO e colaboradores (2001), que comparou três grupos: transplantados renais anti-VHC(+), transplantados renais anti-HCV(-) e pacientes em HD anti-VHC(+) não encontrou diferenças estatísticas na sobrevida dos doentes e do enxerto renal no período médio de quatorze anos. O grupo com maior número de mortes foi o de pacientes em HD, porém os pacientes desse grupo apresentavam idade mais avançada.

Outro estudo que não encontrou diferenças na sobrevida de pacientes TR, nem do enxerto renal foi o de MEIER-KRIESCHE e colaboradores (2001). O diagnóstico da infecção foi exclusivamente sorológico e o seguimento foi de 96 meses. A única diferença encontrada neste estudo foi na causa das mortes. No grupo infectado houve maior número de mortes por infecção e doenças gastrointestinais. Já no grupo anti-HCV(-), foi mais frequente morte por doença cardiovascular.

O estudo retrospectivo de PEREIRA e "*The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group*" (1998), concluiu que a infecção pelo VHC está relacionada com aumento da mortalidade independente se o paciente permanece em hemodiálise ou se é transplantado. Apesar disso, recomenda a realização do Tx, que oferece maior benefício ao doente. O fato de o paciente ser anti-VHC(+) não deve ser um obstáculo à indicação do transplante renal.

Poucos trabalhos mostraram piora da sobrevida em pacientes anti-VHC(+), com aumento da mortalidade por doença hepática e principalmente por infecção (PEREIRA et al., 1995; LEGENDRE et al., 1998).

O aumento de morte por infecção nos pacientes anti-VHC(+) poderia ser secundário às alterações imunológicas já demonstradas em portadores de doença hepática crônica (LEGENDRE et al., 1998). Porém, esses trabalhos não realizaram biópsia hepática e utilizaram como grupo controle pacientes transplantados não infectados.

Os próprios autores sugerem que somente estudos com histologia hepática seriada e grupo-controle composto por pacientes em hemodiálise poderão esclarecer se há benefício ou não na realização do Tx renal em pacientes infectados pelo VHC.

KNOLL e colaboradores (1997) encontraram melhor sobrevida nos pacientes anti-VHC(+) que foram transplantados em comparação com pacientes também anti-HCV(+) candidatos ao transplante.

MATHURIN e colaboradores (1999) evidenciaram diminuição da sobrevida após dez anos do transplante renal em pacientes infectados com VHB ou VHC que possuíam cirrose hepática comprovada histologicamente (26% x 61%), sendo a insuficiência hepática a principal causa de morte desse grupo. Estes autores sugeriram a realização sistemática da biópsia hepática na avaliação pré-transplante, independente do valor das transaminases. Se encontrada cirrose hepática, a realização do Tx renal deve ser contra-indicada e concluíram que a mortalidade associada com hepatite crônica era na verdade resultado do desenvolvimento de fibrose hepática e conseqüente cirrose.

RAO e ANDERSON (1992) encontraram morte por falência hepática após cinco anos em 26% dos pacientes que apresentavam hepatite crônica persistente na biópsia, em 64% dos que apresentavam hepatite crônica ativa e em 55% dos que apresentavam hemossiderose.

Utilizando soro estocado, YNARES e colaboradores (1993) analisaram a sobrevida após cinco e dez anos de seguimento de pacientes TR, não encontrando diferença significativa quando comparados grupos de pacientes anti-VHC(+) e (-).

Há trabalhos que evidenciam pior sobrevida, em cinco anos de seguimento, de pacientes TR com RNA-VHC quando comparada ao grupo não infectado (MAS et al., 2001).

Estudos prospectivos com maior tempo de seguimento poderão mostrar alteração da sobrevida dos pacientes com anti-VHC(+), já que a infecção pelo VHC é uma doença crônica com evolução silenciosa e lenta. E somente estudos a longo prazo, comparando pacientes anti-VHC(+) transplantados e em diálise, serão esclarecedores.

Possivelmente, o verdadeiro impacto da hepatite C nos pacientes em hemodiálise nunca seja esclarecido, visto que a sobrevida destes doentes já é limitada pela própria insuficiência renal crônica (BECCARI, 1994).

Outras alterações na evolução dos TR infectados foram descritas, como, por exemplo, a maior ocorrência de infecção por citomegalovírus no período pós-transplante, mas sem alteração na sobrevida do paciente e enxerto renal (ROTH et al., 1996).

Outras infecções de etiologia bacteriana e fúngica também foram descritas mais freqüentemente em pacientes TR infectados pelo RNA-VHC (MAS et al., 2001). Porém, o aumento da morbidade e mortalidade secundário a infecções, no período pós-Tx renal, em pacientes com doença hepática crônica de diferentes etiologias já havia sido descrito anteriormente (WEIR et al., 1985).

Há descrição de maior ocorrência de rejeição vascular aguda e crônica nos pacientes anti-VHC(+) (COSIO et al., 1996). Porém, esse achado não foi encontrado por outro pesquisador (MORALES et al., 1993).

Há relato de desenvolvimento de diabetes mellitus no pós-Tx renal em pacientes previamente infectados pelo VHC, mas não está esclarecido qual seria o papel do vírus na patogênese dessa complicação (GÜRSOY et al., 2000c).

Até o momento, não há contra-indicação formal para a realização do transplante renal em pacientes infectados com o VHC, exceto se houver presença de insuficiência hepática e hipertensão portal (SANTOS et al., 1999; KODE et al., 2001).

A baixa morbidade e mortalidade por doença hepática crônica justifica a realização do Tx renal em pacientes infectados com VHC sem alteração na função hepática (KLIEM et al., 1996). Porém, nem todos os autores concordam com esta política, pelo achado freqüente de cirrose e risco de morte aumentado nos pacientes infectados pelo VHC mesmo enquanto são submetidos à HD (ESPINOSA et al., 2001).

E finalmente, apesar das possíveis complicações, alguns autores defendem a utilização de rins de doadores anti-VHC(+) para receptores anti-VHC(+) (KODE et al., 2001).

1.10. IMPORTÂNCIA DA HEPATITE C EM DOENTES RENAIIS (HEMODIALISADOS E TRANSPLANTADOS RENAIIS)

O vírus da hepatite C (VHC) pode causar doença renal e levar o paciente ao tratamento dialítico em cerca de 10% dos casos (DAGHESTANI & POMEROY, 1999).

Porém, é grande o número de pacientes em hemodiálise (HD) com insuficiência renal crônica terminal secundária a diferentes etiologias e que se encontram infectados por esse agente.

Por ser uma doença assintomática na grande maioria dos casos, o nefrologista e o doente em HD só suspeitam da infecção nos exames de rotina ou na ocasião da solicitação dos exames na avaliação preparatória para o transplante renal (Tx renal).

Estudo anterior evidenciou sorologia positiva para o VHC (anti-VHC+) em 47,5% dos pacientes transplantados renais do Hospital da Clínicas da UNICAMP (SOARES et al., 2000).

No Brasil, em vários centros de HD, o paciente é separado em sala especial quando apresenta anti-VHC(+). Apesar de essa medida isolada ser ineficaz no combate à transmissão do VHC, o médico talvez a pratique em razão de sua impotência frente ao problema. Não há consenso quanto à terapêutica anti-viral nessa população.

Existem várias questões a respeito da infecção pelo VHC em pacientes renais a serem respondidas, mas, sem dúvida, a principal delas é quanto ao verdadeiro impacto dessa infecção na sobrevida dos doentes e do enxerto renal.

Essa questão torna-se crucial quando o médico deve decidir entre permitir ou não a realização do transplante renal, sabendo que a cirurgia aumenta a sobrevida do paciente renal crônico terminal.

Por esse motivo, surgiu o interesse no acompanhamento dos pacientes transplantados renais infectados pelo VHC.

Este projeto foi iniciado com a avaliação do grau de acometimento hepático por estudo histológico e, também, pela análise das variáveis clínicas e virológicas na população de transplantados renais.



2. OBJETIVOS

- 2.1. Verificar a prevalência de pacientes com infecção pelo VHC submetidos ao transplante renal na região de Campinas, em determinado período.
- 2.2. Avaliar o grau de acometimento hepático pelo vírus C nos pacientes transplantados renais através de exames bioquímicos e histologia hepática.
- 2.3. Comparar as características epidemiológicas e laboratoriais de pacientes transplantados renais infectados e não infectados pelo VHC, identificando fatores de risco para a contaminação com o vírus; e a repercussão da infecção no paciente e no enxerto renal.
- 2.4. Verificar a capacidade diagnóstica do exame sorológico em detectar a infecção pelo VHC nessa população.



3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. PACIENTES

Foram incluídos no estudo pacientes submetidos ao transplante renal no período de janeiro de 1993 a dezembro de 1995, que apresentavam enxerto renal viável e estavam em acompanhamento regular no Ambulatório da Disciplina de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Todos os pacientes foram entrevistados, examinados e seus prontuários médicos revisados.

Foram colhidas as seguintes informações: nome, idade, sexo, etiologia da doença renal, tipo de diálise, tempo prévio em diálise, data da primeira transfusão de sangue, número total de transfusões, outros fatores de risco para contaminação (uso endovenoso de drogas e promiscuidade sexual), passado de icterícia, etilismo, doenças associadas, data do transplante, medicações imunossupressoras e número de transplante.

O tempo de infecção pelo VHC foi definido como o intervalo entre o primeiro fator de risco para contaminação (exemplos: data da primeira transfusão, data do início da diálise ou outros) até a data da realização da biópsia ou da avaliação, nos casos em que não foi realizada biópsia hepática.

3.2. EXAMES LABORATORIAIS

Foram solicitados os seguintes exames laboratoriais em todos os pacientes:

- ◆ sorologia para pesquisa de anticorpos contra o VHC por método de ELISA (3ª geração, Laboratório Abbott)
- ◆ ALT
- ◆ AST
- ◆ FA
- ◆ GGT
- ◆ Sorologia para hepatite B
- ◆ Sorologia para HIV

Aos pacientes que apresentaram anti-VHC(+), foram também solicitados os exames:

- ◆ Bilirrubina total e frações
- ◆ Albumina sérica
- ◆ RNI e atividade de protrombina
- ◆ Hemograma
- ◆ Ferritina sérica
- ◆ Ultra-sonografia de abdome superior

3.3. BIOLOGIA MOLECULAR

3.3.1. Detecção do RNA do VHC por PCR

A pesquisa do RNA do VHC foi realizada em todos os pacientes por técnica de PCR.

Foi coletado sangue em tubo com EDTA, centrifugado, separado o plasma, que foi congelado a -20⁰C até a realização do exame.

A detecção do VHC foi realizada utilizando-se o teste para o vírus da hepatite C com o *kit* AMPLICOR®, Roche, versão 2.0 ou utilizando reagentes já disponíveis no laboratório pelo método de extração do RNA viral com TRIZOL®.

Ambos métodos utilizam PCR. Quando os resultados da sorologia (ELISA 3) e pesquisa por PCR foram discordantes, tanto a sorologia, como a pesquisa viral por PCR foram repetidas, e esta foi realizada pelos dois métodos, que serão descritos a seguir.

1) Método de detecção do RNA viral com *kit* (ROCHE®)

O RNA do VHC foi isolado do plasma por lise de partículas virais e precipitação do RNA com álcool. O teste AMPLICOR® utiliza os *primers* KY78 e KY80 para definir a sequência de 244 nucleotídeos dentro da região 5' NC, altamente conservada, presente em todos os genotipos do vírus.

Posteriormente, foi realizada a reação de transcrição reversa com a enzima recombinante termoestável DNA polimerase *Thermus thermophilus*, gerando DNA complementar.

Em seguida deu-se início à amplificação do material após exposição de seqüências de *primers* e colocação em termociclador.

Seguindo a amplificação por PCR, deu-se início à reação de hibridização. Foi efetuada a detecção do VHC com a leitura do resultado por técnica de absorbância.

Os possíveis resultados do teste foram: menor que 0,3 (RNA-VHC não detectado), maior ou igual a 1 (RNA-VHC detectado), ou maior que 0,3 e menor que 1 (duvidoso).

2) Método de extração do RNA viral com TRIZOL®:

A extração do RNA viral foi realizada conforme descrição a seguir:

- Adicionaram-se 150 microlitros do reagente TRIZOL® em 50 microlitros do plasma analisado.
- Após incubação por 5 min, adicionaram-se 40 microlitros de clorofórmio.
- Centrifugou-se por 14000 rpm, a 4°C por 15 min.
- Transferiu-se o RNA viral sobrenadante para outro tubo e acrescentaram-se 50 microlitros de dextran T500 (1 micrograma/microlitro).
- Adicionaram-se 100 microlitros de isopropanolol e incubou-se à temperatura ambiente.
- Centrifugou-se e após a precipitação do RNA, foi feita a lavagem com 200 microlitros de etanol a 75% gelado.

