Tratamento das Hepatites C e B nos Pacientes Renais Crônicos – Revisitando a Literatura

Treatment of B and C Hepatitis in Chronic Renal Patients – Revisiting the Literature

Gilmar A. de Souza
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Serviço de Gastroenterologia; Hospital Universitário Onofre Lopes; Natal, RN, Brasil. E-mail: gas@digi.com.br

Pacientes com insuficiência renal crônica têm risco aumentado de infecções pelos VHB e VHC. Lamivudina continua sendo uma importante alternativa terapêutica. O interferon tem papel principal no tratamento destas infecçõe, contudo é necessário que seja usado antes do transplante. Interfeon peguilado apresenta absorção e distribuição diferentes em pacientes renais estáveis e com função renal normal. Alguns estudos demonstrarm a segurança e eficácia do interferon peguilado com resposta sustentada maior que 5 0%. Contudo, uma maior causuística ainda é necessária para consolidar nossa opinião neste assunto.
Palavras-chave: insuficiência renal crônica, vírus da hepatite B e vírus da hepatite C.

Patients with chronic renal insuficiency have increased risk for the infections by VHB and VHC. Lamivudine continues being important therapeutic option. The interferon has the main paper in the treatment of these infections; however there is need of being offered before the transplant. Peguilated interferon presents absorption and different distribution in patient renal stable and with normal renal function. Some few reports have demonstrated the safety and effectiveness of the peguilated interferon of sustained response superiors at 50%. However, there is need of trials with larger casuistics for consolidating our consolidates opinion on this subject.
Key words: chronic renal insuficiency, hepatitis B virus, hepatites C virus.

As hepatites virais C e B representam importante problema de saúde pública, com taxas de prevalência e incidência variáveis, nas diversas áreas geográficas do mundo. Não obstante significativos avanços alcançados no tratamento medicamentoso de ambas as enfermidades, com a introdução no arsenal terapêutico de vários novos medicamentos, o tratamento destas viroses ainda é um desafio para investigadores e a comunidade de profissionais que tratam tais pacientes. Os pacientes renais crônicos, quando infectados, se constituem em populações especiais, necessitando de orientação distinta, pela sua própria condição clínica. A condição de renal crônico torna o manejo terapêutico mais complexo, exigindo dos profissionais assistentes uma atenção redobrada, no que se refere à escolha adequada dos medicamentos e a tolerabilidade destes no curso do tratamento . As hepatites C e B crônicas são importante causa de morbi-mortalidade na população de pacientes renais crônicos, mesmo com a difusão do conhecimento das medidas de prevenção universalmente aceitas e recomendadas [(1)]. Neste sentido, com vistas ao entendimento do tema, vários estudos de história natural têm sido realizados em pacientes em diálise e aguardando transplante, bem como em transplantados. Assim, conforme frisado, o manuseio destes pacientes renais com hepatite crônica C ou B permanece um tema palpitante, inserido em área de controvérsias.

Hepatite C

A prevalência de anti-HCV tem permanecido elevada, a despeito do efetivo controle da qualidade de produtos do sangue; o que faz supor que a transmissão dentro das unidades de diálise seja responsável pela manutenção da alta prevalência nesta população.

Fatores de risco para hepatite C em pacientes em diálise incluem história de abuso de drogas, transplante

renal prévio, múltiplas transfusões e marcadores prévios de hepatite B. A história natural da infecção pelo vírus C em pacientes renais é difícil de definir por conta do curso indolente que se estende por décadas. E estes pacientes, em geral, têm curta expectativa de vida. A mortalidade de pacientes renais em hemodiálise com cirrose foi 35% maior do que em não cirróticos em estudo prospectivo realizado por Fabrizi et al., em 2004[4]. Nakashima et al., mostraram que pacientes anti-HCV positivos tinham maior risco relativo de óbito e que 5,5% destes apresentavam carcinoma hepatocelular e 8,8% cirrose[9]. Os dados publicados sobre a avaliação histológica em pacientes renais crônicos, em diálise são escassos.Um estudo, realizado em 37 pacientes candidatos a transplante renal verificou que havia atividade inflamatória leve e moderada em todos os pacientes, fibrose em ponte em 8% e cirrose em 24%. Este mesmo estudo não encontrou relação entre severidade da lesão hepática e carga viral, genótipo, ou nível de aminotransferases[4]. Sterling et al.[13], realizaram biópsias em 50 pacientes e encontraram fibrose em ponte ou cirrose em 22%. Natov et al, estudando o papel do genótipo e carga viral em 224 pacientes renais crônicos em hemodiálise, verificaram que 90% destes estavam infectados com um único genótipo, 9% com 2 genótipos e 1% com 3 genótipos[10]. Verificaram ainda, que entre 180 pacientes que concluíram a coorte, 48% haviam realizado o transplante e 37% haviam falecido durante o follow-up. O genótipo não estava associado à sobrevida. A infecção pelo vírus C é a principal causa de doença hepática após o transplante renal, entretanto os pacientes renais portadores de anti-HCV positivos devem ser considerados para transplante renal, pois este procedimento não está associado a maior mortalidade quando comparado a diálise, nos primeiros 10 anos. Não obstante, transplantados renais portadores de anti-HCV têm um risco de morte maior em relação aos transplantados não infectados. Assim é importante identificar pacientes com doença hepática avançada, como hepatite crônica e cirrose, pois estes pacientes apresentam maior risco de morte por insuficiência hepática se transplantados. Além do mais, o tratamento com interferon é contra-indicado em pacientes após o transplante renal, pois é capaz de desencadear episódios de rejeição aguda. Desta maneira, a presença de marcadores de replicação viral (HCV RNA positivo) é indicativa de biópsia hepática. Preconiza-se pelo menos duas dosagens de HCV-RNA, com intervalo de 3 meses entre elas, para considerar o paciente como não replicador e considerá-lo para o transplante, pois a presença de HCV-RNA também pode ser oscilante. Esta medida deve-se ao fato de que a hepatite aguda pelo vírus C após o transplante se constitui uma condição de alta morbi-mortalidade, que se manifesta no primeiro ano após o transplante como insuficiência hepática colestática rapidamente progressiva.