Em seguida, iniciou-se a síntese de DNA complementar (c-DNA):

- Adicionou-se ao precipitado a mistura de água tratada com dietilpirocarbonato (DEPC) e *primers* randomizados (pd-N-6), e incubou-se por 10 min a 70°C.
- A amostra foi colocada a 42°C e adicionou-se a solução Master-mix (25 U de inibidor de ribonuclease de placenta humana, 4 microlitros do tampão da transcriptase reversa (vírus da mieloblastose aviária): AMV-RT5x, 1 microlitro de dNTPs a 10 mM e 8 U AMV-RT.
- Ajustou-se o volume total com DEPC para 8 microlitros, adicionaram-se 12 microlitros de *primers* randomizados desnaturados. Incubou-se por 90 min a 42°C.

Realizou-se a primeira amplificação por PCR com adição de 45 microlitros da mistura para amplificação (Taq polimerase e *primers* externos) para cada 5 microlitros de c-DNA. Colocou-se em termociclador e repetiu-se por 40 vezes o ciclo de amplificação.

Posteriormente, fez-se a análise do produto da PCR em gel de agarose a 2%. A banda específica do VHC correspondia a 300 pares de base, aproximadamente.

Quando a quantidade do produto não foi suficiente, foi realizada a segunda amplificação, utilizando o produto amplificado e como *primers* o *nested (inner)*. Após a segunda amplificação, repetiu-se a eletroforese. A presença do VHC foi detectada pela presença de bandas de 240 pares de base na placa de gel.

3.3.2. Genotipagem

O método para genotipagem do VHC foi o da hibridização reversa, utilizando-se o *kit* INNO-LIPA II (Innogenetics M.V., Bélgica), segundo as normas do fabricante.

Utilizando o produto amplificado anteriormente, foi realizada a desnaturação e hibridização. Após a hibridização, foi colocada streptavidina marcada com fosfatase alcalina para ligação com os híbridos.

A incubação com cromógeno promoveu a formação de precipitado lilás ou marrom.

A leitura foi feita através da comparação com gabarito fornecido pelo fabricante, que de acordo com as bandas visíveis, fornecia os possíveis tipos e subtipos virais: 1, 1a, 1b, 1a/1b, 2, 2a/2c, 2b, 3, 3a, 3b, 3c, 4, 4a, 4b, 4c/4d, 4e, 4f, 4h, 5a e 6a.

3.4. HISTOLOGIA HEPÁTICA

Todos os pacientes que apresentaram anti-VHC(+) foram candidatos à realização de biópsia hepática, independente dos valores das transaminases.

Não utilizamos o resultado da pesquisa viral por PCR para indicação da biópsia hepática, pois este foi obtido apenas no término deste estudo.

A classificação histológica utilizada, foi a adotada pela Sociedade Brasileira de Hepatologia e publicada por GAYOTTO e colaboradores, ver anexo (GED, 2000).

Para a análise histológica, foram utilizadas as colorações de rotina do laboratório de anatomia patológica: hematoxilina e eosina, tricrômio de Masson, preparação para reticulina e coloração para ferro (*Perls*). As lâminas foram analisadas por dois patologistas, sem comunicação dos resultados entre si.

A biópsia hepática foi realizada em ambiente hospitalar. O procedimento foi realizado via percutânea. Foi feita anestesia local com solução de xilocaína 2% estéril na quantidade de até 10 ml em espaço intercostal, injetando-se na pele, tecido subcutâneo e cápsula hepática guiada por imagem de ultra-sonografia.

A retirada do fragmento hepático foi realizada com agulha TRUCUT 14 Gauge (Baxter®). O fragmento foi submerso em solução de formol a 10% e em seguida foi levado para análise anátomo-patológica.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos(as) pacientes do estudo:

- ◆ Gestantes
- ◆ Com anti-HIV positivo
- ◆ Com idade menor que 18 e maior que 65 anos
- ◆ Sem acompanhamento ambulatorial regular

Foram excluídos pacientes para a realização de biópsia hepática:

- ◆ Em etilismo vigente
- ◆ Em uso contínuo de medicação anti-coagulante ou anti-plaquetária
- ◆ Com RNI maior que 1,5 ou atividade de protrombina menor que 50%
- ◆ Com número de plaquetas menor que $50.000/\text{mm}^3$
- ◆ Com hemoglobina menor que 10 g/dl
- ◆ Com ascite à US
- ◆ Com AgHBs sérico positivo
- ◆ Sem consentimento informado para biópsia hepática

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizadas tabelas de frequências para variáveis categóricas (sexo, número de transfusões, álcool, etc) e estatísticas descritivas para variáveis contínuas (idade, tempo de hemodiálise, tempo de infecção, etc). Foi verificada a frequência dessas variáveis em cada grupo.

Para verificar se existia associação (diferença) entre os grupos com relação às variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado. Quando os valores esperados foram menores que cinco, utilizou-se o teste exato de Fisher, sendo significativa a associação (diferença) quando o p-valor $< 0,05$.

Para verificar se existia diferença entre os grupos com relação às variáveis contínuas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney (também conhecido como teste de Wilcoxon), que compara dois grupos em função da soma dos postos de observações. Quando a comparação foi feita com mais de dois grupos, utilizamos o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

Dizemos que os grupos foram estatisticamente diferentes quando p -valor do teste aplicado foi $< 0,05$.



4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

No período de janeiro de 1993 a dezembro de 1995, foram realizados 206 transplantes renais. Destes, 106 pacientes apresentavam enxerto renal viável na presente avaliação. Foi possível obter informações completas e coleta de sangue de 87 pacientes, que constituíram a população final do estudo.

Foram identificados 45 pacientes anti-VHC(+) e 42 pacientes anti-VHC(-) com enxerto renal funcionante e em acompanhamento regular no ambulatório.

A pesquisa do RNA-VHC por PCR foi positiva em 44/45 (98%) dos pacientes anti-VHC(+) e em 2/42 (5%) dos pacientes anti-VHC(-).

Utilizando a pesquisa viral por PCR como exame "padrão-ouro", a sorologia (ELISA 3) mostrou sensibilidade de 95,7%, especificidade de 97,6%, valor preditivo positivo de 97,8%, valor preditivo negativo de 95,2% e acurácia de 96,6% (tabela 1).

Tabela 1: Tabela de dupla entrada entre anti-VHC (ELISA 3) e PCR

ELISA 3	PCR		TOTAL
	Positivo	Negativo	
Positivo	44	1	45
Negativo	2	40	42
TOTAL	46	41	87

As características epidemiológicas dos pacientes RNA-VHC(+) e RNA-VHC(-) são apresentadas na tabela 2.

Comparando-se os grupos de pacientes RNA-VHC(+) e RNA-VHC(-), não encontramos diferenças estatisticamente significativas quanto a: idade, sexo, antecedente de etilismo, etiologia da doença renal, tempo de transplante, número de transplantes e tipo de doador (cadáver ou vivo).

Encontramos diferença estatística no tempo de hemodiálise, com mediana de 30 ± 27 (1 a 120) e 21 ± 22 (0 a 114) meses nos grupos RNA-VHC(+) e RNA-VHC(-), respectivamente, p-valor 0,035.

Não encontramos diferença estatística no número de transfusões de sangue, que foi de $4,2 \pm 3,4$ (mínimo 0 e máximo 11) unidades no grupo RNA-VHC(+) e $4,2 \pm 4,6$ (mínimo 0 e máximo 20) unidades no pacientes RNA-VHC(-), p-valor 0,51.

Tabela 2: Características epidemiológicas

	RNA-HC(+)	RNA-VHC(-)	p-valor
	N = 46	N = 41	
Idade (anos)	$40,3 \pm 7,3$	$39,5 \pm 8,6$	0,58
Sexo (M / F)	34 / 12	25 / 16	0,20
História de álcool N (%)	5 (10,9)	4 (9,8)	1
Etiologia da IRC:			
Glomerulonefrite	15	17	
Diabetes	1	2	
Hipertensão arterial	5	1	0,23
Nefropatia intersticial	2	6	
Desconhecida	20	12	
Outras	3	3	
Tempo de diálise(meses)	30 ± 28	21 ± 22	0,035
Tempo de transplante (meses)	77 ± 9	80 ± 10	0,13
Número de transfusões sanguíneas	$4,2 \pm 3,4$	$4,2 \pm 4,6$	0,51
Transplante prévio N (%)	5 (10,9)	1 (2,4)	0,21
Doador (vivo / cadáver)	19 / 27	13 / 28	0,35

4.2. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS

Houve diferença significativa nos níveis das transaminases ALT e AST na comparação entre os grupos, tabelas 3 e 4.

Os níveis séricos da ALT foram normais em 33/46 (72%) dos pacientes do grupo RNA-VHC(+) e em 38/41 (93%) dos pacientes do grupo RNA-VHC(-).

Somente três pacientes apresentaram ALT alterada no grupo RNA-VHC(-), dos quais dois apresentaram elevação de 1,5 vezes o LSN e um paciente 2,5 vezes o LSN.

No grupo RNA-VHC(+), somente treze pacientes (28,3%) apresentaram ALT elevada, variando de: 1,5(11%), 2(4,4%), 3(7%), 4(2%), 5(2%) a 6(2%) vezes o LSN.

Os níveis da AST foram normais em 38/46 (83%) e 40/41 (98%) dos pacientes RNA-VHC(+) e RNA-VHC(-), respectivamente.

Tabela 3: Valores de ALT nos grupos, em número de vezes o LSN.

ALT	RNA-VHC(+)	RNA-VHC(-)
	N (%)	N (%)
≤ 1	33 (72)	38 (93)
> 1	13 (28)	3 (7)
TOTAL	46	41

Teste Qui-quadrado **p-valor 0,01**

Tabela 4: Valores de AST nos grupos, em número de vezes o LSN.

AST	RNA-VHC(+)	RNA-VHC(-)
	N (%)	N (%)
≤ 1	38 (83)	40 (98)
>1	8 (17)	1 (2)
TOTAL	46	41

Teste Exato de Fisher **p-valor 0,03**

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto às variáveis FA e GGT, ver tabelas 5 e 6 .

Tabela 5: Valores da FA, em número de vezes o LSN.

FA	RNA-VHC(+)	RNA-VHC(-)
	N (%)	N (%)
<ou= 1	45 (98)	41 (100)
> 1	1 (2)	0
TOTAL	46	41

Teste Exato de Fisher **p-valor 1,0**

Tabela 6: Valores de GGT, em número de vezes o LSN.

GGT	RNA-VHC(+)	RNA-VHC(-)
	N (%)	N (%)
<ou= 1	27 (59)	30 (73)
> 1	19 (41)	11 (27)
TOTAL	46	41

Teste Qui-quadrado **p-valor 0,16**

Não houve diferença entre os valores de creatinina sérica (mg/dl), tabela 7.

Tabela 7: Valores de creatinina (mg/dl)

PCR	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Negativo	41	1,8	0,7	0,8	1,6	3,4
Positivo	46	1,6	0,7	0,6	1,4	3,8

Teste de Mann-Whitney **p-valor 0,29**

Todos os pacientes anti-VHC(+) apresentaram os valores de bilirrubinas, albumina sérica, ferritina sérica e número de plaquetas normais. Apenas um paciente apresentou elevação do valor RNI, secundária ao uso crônico de anti-coagulante oral por antecedente de trombose em membro inferior.

4.3. OCORRÊNCIA DE PROCESSO INFECCIOSO NO PERÍODO PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Não houve diferença significativa no número de pacientes com algum quadro infeccioso no período pós-transplante na comparação entre os grupos, ver tabela 8.

No grupo com PCR positivo, nove pacientes apresentaram algum episódio infeccioso pós-Tx renal. As formas de infecção foram: infecção do trato urinário (ITU) inferior, como episódio único ou de repetição, pneumonia ou celulite em membro inferior.

No grupo de pacientes RNA-VHC(-), cinco pacientes apresentaram ITU de repetição como única forma de infecção no período pós-transplante.

Tabela 8: Presença de episódio infeccioso pós-Tx renal

	PCR positivo	PCR negativo
	N (%)	N (%)
Presença de infecção	9 (20)	5 (12)
TOTAL	46	41

Teste Qui-quadrado **p-valor 0,35**

4.4. RESULTADOS DA ULTRA-SONOGRAFIA DE ABDOME

Quarenta e cinco pacientes anti-VHC(+) foram submetidos à realização de ultra-sonografia de abdome (US). Dezesesseis pacientes (36%) apresentaram características morfológicas hepáticas normais, 14/45 (31%) apresentaram esteatose, 11/45 (24%) mostraram características morfológicas compatíveis com hepatopatia crônica e 4/45 (9%) compatíveis com cirrose hepática (CH), ver gráfico 1.

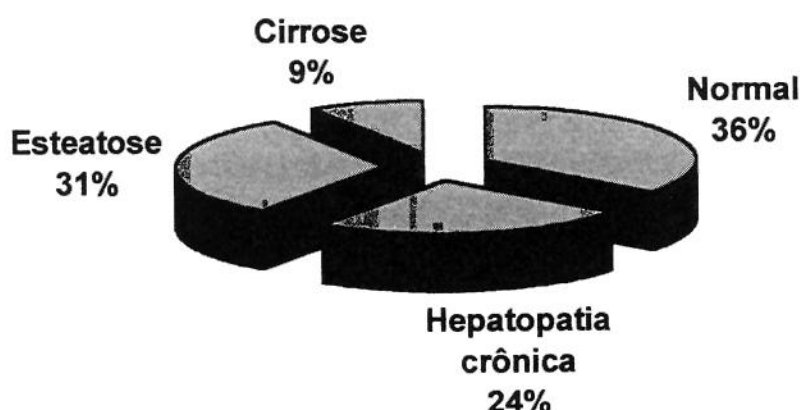


Gráfico 1: Características da morfologia hepática à US de abdome em 45 pacientes anti-VHC(+).

Analisando somente os pacientes que foram submetidos tanto à US de abdome como à biópsia hepática, encontramos: treze pacientes com esteatose hepática à US, dos quais 12 apresentaram hepatopatia crônica e 1 mostrou fígado reacional (FR) à histologia.

Dois pacientes com morfologia de hepatopatia crônica confirmaram hepatite crônica na análise histológica.

De três pacientes com morfologia de cirrose hepática ao US, um apresentou FR, outro hepatite crônica e um paciente apresentou cirrose hepática na biópsia.

Em oito pacientes com morfologia hepática normal ao US, cinco apresentaram FR e três hepatite crônica na biópsia, ver tabela 9.

Tabela 9: Comparação dos resultados da US de abdome e histologia hepática em 26 pacientes com RNA-VHC positivo

US de abdome: N	Histologia hepática: N
Esteatose: 13	Hepatite crônica: 12
	Fígado reacional: 1
Hepatopatia crônica: 2	Hepatite crônica: 2
Cirroze hepática: 3	Fígado reacional: 1
	Hepatite crônica: 1
	Cirroze hepática: 1
Normal: 8	Fígado reacional: 5
	Hepatite crônica: 3

A presença de esplenomegalia foi detectada em 9/45 (20%) pacientes. Quatro deles foram também submetidos à biópsia hepática, que mostrou CH em um e hepatite crônica em três pacientes.

Pacientes com antecedente de etilismo apresentaram os seguintes achados ao US: esteatose hepática em dois, hepatopatia crônica em um e morfologia hepática normal em três pacientes.

4.5. IMUNOSSUPRESSÃO

Todos os pacientes receberam como tratamento inicial para imunossupressão as drogas azatioprina e prednisona associadas ou não à ciclosporina. O tratamento para imunossupressão administrado no momento da presente avaliação encontra-se na tabela 10.

A maioria dos pacientes encontrava-se em uso da associação de ciclosporina, azatioprina e prednisona em diferentes dosagens.

Tabela 10: Imunossupressão em uso

Drogas	RNA-VHC (-)	RNA-VHC (+)
Imunossupressoras:	N=41	n=46
C+A+P n (%)	25 (61)	19 (41)
C+P	5 (12)	15 (33)
C+P+M	8 (20)	6 (13)
A+P	2 (5)	2 (4)
A+M	1 (2)	0
A+P+M	0	1 (2)
P+M	0	2 (4)
C+A+P+M	0	1 (2)

C: Ciclosporina, A: Azatioprina, P: Prednisona e M: Micofenolato

Houve diferença estatística na dose de ciclosporina em mg/kg de peso utilizada. O grupo RNA-VHC(-) usava dose maior que a dos pacientes RNA-VHC(+), medianas de 3,1 mg/kg e 2,7 mg/kg, respectivamente (p-valor 0,0003), tabela 11.

Tabela 11: Estatísticas descritivas da variável ciclosporina/peso (mg/Kg) por grupo

PCR	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Negativo	35	3,3	1,2	1,6	3,1	6,5
Positivo	39	2,12	4,6	0,7	2,7	4,81
Teste de Mann-Whitney		p-valor=0,0003				

4.6. REJEIÇÃO AO ENXERTO RENAL

Encontramos diferença significativa quanto ao número de rejeições. Aproximadamente, metade dos pacientes RNA-VHC(-) apresentou um único episódio de rejeição no período pós-TR, enquanto que somente 22% dos pacientes RNA-VHC(+) apresentaram pelo menos um episódio de rejeição (Tabela 12).

Tabela 12: Número de episódios de rejeição ao enxerto renal por grupo

Número	RNA-VHC(+)	RNA-VHC(-)
	N (%)	N (%)
0	36 (78)	22 (54)
1	9 (20)	19 (46)
2	1 (2)	0
TOTAL	46	41

Teste Exato de Fisher **p-valor 0,011**

4.7. CARACTERÍSTICAS VIRAIS

4.7.1. Genotipagem

Em 34/46 (76%) pacientes RNA-VHC(+) foi realizado estudo da genotipagem do vírus, sendo encontrado genotipo 1 em 71%, 2 em 3% e 3 em 20% dos casos. Em dois pacientes, não foi possível a identificação do genotipo, pelo não aparecimento de bandas para leitura.

O subtipo viral mais prevalente foi o 1a (62%), seguido pelo

3a (21%) e 1b em 18%, em relação aos casos em que foi possível sua identificação. Não foi possível especificar o subtipo do genotipo 2.

Um paciente mostrou-se infectado por genotipos diferentes 1a e 2, e dois pacientes mostraram-se infectados pelos subtipos 1a e 1b ao mesmo tempo.

4.7.2. Sorologia para hepatite B

A sorologia para o VHB resultou nos seguintes dados: seis pacientes do grupo RNA-VHC(+) e dois do grupo RNA-VHC(-) apresentaram AgHBs positivo. Destes, quatro pacientes do primeiro grupo e dois do segundo apresentavam replicação viral, pela presença do AgHBe na sorologia ($p>0,05$).

Houve diferença estatística na frequência dos marcadores anti-HBc e anti-HBe, com $p<0,05$, ver tabela 13.

Tabela 13: Sorologia para Hepatite B por grupo

	RNA-VHC(+)	RNA-VHC(-)
	N (%)	N (%)
AgHBs(+)	6 (13)	2 (4,9)
AgHBe(+)	4 (9)	2 (4,9)
Anti-HBE(+)	10 (22)	2 (5) *
Anti-HBC(+)	29 (63)	8 (20) *
Anti-HBS(+)	18 (39)	14 (34)

* P-valor < 0,05

4.8. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Vinte e seis pacientes que apresentavam anti-VHC(+) e que, posteriormente, confirmaram a presença do RNA-VHC(+) por PCR, foram submetidos à biópsia hepática.

Nenhum paciente deixou de ser submetido ao procedimento por alteração dos exames de coagulação, exceto um paciente que apresentava valor de RNI alterado secundário ao uso crônico de medicação anti-coagulante.

Nove pacientes que se encontravam em uso contínuo de medicação anti-agregante plaquetária, um paciente que apresentava taxa de hemoglobina menor que 10 g/dl e oito pacientes que se recusaram à realização do exame não foram submetidos à biópsia hepática.

O tempo de infecção pelo VHC estimado foi de dez anos (tabela 14), e o intervalo entre a biópsia e a data do transplante foi de seis anos, aproximadamente.

Tabela 14: Estatística descritiva da variável Tempo de Infecção (meses)

PCR	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Positivo	46	115,3	27,7	69	111	192

O intervalo entre a realização do transplante renal e a realização da biópsia hepática, que corresponde ao tempo de imunossupressão medicamentosa, foi de seis anos, aproximadamente, e está descrito na tabela 15.

Tabela 15: Tempo de imunossupressão medicamentosa (meses) por grupo.

PCR	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Negativo	41	80	10,3	59	84	96
Positivo	46	77	9	61	76	95

Na biópsia hepática, foram encontrados os seguintes resultados: hepatite crônica em 73% e fígado reacional ou características histológicas inespecíficas em 27% dos pacientes.

Dos pacientes com hepatite crônica, 54% dos pacientes apresentaram atividade inflamatória peri-portal em graus leve(2) ou muito leve(1), somente 19% apresentaram grau moderado(3), e nenhum paciente apresentou grau 4.

Sessenta e um por cento (16/26) dos pacientes apresentaram grau leve ou muito leve de fibrose. Somente um paciente (4%) apresentou cirrose (grau 4) no momento da avaliação.

Estes e outros achados histológicos estão descritos na tabela 16.

Dos elementos etiológicos associados à presença do VHC, a esteatose foi o achado mais comum, estando presente em 9/26 (35%) casos.

De nove pacientes que mostraram esteatose na histologia, quatro apresentaram esteatose hepática, um hepatopatia crônica, dois cirrose hepática e dois pacientes evidenciaram morfologia hepática normal à US.

Dos pacientes que apresentaram esteatose à histologia, três admitiram etilismo em período prévio à realização do transplante.

Outros achados, como agregados linfóides e degeneração eosinofílica, foram menos freqüentes. Apenas um paciente apresentou lesão ductal.

Não foi encontrada siderose nas lâminas analisadas.

Tabela 16: Histologia hepática em vinte e seis pacientes ANTI-VHC(+), RNA-VHC(+) e AgHBs(-)

Histologia	Grau	N (%)
Estrutural (Fibrose)	0	9 (35)
	1	11 (42)
	2	5 (19)
	3	0
	4	1 (4)
Atividade inflamatória Portal	0	4 (15)
	1	5 (19)
	2	12 (46)
	3	5 (19)
	4	0
Atividade inflamatória Parenquimatosa	0	5 (19)
	1	11 (42)
	2	8 (31)
	3	2 (8)
	4	0
Atividade inflamatória Peri-portal	0	7 (27)
	1	6 (23)
	2	8 (31)
	3	5 (19)
	4	0
Esteatose	Sim	9 (35)
Agregados linfóides	Sim	8 (31)
Degeneração eosinofílica	Sim	2 (8)
Lesão ductal	Sim	1 (4)

Resultados

Não foram comparadas as variáveis histológicas: fibrose, atividade inflamatória parenquimatosa e portal com as variáveis epidemiológicas e laboratoriais, pois o grupo submetido à biópsia mostrou-se muito homogêneo quanto aos graus dessas características, apresentando alterações leves ou muito leves na maioria dos casos.

Ao relacionar a variável atividade inflamatória peri-portal com as demais variáveis clínicas e laboratoriais, observou-se que não houve associação entre os graus de inflamação e os níveis de transaminases, nem com os genotipos virais. Somente 7/19 dos pacientes com algum grau de atividade inflamatória peri-portal apresentaram elevação da ALT.



5. DISCUSSÃO

A infecção pelo VHC é a principal causa de cirrose e falência hepática, sendo portanto a etiologia mais freqüente das cirroses com necessidade de transplante hepático no mundo, atualmente. E ainda está associada a 10% das hepatites crônicas de todos os receptores de órgãos (FISHMAN et al., 1996).

A doença hepática crônica é uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes renais, tanto em diálise como em transplantados renais (AROLDI et al., 1992).

A prevalência de anti-VHC-positivo é mais alta em receptores renais do que na população em geral, variando de 6 a 46% de acordo com o local da população estudada (ROTH et al., 1994).

Estudos têm mostrado também alta prevalência de marcadores do vírus B (HARNETT et al., 1987) e do TT vírus nos doentes renais (YOKOSUKA et al., 2000).

Na série estudada, a prevalência de anti-VHC-positivo foi de 52% e do RNA viral por PCR foi de 53%.

A sorologia (ELISA 3) mostrou boa sensibilidade e especificidade. Não há dados na literatura comparando essas técnicas em doentes renais, apesar de o teste ELISA 2 e PCR já demonstrarem boa correspondência nos resultados (ZEUZEM et al., 1996).

Estudo avaliando a distribuição genotípica em TR e hemodialisados mostrou genotipo 1, com subtipo 1b mais prevalente em diferentes períodos ao longo do tempo, seguido pelo subtipos 2a, 3a, 4a e 5a (POL et al., 1995).

A distribuição genotípica do grupo em estudo também demonstrou o genotipo 1 como o mais freqüente, seguido pelo tipo 3. Porém, o subtipo mais comum nesta série foi o 1a.