Em pacientes em diálise, mesmo com enzimas normais, a biópsia hepática pode revelar hepatite crônica. Da mesma forma, não existe uma correlação entre viremia e histopatologia nesses pacientes. Nos que apresentem evidência clínica ou laboratorial (pancitopenia, tempo de protrombina alargado e hipoalbuminemia) de cirrose e hipertensão portal não necessitam realizar biópsia. Evidências clínicas ou laboratoriais de cirrose ou hipertensão portal têm indicação de transplante duplo de fígado e rim.

O interferon (INF) permanece sendo o principal tratamento para a infecção crônica pelo vírus C. Vários ensaios controlados, com diferentes regimes terapêuticos têm sido publicados. Taxas de resposta bioquímica e virológica variam de 0 a 67% e 15 a 64%, respectivamente. Melhora histológica tem sido demonstrada em ensaio clínico controlado para redução da atividade histológica.Taxas de resposta com INF em monoterapia, avaliadas por resposta viral sustentada, paradoxalmente parecem ser mais elevada do que em pacientes não urêmicos .

Em nosso meio, Rocha et al., estudaram prospectivamente o efeito do IFN alfa em monoterapia, em 46 pacientes renais crônicos, em hemodiálise e obtiveram uma boa taxa de resposta viral sustentada (34%) após 12 meses de tratamento, não obstante 37% dos pacientes não terem concluído o tratamento (24% por efeitos adversos e 13% por perda de follow-up)[11]. Outros estudos igualmente demonstram que a freqüência de efeitos adversos parece ser mais elevada

na população de renais em diálise do que em imunocompetentes.

A terapia com IFN é complexa, cara e associada com inúmeros e freqüentes efeitos adversos, porém deveria ser considerada em pacientes com diálise, com viremia persistente e histologia hepática compatível com hepatite crônica e que sejam candidatos a transplante renal.

Dois ensaios clínicos mostram as dificuldades do uso de ribavirina em pacientes renais em hemodiálise (HD). O primeiro de Bruhfeld et al conduziu cinco pacientes em HD e 1 paciente em diálise peritoneal. A dose de ribavirina foi de 200 a 400 mg dia por 6 meses[1]. A ribavirina foi sendo monitorada por dosagens plasmáticas. Cinco pacientes tornaram-se negativos durante o tratamento, porém quatro recidivaram após a descontinuação deste. Todos os pacientes necessitaram de doses maiores de eritropoetina e ferro durante a terapia antiviral. A dose média utilizada nesse estudo foi de 170 a 300 mg. Os autores observaram que três importantes modificações são cruciais para o uso de ribavirina em pacientes com diálise:

1- A dose de ribavirina deverá ser reduzida
2- A dose da eritropoetina necessitará ser aumentada para evitar anemia hemolítica;
3- Necessidade de monitoração da concentração plasmática da ribavirina.

O segundo ensaio foi realizado por Tan et al. na Holanda. Cinco pacientes receberam interferon alfa 2 beta, nas doses de 3 x 10^6 U, 3 vezes por semana mais ribavirina oral[14]. A duração do tratamento não foi clara. Ribavirina foi descontinuada em dois pacientes, um por conta de anemia severa, outro por efeitos diversos (febre, calafrios) que melhoraram após a retirada do medicamento. Todos os pacientes apresentaram queda dos níveis de HCV RNA e quatro o negativaram (80%) durante o tratamento. A dose média da ribavirina neste estudo foi de 200 mg 3 vezes por semana. Em conclusão, verifica-se que faltam ensaios randomizados com maior número de pacientes para demonstrar o efeito, duração e dose da ribavirina em conjunto com o INF nesses pacientes.