Essa distribuição varia de acordo com a área geográfica, e parece ser semelhante à da população sem doença renal (COLLEONI et al., 1996).

Encontramos co-infecção por subtipos virais diferentes em três pacientes. Fato esse não relatado na literatura, o que reforça a tese de esses doentes estarem constantemente expostos à contaminação, seja por transfusão de sangue e principalmente, por transmissão nosocomial.

Vários autores relatam associação entre a presença de anti-HCV positivo e o tempo de permanência em programa de hemodiálise e também com o número de transfusões de sangue (KLAUSER et al., 1992; MORALES et al., 1993; SIMON et al., 1994; SANCHEZ-TAPIAS, 1999).

O único fator de risco detectado neste estudo foi o tempo em hemodiálise, que foi significativamente mais longo no grupo infectado pelo vírus C, conforme já constatado em estudos prévios (YAMAGUCHI et al., 1990; PEREIRA et al., 1995).

Outros fatores de risco, tais como transfusão de sangue e o tipo de diálise (CHAN et al., 1991) não foram detectados nesta população, e isso pode ser explicado pelo pequeno número de transfusões referido pelos doentes e pelo pequeno número de pacientes submetidos à diálise peritoneal em nossa região.

A prevalência de anti-VHC-positivo está também associada à presença de marcadores sorológicos de infecção pelo VHB (BERTHOUX, 1995).

No grupo estudado de pacientes infectados com o RNA-VHC, apesar de nenhuma diferença quanto à prevalência do antígeno de superfície, foram encontradas taxas mais altas de anti-HBC (64% *versus* 19%, $p < 0.01$).

Elevação das transaminases em pacientes transplantados renais anti-VHC(+) é relatada em torno de 20 a 70% dos casos (FABRIZI et al., 2001).

Na série estudada, somente 28% de todos os pacientes RNA-VHC(+) e 27% dos pacientes com hepatite crônica na biópsia apresentaram valores da ALT alterados.

A baixa frequência de alterações bioquímicas reforça a necessidade de indicação da biópsia hepática para real avaliação do dano hepático causado pelo VHC, hoje considerado como exame "padrão-ouro" na avaliação da doença hepática crônica nessa população (GÜRSOY et al., 2000b; RAO et al., 1993).

Por isso, optou-se pela realização do procedimento independentemente dos níveis da ALT em todos os pacientes anti-VHC-positivos. Não se utilizou o critério RNA-VHC(+), pois seus resultados tornaram-se disponíveis somente no final deste estudo. Todos os pacientes biopsiados confirmaram-se virêmicos.

A duração da infecção pelo VHC pode interferir nos resultados da histologia hepática (FABRIZI et al., 2001). Na presente série, o tempo de infecção pelo VHC foi estimado em dez anos, e a biópsia foi realizada em período médio de seis anos após o transplante renal.

O tempo de infecção foi baseado no intervalo entre o primeiro fator de risco para infecção até o momento desta análise. O primeiro fator de risco identificado em todos os pacientes foi a data de início da hemodiálise, já que os pacientes lembravam-se da primeira transfusão de sangue somente após o início do tratamento dialítico. Nenhum paciente admitiu uso endovenoso de drogas ilícitas. Na presente avaliação, nenhum paciente admitiu etilismo, apesar de nove pacientes relatarem esse hábito antes da realização do Tx renal.

O cálculo do tempo de infecção pelo VHC pode ter superestimado o resultado em uma minoria dos doentes, já que uma pequena porcentagem de doentes pode ter adquirido o vírus através do enxerto renal (MORALES et al., 1993).

A histologia evidenciou lesão hepática compatível com hepatite crônica secundária ao VHC em 73% dos casos. Porém, a maioria dos pacientes apresentou graus de atividade inflamatória e de fibrose leves.

A pequena proporção de lesão hepática grave na série em estudo pode ser explicada pela indicação de biópsia independente dos níveis das transaminases e por serem pacientes com enxerto renal funcionante.

Resultados de histologia hepática, evidenciando lesão hepática mais grave que a encontrada neste estudo, podem ser explicados pela seleção de pacientes com alteração das aminotransferases como critério para realização da biópsia (MORALES et al., 1993).

Não se encontrou no presente estudo presença de siderose na histologia. Esse fato pode ser explicado pelo número relativamente baixo de transfusões referidas durante o período de hemodiálise no grupo selecionado. Sabe-se que a presença de siderose é fator de progressão da fibrose em pacientes com doença hepática pelo VHC (KLIEM et al., 1996) e uma das causas de cirrose hepática em pacientes transplantados renais (RAO & ANDERSON, 1982). Sua ausência pode ter colaborado pelo achado de lesão hepática mais leve no grupo em estudo.

Acredita-se que a lesão hepática causada pelo vírus C seja principalmente, mediada imunologicamente, assim como a do vírus B. Assim, a observação clínica de doença hepática lenta e com pouca lesão histológica nos transplantados renais infectados pelo vírus C poderia ser explicada por esse motivo. O paciente imunossuprimido não seria capaz de manifestar resposta imunológica suficiente para danificar o tecido.

Porém, o seguimento clínico e histológico de pacientes transplantados renais infectados pelo vírus B mostrou progressão da doença, provavelmente secundária à ação citopática direta do vírus, que se encontra em títulos séricos muito mais altos que no período pré-transplante (MARTIN & FRIEDMAN, 1995). Os títulos séricos do VHC também se encontram elevados no período pós-transplante. A diferença nos comportamentos desses dois vírus hepatotrópicos, nessa situação clínica, ainda está para ser esclarecida.

A literatura é controversa quanto à incidência de episódios de rejeição aguda em receptores renais infectados pelo VHC. Enquanto alguns autores consideram o vírus C como agente protetor, outros encontraram maior incidência de rejeição (COSIO et al., 1996). Outros, ainda, não encontraram diferenças na incidência de rejeição aguda (MORALES et al., 1993).

Na série estudada, o número de rejeição no grupo RNA-VHC-positivo foi mais baixo do que o do grupo negativo. Este grupo também se encontrava em uso de dosagem de ciclosporina estatisticamente mais elevada que o grupo primeiro grupo.

O tratamento de receptores renais com infecção pelo VHC é desafiante. Até o momento, não há informação suficiente sobre o tratamento imunossupressor ideal para pacientes transplantados renais com doença hepática crônica.

A droga azatioprina já foi relacionada ao risco aumentado para o desenvolvimento de disfunção hepática crônica e morte no período pós-transplante renal tardio (DAVID-NETO et al., 1999).

A influência da droga micofenolato mofetil no TR infectado pelo VHC é ainda desconhecida.

O tratamento da hepatite crônica ativa com interferon é atualmente contra-indicado na população de transplantados renais, pelos altos índices de rejeição ao enxerto (MARCELLIN et al., 1996; TOKUMOTO et al., 1999), mas é seguro em pacientes em hemodiálise e foi utilizado em candidatos ao Tx renal mostrando resultados animadores (ELLIS et al., 1993; ÖZYILKAN et al., 1995; IZOPET et al., 1997; CASANOVAS-TALTAVULL et al., 2001).

Apesar de alguns estudos demonstrarem morbidade e até mortalidade aumentadas em pacientes infectados pelo VHC, a maioria dos autores não contra-indica a realização do Tx renal (KODE et al., 2001), uma vez que as principais causas de morte nessa população ainda são doenças cardiovasculares e diferentes tipos de câncer (BRIGGS, 2001).

Em resumo, a prevalência de RNA-VHC(+) foi mais alta no grupo avaliado do que a verificada em outros estudos e pode ser atribuída ao período selecionado de transplantados renais. Os testes para detecção do VHC e o uso da eritropoietina tornaram-se rotina no Hospital das Clínicas da UNICAMP somente a partir de 1994.

Apesar da alta taxa de infecção, nós encontramos doença hepática leve na histologia após período de infecção estimado em torno de dez anos e cerca de seis anos de imunossupressão medicamentosa.

Investigação adicional com biópsias hepáticas seriadas em maior número de doentes e com longo seguimento será necessária para completar este estudo.

As altas taxas de infecção pelo VHC são estímulos para que haja mais rigor nas medidas preventivas para infecção nos centros de hemodiálise. Sem dúvida, a principal delas corresponde ao seguimento restrito às precauções universais preconizadas para patógenos do sangue.

Estimulam, também, o tratamento dos pacientes em HD já infectados, na tentativa de diminuir o risco de infectividade dentro de cada centro. E, no futuro, o desenvolvimento de vacina para a hepatite C poderá auxiliar na queda da incidência da infecção nesse grupo de risco.



6. CONCLUSÕES

- A prevalência de marcadores de infecção pelo VHC na população de pacientes transplantados renais com enxerto renal viável é alta em nosso meio.
- A avaliação histológica desses pacientes mostrou dano hepático leve ou muito leve na maioria dos casos após período de dez anos de infecção pelo VHC, aproximadamente.
- Na comparação das variáveis epidemiológicas entre os grupos de pacientes infectados e não infectados pelo VHC, foi identificado antecedente de maior tempo de duração de hemodiálise no grupo infectado.
- O grupo de pacientes infectados pelo VHC apresentou número de episódios de rejeição estatisticamente menor do que o grupo não infectado, no período pós-transplante renal de aproximadamente seis anos.
- A dose de ciclosporina em uso também foi estatisticamente menor no grupo com infecção pelo VHC.
- Comparando-se à pesquisa do genoma viral por PCR, o exame sorológico, pela técnica de ELISA (terceira geração), mostrou excelente capacidade em diagnosticar a infecção pelo VHC.



7. SUMMARY

Background. The prevalence of anti-HCV positive is higher among patients in dialysis and in kidney recipients than in normal population. HCV infection is the main cause of chronic liver disease in renal transplant patients. Liver biopsy and virological analysis were performed to clarify the liver damage in kidney recipients. **Methods.** Renal recipients patients with at least five years under immunosuppression were submitted to clinical and laboratorial detailed analyses. Patients who tested anti-HCV positive were candidates to liver biopsy with no regard to transaminase levels. **Results.** Forty-five patients tested anti-HCV positive and 42 anti-HCV negative. Twenty-six anti-HCV and RNA-HCV positive patients were submitted to liver biopsy. Seventy-three percent of these patients presented chronic hepatitis, from these only one patient presented cirrhosis. Only 28% of anti-HCV positive group presented elevated ALT levels. Anti-HCV positive patients presented longer previous time on dialysis and less rejection episodes than group anti-HCV negative ($p<0.05$). All patients anti-HCV positive, except one, tested RNA-HCV positive by PCR. **Conclusions.** In this series, the prevalence of anti-HCV positive is 51.7%. The most of the patients presented liver damage in histology due HCV. But we found mild or minimal fibrosis and inflammatory activity grade, despite about 10 years of HCV infection and 6 years of immunosuppressive treatment. Only one patient presented cirrhosis (4%). Performing serial liver biopsies in a long term follow-up is needed to clarify the impact of HCV infection in renal transplant patients.



8. *REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

AL-KHADER A.A.; AL-SULAIMAN M.H.; SAEED A.A.; AL-RASHEED A.M.; RANKIN D.; MCOMISH F. Hepatitis C viraemia is spread by dialysis. The need for an isolation policy. **Nephron** 68: 514, 1994.

ALTER M.J.; HADLER S.C.; JUDSON F.N.; MARES A.; ALEXANDER W.J.; HU P.Y.; MILLER J.K.; MOYER L.A.; FIELDS H.A.; BRADLEY D.W. Risk Factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus. **JAMA** 264: 2231-5, 1990.

ALTER M.J. Epidemiology of hepatitis C in the west. **Sem. Liver Dis.** 15: 5-14, 1995.

ALTER M.J. Hepatitis C virus infection in the United States. **J. Hepatol.** 31: 88-91, 1999.

AROLDI A.; TARANTINO A.; MONTAGNINO G.; PAPARELLA M.; CESANA B.; RUMI M.G.; PONTICELLI C. Renal transplant recipients and chronic liver disease: statical evaluation of predisposing factors. **Nephron** 61: 290-2, 1992.

BAID S.; COSIMI A.B.; TOLKOFF-RUBIN N.; COLVIN R.B.; WILLIAMS W.W.; PASCUAL M. Renal disease associated with hepatitis C infection after kidney and liver transplantation. **Transplantation** 70: 255-61, 2000.

BANG B.K.; YANG C.W.; YOON S.A.; KIM Y.S.; CHANG Y.S.; YOON Y.S.; KOH Y.B. Prevalence and clinical course of hepatitis B and Hepatitis C liver disease in ciclosporin-treated renal allograft recipients. **Nephron** 70: 397-401, 1995.

BECCARI M. Preventing the transmission of HCV infection in hemodialysis. **Int. J. Art. Organs** 17:453-6, 1994.

BERTHOUX F. Hepatitis C virus infection and disease in renal transplantation. **Nephron** 71: 386-94, 1995.

BOUTHOT B.A.; MURTHY B.V.R.; SCHMID C.H.; LEVEY A.S.; PEREIRA B.J.G. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection among organ transplant recipients. **Transplantation** 63: 849-53, 1997.

BRIGGS J.D. Causes of death after renal transplantation. **Nephrol. Dial. Transplant.** 16: 1545-9, 2001.

CAMPS D.H.; AZCONA S.; BERTOLA S.; KOHN I.; NOGUERA E.; MACEDA F.G.; BONGIORNO E.; MASSARI P.; ARTEAGA J. Prevalencia de anticuerpos anti-hepatitis por virus C en hemodializados cronicos. **Medicina** 52: 511-5, 1992.

CARAMELO C.; ORTIZ A.; AGUILERA B.; PORRES J.C.; NAVAS S.; MARRIOT E.; ALBEROLA M.L.; ALAMO C.; GALERA A.; GARRÓN M.P.; GONZÁLEZ-PARRA E.; GABRIEL F.; OLIVA H.; CARREÑO V. Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. **A. J. Kidney Dis.** 22: 822-8, 1993.

CASANOVAS-TALTAVULL T.; BALIELLAS C.; SESÉ E.; IBORRA M.J.; BENASCO C.; ANDRÉS E.; GONZÁLEZ M.T.; GIL-VERNET S.; CASANOVA A.; CASAIS L.A. Interferon may be useful in hemodialysis patients with hepatitis C virus chronic infection who are candidates for kidney transplant. **Transplant. Proc.** 27: 2229-30, 1995.

CASANOVAS-TALTAVULL T.; BALIELLAS C.; BENASCO C.; SERRANO T.; CASNOVA A.; PÉREZ J.L.; GUERRERO L.; GONZÁLES T.; ANDRES E.; GIL-VERNET S.; CASAIS L.A. Efficacy of interferon for chronic hepatitis C virus-related hepatitis in kidney transplant candidates on hemodialysis: results after transplantation. **Am. J. Gastroenterol.** 96: 1170-7, 2001.

CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. **MMWR** 47(RR-19): 39p, 1998.

CHAN T.M.; LOK A.S.F.; CHENG I.K.P. Hepatitis C in renal transplant recipients. **Transplantation** 52: 810-3, 1991.

CHAN T.M.; LOK A.S.F.; CHENG I.K.P.; CHAN R.T. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. **Hepatology** 17: 5-8, 1993.

CHAN T-M., WU P-C., LOK A.S.F., LAI C-L., CHENG I.K.P. Clinicopathological features of hepatitis C virus antibody negative fatal chronic hepatitis C after renal transplantation. **Nephron** 71: 213-7, 1995.

COLLEONI N.; BUCCI R.; RIBEIRO M.L.; ZHOU J.; AMICO G.D.; TAGGER A. Hepatitis C virus genotype in anti-HCV-positive hemodialysed patients. **Nephrol. Dial. Transplant.** 11: 2258-64, 1996.

COSIO F.G.; SEDMAK D.D.; HENRY M.L.; HADDAD C.A.; FALKENHAIN M.E.; ELKHAMMAS E.A.; DAVIES E.A.; BUMGARDNER G.L.; FERGUSON R.M. The high prevalence of severe early posttransplant renal allograft pathology in hepatitis C positive recipients. **Transplantation** 62: 1054-9, 1996.

DAGHESTANI L.; POMEROY C. Renal manifestations of hepatitis C infection. **Am. J. Med.** 106: 347-54, 1999.

DAVID-NETO E.; FONSECA J.A.; PAULA F.J.; NAHAS W.C.; SABBAGA E.; IANHEZ L.E. The impact of azathioprine on chronic viral hepatitis in renal transplantation: A long-term, single-center, prospective study on azathioprine withdrawal. **Transplantation** 68: 976-80, 1999.

DJORDJEVIC V.; KOSTIC S.; STEFANOVIC V. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients on maintenance hemodialysis. **Nephron** 79: 229-31, 1998.

DUARTE R.; HURAIB S.; SAID R.; ABDEL-KHADIR A.; SULLIVAN S.; CHABALLOUT A.; SBEIH F.; MUGHAL T. Interferon-alpha facilitates renal transplantation in hemodialysis patients with chronic viral hepatitis. **Am. J. Kidney Dis.** 25: 40-5, 1995.

ELLIS M.E.; ALFURAYH O.; HALIM M.A.; SIECK J.O.; ALI M.A.; BERNVIL S.S.; ALI H.; BARRI Y.; AYUB A.; AL-FADDA M. Chronic non-A, non-B hepatitis complicated by end-stage renal failure treated with recombinant interferon alpha. **J. Hepatol.** 18: 210-6, 1993.

ESPINOSA M.; MARTIN-MALO A.; LARA M.A.A.; ALJAMA P. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis. **Nephrol. Dial. Transplant.** 16: 1669-74, 2001.

- FABRIZI F., LUNGHU G., MARAI P.; MARCELLI D.; GUARNORI T.; RAFFAELE L.; ERBA G.; PAGANO A.; LOCATELLI F. Virological and histological features of hepatitis C virus (HCV) infection in kidney transplant recipients. **Nephrol. Dial. Transplant.** 11: 159-64, 1996.
- FABRIZI F.; MARTIN P.; PONTICELLI C. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. **A. J. Kidney Dis.** 38: 914-34, 2001.
- FISHMAN J.A.; RUBIN R.H.; KOZIEL M.J.; PEREIRA B.J.G. Hepatitis C virus and organ transplantation. **Transplantation** 62: 147-54, 1996.
- FURUSYO N.; HAYASHI J.; ARIYAMA I.; SAWAYAMA Y.; ETOH Y.; SHIGEMATSU M.; KASHIWAGI S. Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. **Am. J. Gastroenterol.** 95: 490-6, 2000.
- GARNIER J-L.; CHEVALLIER P.; DUBERNARD J-M.; TREPO C.; TOURAIN J-L.; CHOSSEGROS P. Treatment of hepatitis C virus infection with ribavirin in kidney transplant patients. **Transplant. Proc.** 29: 783, 1997.
- GAYOTTO F.; COMITÉ SBH. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. **GED** 19: 137-40, 2000.
- GIAMMARIA U.; DE MEO F.; ACITELLI S.; TANCREDI M.; DANIELE M.; BARNABEI R.; MASCHIO C. HCV infection in hemodialyzed patients: incidence and correlation with dialytic age. **Nephron** 61: 335-6, 1992.
- GILLI P.; CAVAZZINI L.; STABELLINI N.; MALACARNE F.; SOFFRITTI S.; STORARI A. Histological features of non-A, non-B hepatitis in hemodialysis patients. **Nephron** 61: 296-7, 1992.
- GILLI P.; SOFFRITTI S.; VITALI E.D.P.; BEDANI P.L. Prevention of hepatitis C virus in dialysis units. **Nephron** 70: 301-6, 1995.
- GITNICK G. Hepatitis C: Controversies, strategies and challenges. **Eur. J. Surg.** 582: 65-70, 1998.

GLICKLICK D.; THUNG S.N.; KAPOIAN T.; TELLIS V.; REINUS J.F. Comparison of clinical features and liver histology in hepatitis C-positive dialysis patients and renal transplant Recipients. **Am. J. Gastroenterol.** 94: 159-63, 1999.

GLUE P.; TAN Y.; SACK M.; SCHENKER S.; ZAMBAS D.; GUPTA S.K.; CLEMENT R.P. Use of ribavirin in patients with renal and hepatic dysfunction: pharmacocinetic data and recomendations. **Hepatology** 30: 309, 1999.

GOFFIN E.; PIRSON Y.; CORNU C.; GEUBEL A.; SQUIFFLET J.P.; STRIHOU C.V.Y. Outcome of HCV infection after renal transplantation. **Kidney Int.** 45: 551-5, 1994.

GOFFIN E.; PIRSON Y.; STRIHOU C.V.Y. Implications of chronic hepatitis B or hepatitis C infection for renal transplant candidates. **Nephrol. Dial. Transplant.** 10 (suppl.6): 88-92, 1995.

GRUPO DE ESTUDO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. **GED** 18: 3-8, 1999.

GÜRSOY M.; KÖKSAL R.; KARAVELIOGLU D.; ÇOLAK T.; GÜR G.; ÖZDEMİR N.; BOYACIOGLU S.; BILGIN N. Pretransplantation alpha-interferon therapy and the effect of hepatitis C virus infection on kidney allograft recipients. **Transplant. Proc.** 32: 580-2, 2000a.

GÜRSOY M.; BILEZIKCI B.; ÇOLAK T.; KÖKSAL R.; DEMIRHAN B.; KARAVELIOGLU D.; BOYACIOGLU S.; BILGIN N. Histological outcome of hepatitis C virus infection in renal transplant recipients and the effect of pretransplantation interferon treatment. **Transplant. Proc.** 32: 558-60, 2000b.

GÜRSOY M.; GÜVENER N.; KÖKSAL R.; KARAVELIOGLU D.; BAYSAL Ç; ÖZDEMİR N.; BOYACIOGLU S.; BILGIN N.; ERDAL R. Impact of HCV infection on development of posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. **Transplant. Proc.** 32: 561-2, 2000c.

HARNETT J.D.; ZELDIS J.B.; PARFREY P.S.; KENNEDY M.; SIRCAR R.; STEIMANN T.I.; GUTTMANN R.D. Hepatitis B disease in dialysis and transplant patients. **Transplantation** 44: 369-76, 1987.

HOUDE I.; ISENRING P.; BOUCHER D.; NOËL R.; LACHANCHE J-G. Mycophenolate mofetil, an alternative to cyclosporine a for long-term immunosuppression in kidney transplantation. **Transplantation** 70: 1251-3, 2000.

HUO T-I.; YANG W-C.; WU J-C.; KING K-L.; LIN C-Y.; LOONG C-C.; LUI W-Y.; CHANG F-Y.; LEE S-D. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with hepatitis C virus infection. **Hepato-Gastroenterol.** 48: 169-73, 2001.

IZOPET J.; ROSTAING L.; MOUSSION F.; ALRIC L.; DUBOIS M.; THAT H.T.; PAYEN J.L.; DUFFAUT M.; DURAND D.; SUC J.M.; PUEL J. High rate of hepatitis c virus clearance in hemodialysis patients after interferon- α therapy. **J. Infect. Dis.** 176: 1614-7, 1997.

IZOPET J.; ROSTAING L.; SANDRES K.; CISTERNE J-M.; PASQUIER C.; RUMEAU J-L.; DUFFAUT M.; DURAND D.; PUEL J. Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. **J. Infect. Dis.** 181: 852-8, 2000.

JADOUL M.; CORNU C.; STRIHOU C.V.Y.; UCL COLLABORATIVE GROUP. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. **Kidney Int.** 44: 1322-6, 1993.

JADOUL M. Transmission routes of HCV infection in dialysis. **Nephrol. Dial. Transplant.** 1(suppl.4): 36-8, 1996.

JADOUL M.; CORNU C.; STRHOU C.V.Y.; UCL Collaborative Group. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian multicenter study. **Kidney Int.** 53: 1022-5, 1998.

KIYOSAWA K.; SODEYAMA T.; TANAKA E.; GIBO K.; PURCELL R.H.; ALTER H.J. Interrelationship of blood transfusion , non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. **Hepatology** 12: 671-5, 1990.

- KIYOSAWA K.; SODEYAMA T.; TANAKA E.; NAKANO Y.; FURUTA S.; NISHIOKA K.; PURCELL R.H.; ALTER H.J. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. **Ann. Int. Med.** 115: 367-9, 1991.
- KLAUSER R.; FRANZ M.; TRAINDL O.; PIDLICH J.; HAY U.; WATSCHINGER B.; POHANKA E.; KOVARIK J. Hepatitis C antibody in renal transplant patients. **Transpl. Proc.** 24: 286-8, 1992.
- KLIEM V.; HOFF U.V.D.; BRUNKHORST R.; TILLMANN H.L.; FLIK J.; MANNS M.P.; PICHLMAYR R.; KOCH K.M.; FREI U. The long-term course of hepatitis C after kidney transplantation. **Transplantation** 62: 1417-21, 1996.
- KNOLL G.A.; TANKERSLEY M.R.; LEE J.Y.; JULIAN B.A.; CURTIS J.J. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. **A. J. Kidney Dis.** 29: 608-14, 1997.
- KODE R.K.; FOSTER C.E.; KUMAR A.M.S.; VANKAWALA R.; DAMASK A.M.; FYFE B.S.; SEIRKA D.; LAFTAVI M.R.; BREZIN J.; PANKEWYCZ O.; CHVALA R.; KUMAR M.S.A. Nine year experience with kidney transplantation in patients with positive hepatitis C virus antibody. **Transplant. Proc.** 33: 1186-7, 2001.
- KOENIG P.; VOGEL W.; UMLAUFT F.; WEYRER K.; PROMMEGGER R.; LHOTTA K.; NEYER U.; STUMMVOLL H-K.; GRUENEWALD K. Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. **Kidney Int.** 45: 1507-9, 1994.
- LAU J.Y.N.; DAVIS G.L.; BRUNSON M.E.; QIAN K-P.; LIN H-J.; QUAN S.; DINELLO R.; POLITO A.J.; SCORNIK J.C. Hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. **Hepatology** 18: 1027-31, 1993.
- LEGENDRE C.; GARRIGUE V.; BIHAN C.L.; MAMZER-BRUNEEL M.F.; CHAIX M.L.; LANDAIS P.; KREIS H.; POL S. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. **Transplantation** 65: 667-70, 1998.
- LONDON W.T.; DREW J.S.; LUSTBADER E.D.; WERNER B.G.; BLUMBERG B.S. Host responses to hepatitis B infection in a chronic hemodialysis unit. **Kidney Int.** 12: 51-8, 1977.

MAGNONE M.; HOLLEY J.L.; SHAPIRO R.; SCANTLEBURY V.; McCAULEY J.; JORDAN M.; VIVAS C.; STARZL T.; JOHNSON J.P. Interferon- α -induced acute renal allograft rejection. **Transplantation** 59: 1068-70, 1995.

MARCELLIN P.; BOYER N.; BEHAMOU J-P.; ERLINGER S. Interferon- α therapy for chronic hepatitis C in special patient populations. **Dig. Dis. Sci.** 41(suppl.12): 126-30, 1996.

MARTIN P.; FRIEDMAN L.S. Chronic viral hepatitis and the management of chronic renal failure. **Kidney Int.** 47: 1231-41, 1995.

MARTIN P.; CARTER D.; FABRIZI F.; DIXIT V.; CONRAD A.V.; ARTINIAN L.; PEACOCK V.; HAN S.; WILKINSON A.; LASSMAN C.R.; DANOVITCH G. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. **Transplantation** 69: 1479-84, 2000.

MAS V.; ALVARELLOS T.; CHIURCHIU C.; CAMPS D.; MASSARI P.; BOCCARDO G. Hepatitis C virus infection after renal transplantation: viral load and outcome. **Transplant. Proc.** 33: 1791-3, 2001.

MATHURIN P.; MOUQUET C.; POYNARD T.; SYLLA C.; BENALIA H.; FRETZ C.; THIBAUT V.; CADRANEL J-F.; BERNARD B.; OPOLO P.; CORIAT P.; BITKER M.O. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. **Hepatology** 29: 257-63, 1999.

McFARLANE I.G. Hepatitis C and alcoholic liver disease. **Am. J. Gastroenterol.** 88: 982-8, 1993.

MEIER-KRIESCHE H-U.; OJO A.O.; HANSON J.A.; KAPLAN B. Hepatitis C antibody status and outcomes in renal transplant recipients. **Transplantation** 72: 241-4, 2001.

MESHARI K.A.; AHDAL M.A.; ALFURAYH O.; ALI A.; VOL E.D.; KESSIE G. New insights into hepatitis C virus infection of hemodialysis patients: the implications. **A. J. Kid. Dis.** 25: 572-8, 1995.

MONDELLI M.U. Is there a role for immune responses in the pathogenesis of hepatitis C? **J. Hepatol.** 25: 232-8, 1996.

MORALES J.M.; MUNOZ M.A.; CASTELLANO G.; COLINA F.; FUERTES A.; ANDRES A.; CAMPO C.; BLASCO A.; HERNANDEZ E.; RODICIO J.L. Impact of hepatitis C in long-functioning renal transplants: a clinicopathological follow-up. **Transplant. Proc.** 25: 1450-3, 1993.

NIDERAU C.; LANGE S.; HEINTGES T.; ERHARDT A.; BUSCHKAMP M.; HÜRTER D.; NAWROCKI M.; KRUSKA L.; HENSEL F.; PETRY W.; HÄUSSINGER D. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. **Hepatology** 28: 1687-95, 1998.

NORONHA I.L.; OLIVEIRA A.C.; ARAÚJO M.R.T.; ABENSUR H.; QUINTAES P.S.L.; GENZINI T.; PEROSA M.; CAMPAGNARI J.C.; MARCONDES M.; ROMÃO-JÚNIOR J.E. Micofenolato mofetil (MMF) em transplante de órgãos. **J. Bras. Nefrol.** 19: 398-406, 1997.

ÖZDOĞAN M.; ÖZGÜR ORHAN, GÜR G.; BOYACIOĞLU S.; ÖZDERİN Y.; BEYHAN D.; TELATAR H.; HABERAL M. Histopathological impacts of hepatitis virus infection in hemodialysis patients: should liver biopsy be performed before renal transplantation? **Artif. Organs** 21: 355-8, 1997.

ÖZYILKAN E.; SIMSEK H.; UZUNALIMOĞLU B.; TELATAR H. Interferon treatment of chronic active hepatitis C in patients with end-stage chronic renal failure. **Nephron** 71: 156-9, 1995.

PARADIS V.; MATHURIN P.; LAURENT A.; CHARLOTTE F.; VIDAUD M.; POYNARD T.; HOANG C.; OPOLO P, BEDOSSA P. Histological features predictive of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. **J. Clin. Pathol.** 49: 998-1004, 1996.

PARFREY P.S., FORBES R.D.C., HUTCHINSON T.A., KENICK S., FARGE D., DAUPHINEE W.D., SEELY J.F., GUTMANN R.D. The impact of renal transplantation on the course of hepatitis B liver disease. **Transplantation** 39: 610-15, 1985.

PEREIRA B.J.G.; WRIGHT T.L.; SCHMID C.H.; LEVEY A.S. The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. **Transplantation** 60: 799-805, 1995.

PEREIRA B.J.G.; LEVEY A.S. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. **Kidney Int.** 51: 981-99, 1997.

PEREIRA B.J.G.; NATOV S.N.; BOUTHOT B.A.; MURTHY B.V.R.; RUTHAZER R.; SCHMID C.H.; LEVEY A.S. AND THE NEW ENGLAND ORGAN BANK HEPATITIS C STUDY GROUP. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage disease. **Kidney Int.** 53: 1374-81, 1998.

PEREIRA B.J.G. Hepatitis C virus infection in dialysis: a continuing problem. **Artif. Organs** 23: 51-60, 1999.

POEL, C.L. Hepatitis C virus and blood transfusion: past and present risks. **J. Hepatol.** 34: 101-6, 1999.

POL S.; DEBURE A.; DEGOTT C.; CARNOT F.; LEGENDRE C.; BRECHOT C.; KREIS H. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. **Lancet** 335: 878-80, 1990.

POL S.; LEGENDRE C.; SALTIEL C.; CARNOT F.; BRÉCHOT C.; BERTHELOT P.; MATTLINGER B.; KREIS H. Hepatitis C virus in kidney recipients. Epidemiology and impact on renal transplantation. **J. Hepatol.** 15: 202-6, 1992.

POL S.; ROMEO R.; ZINS B.; DRISS F.; LEBKIRI B.; CARNOT F.; BERTHELOT P.; BRÉCHOT C. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients: significance and therapeutic implications. **Kidney Int.** 44: 1097-100, 1993.

POL S.; THIERS V.; NOUSBAUM J.B.; LEGENDRE C.; BERTHELOT P.; KREIS H.; BRECHOT C. The changing relative prevalence of hepatitis C virus genotypes: evidence in hemodialyzed patients and kidney recipients. **Gastroenterology** 108: 581-83, 1995.

PONZ E.; CAMPISTOL J.M.; BRUGUERA M.; BARRERA J.M.; GIL C.; PINTO J.B.; ANDREU J. Hepatitis C virus infection among kidney transplant recipients. **Kidney Int.** 40: 748-51, 1991.

RAO K.V.; ANDERSON W.R. Hemosiderosis: an unrecognized complication in renal allograft recipients. **Transplantation** 33: 115-7, 1982.

RAO K.V.; ANDERSON W.R. Transplantation for the nephrologist. Liver disease after renal transplantation. **Am. J. Kidney Dis.** 19: 496-501, 1992.

RAO K.V.; ANDERSON W.R.; KASISKE B.L.; DAHE D.C. Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant recipients. **Am. J. Med.** 94: 241-50, 1993.

ROSTAING L.; RUMEAU J.L.; CISTERNE J.M.; IZOPET J.; CHABANNIER M.H.; DURAND D. Liver histology in renal transplant patients after more than 10 years of hepatitis C virus infection. **Transplant. Proc.** 28: 2836-7, 1996.

ROSTAING L.; IZOPET J.; CISTERNE J-M.; ARNAUD C.; DUFFAUT M.; RUMEAU J-L.; PUEL J.; DURAND D. Impact of hepatitis C virus duration and hepatitis C virus genotypes on renal transplant patients. **Transplantation** 65: 930-6, 1998.

ROTH D.; FERNANDEZ J.A.; BURKE G.W.; ESQUENAZI V.; MILLER J. Detection of antibody to hepatitis C virus in renal trasnplant recipients. **Transplantation** 51: 396-400, 1991.

ROTH D.; ZUCKER K.; CIROCCO R.; DEMATTOS A.; BURKE G.W.; NERY J.; ESQUENAZI V.; BABISCHKIN S.; MILLER J. The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. **Kidney Int.** 45: 238-44, 1994.

ROTH D.; ZUCKER K.; CIROCCO R.; BURKE G.; CIANCIO G.; ESQUENAZI V.; SWASON S.J.; MILLER J. A prospective study of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients. **Transplantation** 61: 886-9, 1996.

RUBIN R.H., TOLKOFF-RUBIN N.E. Infection: the new problems. **Transplant. Proc.** 21: 1440-45, 1989.

RUBIN R.H. Infection disease complications of renal transplantation. **Kidney Int.** 44: 221-36, 1993.

SAMPIETRO M.; GRAZIANI G.; BADALAMENTI S.; SALVADORI S.; CALDARELLI R.; COMO G.; FIORELLI G. Detection of hepatitis C virus in dialysate and in blood ultrafiltrate of HCV-positive patients. **Nephron** 68: 140, 1994.

SÁNCHEZ-TAPIAS J.M. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. **J. Hepatol.** 31:107-12, 1999.

SANTOS R.F.; SILVA A.E.B.; NETO M.C.; PESTANA J.O.M. Revisão/atualização em transplante renal: infecções crônicas pelo vírus das hepatites B e C em candidatos a transplante renal. **J. Bras. Nefrol.** 21: 38-46, 1999.

SEEFF L.B.; BUSKELL-BALES Z.; WRIGHT E.C.; DURAKO S.J.; ALTER H.J.; HOLLINGER F.B.; GITNICK G.; KNOELL R.G.; PERRILLO R.P. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. **N. Engl. J. Med.** 327: 1906-11, 1992.

SIMON N.; COUROUCÉ A-M.; LEMARREC N.; TRÉPO C.; DUCAMP S. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. **Kidney Int.** 46: 504-11, 1994.

SOARES E.C.; ALVES FILHO G.; NISHIMURA N.F.; MAZZALI M.; FERNANDES R.; YAMANAKA A. Marcadores sorológicos das hepatites virais no transplante renal. **GED** 19: 193-98, 2000.

STEMPEL C.A.; LAKE J.; KUO G.; VINCENTI F. Hepatitis C - its prevalence and clinical in end-stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. **Transplantation** 55: 273-76, 1993.

STERLING R.K.; SANYAL A.J.; LUKETIC V.A.; STRAVITZ T.; KING A.L.; POST A.B.; MILLS A.S.; CONTOS M.J.; SHIFFMAN M.L. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal trasnplantation. **A. J. Gastroenterol.** 94: 3576-82, 1999.

SUNGUR C.; ARIK N.; AKPOLAT T. Nosocomial transmission of hepatitis C virus to hemodialysis patients: molecular epidemiology by polymerase chain reaction. **Nephron** 71: 363, 1995.

TOKUMOTO T.; TANABE K.; ISHIKAWA N.; SIMIZU T.; OSHIMA T.; NOGUCHI S.; GOUYA N.; NAKAZAWA H.; HASHIMOTO E.; FUCHINOUE S.; HAYASHI N.; TOMA H. Effect of interferon-alpha treatment in hemodialysis patients and renal trasnplant recipients with chronic hepatitis C. **Transplant. Proc.** 31: 2887-89, 1999.

UCHIHARA M., IZUMI N., SAKAI Y.; YAUCHI T.; MIYAKE S.; SAKAI T.; AKIBA T.; MARUMO F.; SATO C. Interferon therapy for chronic hepatitis C in hemodialysis patients: increased levels of interferon. **Nephron** 80: 51-6, 1998.

VAISBICH M.H.; FURUSAWA E.A.; FUJIMURA M.D.; DIOGO C.L.; OLIVEIRA L.C.; OKAY Y.; KOCH V.H. Vacina contra hepatite B em crianças com insuficiência renal crônica sob tratamento conservador. **J. Bras. Nefrol.** 20: 138-43, 1998.

VOSNIDES G.G. Hepatitis C in renal transplantation. Nephrology Forum. **Kidney Int.** 52: 843-61, 1997.

WEIR M.R.; KIRKMAN R.L.; STROM T.B.; TILNEY N.L. Liver disease in recipients of long-functioning renal allografts. **Kidney Int.** 28: 839-44, 1985.

WOLFE R.A., ASHBY V.B., MILFORD E.L., OJO A.O.; ETTENGER R.E.; AGODOA L.Y.; HELD P.J.; PORT F.K. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. **N. Engl. J. Med.** 341: 1725, 1999.

YAMAGUCHI K.; NISHUMURA Y.; FUKUOKA N. Hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. **Lancet** 335: 1409-10, 1990.

YNARES C.; JOHNSON H.K.; KERLIN T.; CROWE D.; MACDONELL R.; RICHIE R. Impact of pretransplant hepatitis C antibody status upon long-term patient and renal allograft survival - A 5- and 10- year follow-up. **Transplant. Proc.** 25: 1466-8, 1993.

YOKOSUKA O.; IKEUCHI T.; KANDA T.; KAWAI S.; IMAZEKI F.; SAISHO H.; MAZZALI M.; ALVES-FILHO G.; NISHIMURA N.F.; SOARES E.C. The prevalence of TT virus infection in renal transplant recipients in Brazil. **Transplantation** 70: 1194-7, 2000.

ZEUZEM S.; SCHEUERMANN E.H.; WASCHK D.; LEE J-H.; BLASER C.; FRANKE A.; ROTH W.K. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates from hemodialysis patients. **Kidney Int.** 49: 896-902, 1996.



9. *ANEXO*

CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA E ESTADIAMENTO DAS HEPATITES CRÔNICAS

I -ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS

0. Nenhum dano à arquitetura lobular
1. Expansão fibrosa de espaços-porta
2. Expansão fibrosa portal com septos porta-porta completos
3. Septos porta-porta e centro-porta, podendo haver esboços de nódulos (< 50% do parênquima)
4. Cirrose, predomínio de áreas nodulares (>50% do parênquima)

II - ALTERAÇÕES NECRO-INFLAMATÓRIAS

II.A) Densidade do infiltrado inflamatório portal/septal

0. Raros linfócitos portais
1. Aumento muito leve do número de linfócitos portais
2. Aumento leve do número de linfócitos portais
3. Aumento moderado do número de linfócitos portais
4. Aumento acentuado do número de linfócitos portais

II.B) Atividade peri-portal/peri-septal

0. Ausência de lesões da interface espaço-porta/ parênquima
1. Extravasamento de linfócitos para a interface (*spill-over*), não caracterizando a presença de necrose em saca-bocados)
2. Necrose em saca-bocados discreta (pequenas áreas em poucos espaços-porta)
3. Necrose em saca-bocados moderada (extensas áreas em poucos espaços-porta ou pequenos focos em muitos espaços-porta)
4. Necrose em saca-bocados em extensas áreas de muitos espaços-porta

II.C) Atividade parenquimatosa

0. Hepatócitos normais, isomorfos
1. Alterações discretas de hepatócitos, incluindo tumefação ou retração acidofílica, eventualmente acompanhada de infiltrado linfo-histiocitário e raros focos de necrose
2. Necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em numerosos sítios
3. Necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em muitos sítios, associada a áreas limitadas de necrose confluenta
4. Necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em numerosos sítios, associada à necrose confluenta extensa ou múltipla



10. APÊNDICE

Ordem	HC	Sexo	Idade(anos)	Tempo de hemodíalise(meses)	Tempo de infecção(meses)	Numero de transfusões	Etiologia da IRC	Alcool	US fígado	esplenomegalia	RNI	BT	ALT	AST	FA
1	4310689	F	51	21	114	3	indeterminada	não	normal	não	1,06	0,8	1	1	1
2	1147570	M	51	120	192	2	GNC	não	esteatose	não	1	0,9	6	3,5	1
3	1435848	M	37	9	92	11	outras	não	HC	não	1,29	0,9	1,5	1,5	5
4	3560754	M	40	60	137	6	GNC	não	HC	não	1,07	0,8	1,5	1	1
5	4218370	F	43	26	87	1	NTI	não	esteatose	não	0,77	1	1	1	1
6	4118190	M	37	18	92	5	indeterminada	não	esteatose	não	1	1,4	1	1	1
7	3893698	M	39	54	120	3	PNC	não	esteatose	não	1,07	1,1	1	1	1
8	3420667	M	35	26	110	1	GNC	não	esteatose	não	1,07	0,9	1	1	1
9	2956647	M	48	74	146	10	indeterminada	não	HC	sim	1,09	1	1	1	1
10	3214563	F	37	84	174	0	indeterminada	não	normal	sim	1,13	1,1	1	1	1
11	2625523	M	34	96	168	7	GNC	não	esteatose	sim	1,13	1	1	1	1
12	3623934	M	48	1	69	2	indeterminada	não	HC	sim	0,94	1,5	1	1	1
13	3517006	M	49	28	108	0	indeterminada	não	CH	não	1	0,9	1	1	1
14	3936179	M	50	23	91	3	indeterminada	não	normal	não	0,98	1	1	1	1
15	2640468	F	33	18	113	11	indeterminada	não	normal	não	1,1	0,7	1	1	1
16	3300447	F	43	24	100	4	outras	não	esteatose	não	0,98	0,7	1	1	1
17	2247559	M	46	66	150	2	indeterminada	sim	esteatose	não	1,22	0,7	1	1	1
18	3316727	M	33	9	104	5	GNC	sim	normal	não	0,9	0,6	1,5	1	1
19	3721203	M	49	42	115	8	HAS	não	HC	não	1,16	0,5	1	1	1
20	3132199	M	36	48	137	6	indeterminada	sim	normal	não	1,01	0,8	1	1	1
21	4855241	M	33	11	73	3	indeterminada	não	esteatose	não	1,14	0,9	3	3	1
22	3413345	M	43	47	124	11	GNC	sim	normal	não	1,07	1	1	1	1
23	3193092	M	41	54	143	8	indeterminada	sim	HC	não	1,13	0,4	1	1	1
24	4113277	M	46	8	83	0	GNC	não	HC	não	1,22	0,8	1	1	1
25	3478551	M	46	60	131	11	GNC	não	CH	sim	1	1	4	3	1
26	3034470	M	40	84	148	4	GNC	não	normal	não	1,1	1,1	5	1,5	1
27	2260179	M	42	24	104	2	indeterminada	sim	esteatose	não	0,96	0,5	1	1	1
28	4027543	M	42	18	100	0	indeterminada	não	esteatose	não	1,09	1,4	1	1	1
29	4126668	M	37	8	84	0	indeterminada	não	normal	não	0,97	1	1	1	1
30	3445657	F	32	30	107	11	GNC	não	normal	não	1,18	0,8	1	1	1
31	3269922	M	34	36	125	8	HAS	não	HC	não	1,16	0,6	1	1	1
32	3551349	M	37	30	112	2	GNC	não	normal	não	1,09	1,2	1	1	1
33	4387230	M	28	31	93	5	GNC	não	normal	sim	1,09	1,4	1	1	1
34	4000438	M	46	17	93	2	HAS	não	normal	não	1,2	0,6	1	1	1

Ordem	GGT	Ciclosporina	Peso	Cya/Peso	Azatioprina	Aza/Peso	Prednisona	Pred/peso	Micofenolato	AghBS	AghIBE	Anti-HBC	Anti-HBE	Anti-HBS	Anti-HCV	Ferritina	Diabetes	Creatinina
1	1,5	150	73	2,05	100	1,37	2,5	0,03	não	neg	neg	pos	neg	pos	positivo	123	não	1,87
2	2,5	150	72	2,08	0		10	0,14	sim	neg	neg	neg	neg	neg	positivo	261	não	1,08
3	13	150	47	3,19	50	1,06	7,5	0,16	não	neg	neg	pos	duvidoso	neg	positivo	820	não	1,11
4	1	150	72	2,08	25	0,35	10	0,14	não	neg	neg	pos	pos	neg	positivo	26	não	2,16
5	4	200	57	3,51	50	0,9	5	0,09	não	neg	neg	pos	neg	pos	positivo	134	sim	0,62
6	1	0	66		150	2,27	10	0,15	não	neg	neg	pos	neg	neg	positivo	212	não	0,93
7	1	200	60	3,33	50	0,83	10	0,17	não	neg	neg	pos	neg	pos	positivo	66	não	1,81
8	1	175			100		10		não	neg	neg	pos	neg	pos	positivo	355	não	3,79
9	1	175			0		5		não	neg	neg	neg	neg	pos	positivo	243	sim	3,36
10	1	175	53	3,3	0		10	0,19	não	neg	neg	pos	pos	neg	positivo	129	não	0,91
11	1	175	65	2,69	25	0,38	10	0,15	não	pos	neg	pos	pos	neg	positivo	204	não	1,44
12	1	175			100		10		não	neg	neg	neg	neg	neg	positivo	318	não	1,02
13	1	150	85	1,76	0		10	0,12	não	neg	neg	pos	neg	pos	positivo	58,8	não	1,33
14	1	150	77	1,95	50	0,65	10	0,13	não	neg	neg	pos	neg	pos	positivo	204	não	1,44
15	1	200	65	3,08	50	0,77	10	0,15	não	neg	neg	pos	neg	neg	positivo	111	não	1,21
16	1,5	225	74	3,04	100	1,35	5	0,07	não	neg	neg	neg	neg	neg	positivo	133	não	1,13
17	1	150	70	2,14	0		5	0,07	sim	neg	neg	pos	pos	neg	positivo	283	não	1,19
18	2	0	70		100	1,43	10	0,14	sim	neg	neg	pos	duvidoso	neg	positivo	323	não	1,39
19	1	200	75	2,67	0		10	0,13	não	neg	neg	neg	neg	pos	positivo	319	não	2,15
20	1	175			100		10		não	neg	neg	neg	neg	pos	positivo	248	não	1
21	2	150	70	2,14	0		10	0,14	não	neg	neg	neg	neg	neg	positivo	1680	não	1,91
22	1	200	79	2,53	0		5	0,06	não	neg	neg	neg	neg	neg	positivo	354	não	2,11
23	1,5	225	68	3,31	0		5	0,06	sim	neg	neg	pos	pos	neg	positivo	243	não	1,12
24	1	0	67		150	2,24	10	0,15	não	neg	neg	pos	pos	neg	positivo	166	não	2,81
25	3,5	0	65		0		10	0,15	sim	neg	neg	neg	neg	neg	positivo	135	não	1,25
26	1	0	59		0		5	0,08	sim	pos	pos	pos	neg	neg	positivo	30	não	2,15
27	1	200	60	3,33	0		10	0,17	sim	neg	neg	pos	neg	pos	positivo	27	não	3,19
28	1,5	150	63	2,38	0		10	0,16	não	neg	neg	neg	neg	neg	positivo	347	não	2,22
29	1	200	75	2,67	100	1,33	10	0,13	não	neg	neg	pos	neg	pos	positivo	415	não	1,72
30	1,5	200	49	4,08	75	1,53	5	0,1	não	neg	neg	pos	pos	neg	positivo	518	não	1,27
31	2	250	78	3,21	0		5	0,06	não	pos	neg	pos	pos	neg	positivo	186	sim	1,2
32	1	175	75	2,33	75	1	10	0,13	não	neg	neg	neg	neg	pos	positivo	74,5	não	1,72
33	1	150	55	2,72	0		10	0,18	sim	neg	neg	neg	neg	neg	positivo	600	não	2,01
34	2	200	70	2,86	100	1,43	10	0,14	não	neg	neg	pos	neg	pos	positivo	104	não	2,85

Ordem	Tempo TX(em meses)	Estrutural	Portal	Pert-portal	Parenquimatosa	Agregados Linfóides	Esteatose	Degeneração Eosinofílica	Lesão ductal	Doador	retransplante	PCR-qualitativo
1	93									vivo	não	positivo
2	72	2	2	2	1	não	sim	não	não	cadaver	sim	positivo
3	83									cadaver	não	positivo
4	77	um	1	1	1	não	não	não	não	cadaver	não	positivo
5	61									cadaver	não	positivo
6	74	0	2	2	1	não	não	não	não	vivo	não	positivo
7	66	1	1	1	1	não	não	não	não	vivo	não	positivo
8	84	0	0	0	0	não	não	não	não	cadaver	não	positivo
9	72									cadaver	não	positivo
10	86									cadaver	não	positivo
11	72									cadaver	sim	positivo
12	68	1	2	1	2	sim	não	não	não	cadaver	não	positivo
13	80	0	1	0	1	não	sim	não	não	vivo	não	positivo
14	68	0	1	0	1	não	não	não	não	cadaver	não	positivo
15	95	0	0	0	0	não	não	não	não	vivo	não	positivo
16	76									cadaver	não	positivo
17	84	2	3	3	2	sim	sim	sim	não	cadaver	sim	positivo
18	94	2	2	2	3	não	sim	não	não	vivo	não	positivo
19	73									cadaver	não	positivo
20	89	1	2	1	1	não	não	não	não	cadaver	não	positivo
21	62	1	2	1	2	sim	não	não	não	vivo	não	positivo
22	77									cadaver	não	negativo
23	89	1	2	2	2	não	não	não		cadaver	não	positivo
24	75	0	2	2	1	não	não	sim	não	vivo	não	positivo
25	71	2	3	3	3	sim	não	não	não	vivo	não	positivo
26	64									cadaver	sim	positivo
27	80	1	1	1	0	não	sim	não	não	cadaver	não	positivo
28	72	1	3	3	2	sim	não	não	não	cadaver	não	positivo
29	76	0	0	0	0	não	não	não	não	vivo	não	positivo
30	77	0	0	0	0	não	não	não	não	cadaver	não	positivo
31	89	0	1	0	1	não	não	não	não	cadaver	não	positivo
32	82	1	2	0	1	não	sim	não	não	cadaver	não	positivo
33	62	0	2	3	1	sim	não	não	não	cadaver	não	positivo
34	76									vivo	não	positivo

Ordem	Rejeição	Genótipo	Infecção	
1	0		sim	
2	2	3a	sim	
3	0	1a	não	
4	0	1a	sim	
5	0		não	
6	0	1a / 2	não	
7	0	1a	sim	
8	1	1a	não	
9	0	1a	não	
10	0		não	
11	1		não	
12	0	1a	não	
13	0	3a	não	
14	0	1a/1b	não	
15	0	1a	sim	
16	0	1a	não	
17	1	1a	não	
18	0	3a	não	
19	0		não	
20	0	1b	não	
21	0	1b	não	
22	0		não	
23	0	1b	não	
24	0	1a/1b	não	
25	0	3a	não	
26	0	sem bandas	não	
27	1	1a	não	
28	0	1a	não	
29	0	3a	não	
30	0	1a	não	
31	0	1a	não	
32	1	1a	não	
33	0	1a	sim	
34	0		não	

Ordem	HC	Sexo	Idade(anos)	Tempo de hemodialise(meses)	Tempo de infecção(meses)	Numero de transfusões	Etiologia da IRC	Alcool	US fígado	esplenomegalia	RNI	BT	ALT	AST	FA
35	4627050	M	43	22	88	4	indeterminada	não	CH	sim	1,27	1,9	3	3	1
36	3225784	M	53	48	126	2	indeterminada	não	CH	sim	1,06	1,9	1,5	1	1
37	3948528	F	41	20	94	1	GNC	não	HC	não	1,07	0,6	1	1	1
38	4087036	M	44	6	95	6	indeterminada	não	normal	não	1,11	2,2	2	2	1
39	29808912	M	46	96	168	3	HAS	não	esteatose	não	1,04	0,6	1,5	1	1
40	4545486	F	32	18	96	4	DM	não	normal	não	1,11	0,4	1	1	1
41	3185429	M	32	54	134	3	indeterminada	não	HC	sim	1,01	1	3	3	1
42	3248277	F	38	67	132	1	GNC	não	esteatose	não	1,02	1,1	2	1	1
43	3340613	F	50	36	120	1	HAS	não	esteatose	não	0,96	1	1	1	1
44	2927333	M	50	52	131	2	indeterminada	não	HC	não	1	0,6	1	1	1
45	3817387	F	35	48	120	11	GNC	não	normal	não	0,91	0,8	1	1	1
46	3153076	F	45	60		3	indeterminada	não					1	1	1
47	3019199	F	48	48		15	DM	não					1	1	1
48	4333809	M	23	28	94	5	GNC	não					1	1	1
49	3071484	M	43	37		0	indeterminada	não					1	1	1
50	4391645	M	43	18		3	GNC	não					1,5	1	1
51	3634878	F	31	32		11	NTI	não					1	1	1
52	2933722	M	54	18		2	NTI	não					1	1	1
53	4311526	F	31	60		9	indeterminada	não					1	1	1
54	3551303	F	31	48		9	outras	não					1	1	1
55	3793004	M	46	8		0	HAS	sim					2,5	1,5	1
56	3621087	M	25	18		2	GNC	não					1	1	1
57	4651823	M	49	8		2	outras	não					1	1	1
58	3361481	M	36	22		11	indeterminada	não					1	1	1
59	4401545	M	27	30		4	GNC	não					1	1	1
60	3980073	F	44	13		1	GNC	não					1	1	1
61	4381175	M	49	11		0	indeterminada	não					1	1	1
62	4981987	F	43	8		0	GNC	não					1	1	1
63	4142945	M	38	17		0	NTI	sim					1	1	1
64	3837668	M	35	24		4	indeterminada	não					1	1	1
65	3826651	M	26	11		5	NTI	não					1	1	1
66	4395049	F	49	24		2	indeterminada	não					1,5	1	1
67	3980132	F	27	60		3	GNC	não					1	1	1
68	4744977	M	37	12		4	GNC	sim					1	1	1

Ordem	GUT	Ciclosporina	Peso	Cya/Peso	Azatioprina	Aza/Peso	Predmisona	Pred/peso	Micofenolato	AgHBS	AgHBE	Anti-HBc	Anti-HBE	Anti-HBS	Anti-HCV	Ferritina	Diabetes	Creatinina
35	6	150			0		5		não	neg	neg	neg	neg	neg	positivo	130	não	1,13
36	1	150	87	1,72	0		10	0,11	não	pos	pos	pos	neg	neg	positivo	269	não	1,32
37	3,5	175	110	1,6	100	0,91	10	0,09	sim	neg	neg	neg	neg	pos	positivo	54	não	1,49
38	1	150	59	2,54	0		5	0,08	não	neg	neg	pos	pos	neg	positivo	390	não	1,05
39	4	250	85	2,94	0		5	0,06	não	pos	pos	pos	neg	neg	positivo	35	sim	1,82
40	1	250	52	4,81	75	1,44	5	0,1	não	neg	neg	pos	neg	pos	positivo	80,3	sim	0,7
41	2	175	63	2,78	0		10	0,16	sim	pos	pos	pos	neg	neg	positivo	109	não	1,63
42	1	50			0		5		não	neg	neg	pos	neg	pos	positivo	80,4	não	0,99
43	1	175	64	2,73	0		5	0,09	não	neg	neg	pos	neg	pos	positivo	249	não	1,43
44	1,5	175	56	3,13	0		10	0,18	não	neg	neg	pos	neg	pos	positivo	141	sim	1,24
45	2	125	46	2,72	50	1,09	10	0,22	não	neg	neg	neg	neg	pos	positivo	195	não	1,27
46	3	275	57	4,82	0		5	0,09	não	neg	neg	pos	pos	pos	negativo		não	1,6
47	2	325	57	5,7	50	0,88	5	0,09	não	neg	neg	neg	neg	pos	negativo		sim	1,05
48	1	275	64	4,3	50	78	5	0,08	não	neg	neg	neg	neg	pos	negativo		não	3,4
49	1	150	70	2,14	0		5	0,07	sim	neg	neg	neg	neg	neg	negativo		não	3,4
50	1	275			0		5		sim	pos	pos	pos	neg	neg	negativo		não	2
51	1	200			100		10		não	neg	neg	neg	neg	neg	negativo		não	1,04
52	1	250	82	3,05	75	0,91	5	0,06	não	neg	neg	neg	neg	pos	negativo		não	0,9
53	1	250	74	3,38	0		5	0,07	sim	neg	neg	neg	neg	pos	negativo		não	2,72
54	1	300	63	4,76	75	1,19	10	0,16	não	neg	neg	neg	neg	pos	negativo		não	1,71
55	9,5	150	89	1,69	0		10	0,11	sim	neg	neg	neg	neg	neg	negativo		não	1,53
56	1	250	59	4,24	0		5	0,08	sim	neg	neg	neg	neg	neg	negativo		não	2,29
57	1	175	69	2,54	0		5	0,07	sim	neg	neg	neg	neg	neg	negativo		não	1,01
58	1	300	135	2,22	0		10	0,07	não	neg	neg	pos	neg	neg	negativo		não	2,88
59	1	200	59	3,39	100	1,69	10	0,17	não	neg	neg	pos	neg	pos	negativo		não	1,57
60	1	125	52	2,4	100	1,92	5	0,1	não	neg	neg	neg	neg	neg	negativo		não	0,98
61	1	225	69	3,26	0		10	0,14	não	neg	neg	neg	neg	neg	negativo		não	2,34
62	1	125	57	2,19	100	1,75	5	0,09	não	neg	neg	neg	neg	neg	negativo		não	1,4
63	1	300	116	2,59	150	1,29	10	0,09	não	neg	neg	neg	neg	pos	negativo		não	1,67
64	1	225	56	4,02	100	1,79	10	0,18	não	neg	neg	neg	neg	neg	negativo		não	1,22
65	1	250	66	3,79	75	1,14	10	0,15	não	neg	neg	neg	neg	neg	negativo		não	2,06
66	9,5	225			0		5		sim	neg	neg	neg	neg	pos	negativo		não	1,4
67	1,5	175	73	2,4	50	0,68	5	0,07	não	neg	neg	pos	neg	neg	negativo		não	2,25
68	1,5	0	67		100	1,49	5	0,07	não	neg	neg	neg	neg	neg	negativo		não	1,04

Ordem	Tempo TX(en meses)	Estrutural	Portal	Peri-portal	Parenquimatosa	Agregados Linfóides	Esteatose	Degeneração Eosinofílica	Lesão ducial	Doador	retransplante	PCR-qualitativo
35	66	4	3	3	2	sim	sim	não	sim	cadaver	não	positivo
36	78	2	3	3	2	não	sim	não	não	vivo	sim	positivo
37	74	1	2	2	2	não	sim	não	não	vivo	não	positivo
38	89									vivo	não	positivo
39	72	2	2	2	2	não	sim	não	não	cadaver	não	positivo
40	78									cadaver	não	positivo
41	80	3	3	3	2	não	sim	não	não	vivo	não	positivo
42	65	2	3	2	2	não	sim	não	não	vivo	não	positivo
43	84	1	2	2	1	sim	não	não	não	cadaver	não	positivo
44	79									cadaver	não	positivo
45	72									vivo	não	positivo
46	84									cadaver	não	negativo
47	85									cadaver	não	negativo
48	66									cadaver	não	positivo
49	94									cadaver	não	negativo
50	83									vivo	não	negativo
51	84									vivo	não	negativo
52	84									cadaver	não	negativo
53	66									cadaver	não	negativo
54	63									cadaver	não	negativo
55	84									cadaver	não	negativo
56	88									vivo	não	negativo
57	73									vivo	não	negativo
58	95									cadaver	não	negativo
59	85									cadaver	não	negativo
60	86									vivo	não	negativo
61	85									cadaver	não	negativo
62	64									vivo	não	negativo
63	69									vivo	não	negativo
64	92									cadaver	não	negativo
65	88									vivo	não	negativo
66	68									cadaver	não	negativo
67	83									cadaver	não	negativo
68	68									vivo	não	negativo

Ordem	Rejeição	Genótipo	Infecção
35	0	1a	não
36	1	3a	sim
37	1	3a	sim
38	0	1a	não
39	0		não
40	0		não
41	0	sem bandas	sim
42	0	1a	não
43	0	1b	não
44	0		não
45	0		não
46	1		não
47	0		não
48	1		não
49	0		não
50	1		não
51	0		não
52	1		não
53	1		não
54	0		não
55	0		não
56	0		não
57	0		não
58	0		sim
59	1		não
60	0		sim
61	1		não
62	0		sim
63	1		não
64	1		não
65	1		não
66	0		não
67	1		não
68	0		não