O mais recente avanço no tratamento da hepatite C foi a introdução das formas de interferon peguilado (PEG-IFN), que tem despertado grande interesse no tratamento de pacientes infectados portadores de doença renal crônica terminal (DRCT). Existem duas formas de PEG-IFN: PEG-IFNα2a , de 40-kDa e PEG-IFN α2b, de 12-kDa. As duas formulações têm diferentes farmaco-cinéticas. Estudos em pacientes com DRCT têm mostrado que a farmacocinética do PEG-IFN está claramente alterada[5,7]. Nestes estudos ficou evidenciado que a dose de 135 μg de PEG-IFN-α-2 a correspondia à dose de 180 μg que é oferecida para pacientes com função renal normal. Ensaios clínicos em pacientes com DRCT tem utilizado doses acima mencionada para o PEG-IFN α-2 a e doses de 0,5 a 1,0 μg/kg para o PEG-IFN-α-2b (em oposição a dose convencional de 1,0- 1,5 μg/kg. Esses estudos também demonstraram que os níveis séricos tornavam-se muito elevados quando se oferecia a PEG-IFN α-2b. Entretanto, tal evento não ocorria com o uso do PEG-IFN α-2 a, na dose de 135 μg via subcutânea por semana e que tal prescrição poderia ser recomendada (Tabela 1).

Tabela 1. Estudos com Peg-IFN em pacientes renais [6].

Ano / autor	PEG-IFN	Tipo estudo	N	Resultados
2004 / Sporea	Alfa 2 a	Não controlado	10	87,5%
2005 / Teta	Alfa 2 a	Relato de caso	02	100 %
2004/Annicchiarico	Alfa 2 b	Não controlado	06	33,5%
2000 / Martin	Alfa 2 a	Trial	120	Não concluído
2006 / Kokoglu	Alfa 2 a	Prospectivo/ controlado	12	75%

Em conclusão, pode-se afirmar que outros estudos ainda estão sendo aguardados e os dados disponíveis ainda são limitados para consolidarmos a opinião sobre a real possibilidade de oferecer esta modalidade terapêutica aos pacientes HCV com doença renal crônica.

Vários trabalhos apontam que a terapêutica para a hepatite crônica pelo Vírus C em pacientes em diálise pode ser revestida de sucesso. Casanovas-Taltavull et al. informam que 50% de 14 pacientes tratados negativaram o HCV RNA após monoterapia com IFN, com média de acompanhamento entre 28 e 41 meses. Campistol et al. trataram 03 pacientes, 02 permaneceram negativos e 01 apresentou recaída com 20 meses[2,15]. Tokumoto e cols trataram 6 pacientes, 50% com RVS após acompanhamento de 15 meses[3]. Há concordância entre estes autores que IFN poderá ser considerado em todos os candidatos ao TR HCV RNA positivos, para se evitar a injúria causada pelo HCV pós-transplante.

Hepatite B

Todos os pacientes renais crônicos, candidatos a transplante e portadores de hepatite B deverão ser submetidos a uma avaliação completa com vistas a um diagnóstico acurado do grau de envolvimento hepático (se hepatite crônica ou cirrose). Os pacientes HBs-Ag positivos tem maior risco de morte a longo prazo após o transplante renal em relação aos pacientes HBs-Ag negativos. Nos portadores de hepatite crônica e cirrose o risco de progressão da doença aumenta após o transplante renal.

A presença de marcadores de replicação viral é indicativa de biópsia hepática.

Candidatos ao transplante renal infectados pelo vírus B que apresentem HBeAg positivo ou HBV DNA positivos (títulos > 100.000 cópias/ml) devem sofrer investigação completa de doença hepática, incluindo biópsia hepática, pois apresentam risco aumentado de progressão da doença hepática após o transplante (nível de evidência B).

De acordo com o grau de inflamação peri-portal observado na biópsia hepática (ou seja ≥ 2 pelo METAVIR), estes pacientes devem ser submetidos a tratamento com Interferon e/ou lamivudine antes do transplante. (Nível de evidência C).

A resposta ao tratamento é verificada por meio da negativação do HBV DNA após 6 meses do término do tratamento. Se não houver supressão da replicação viral, avaliar se há sinais de cirrose. Nessas situações o transplante renal isolado deve ser desconsiderado. Os pacientes portadores de cirrose têm indicação de transplante duplo de fígado e rim.

De acordo com as recomendações atuais a terapia antiviral estaria indicada em pacientes em diálise quando os pacientes apresentassem o HBsAg com atividade replicativa evidenciada pela presença do HBeAg e HBV DNA no soro, elevação das transaminases e histologia de hepatite crônica se a biópsia for realizada. Os relatos de tratamentos realizados são poucos e em geral com casuísticas pequenas, que não permitem conclusões definitivas. Duarte et al trataram 2 pacientes HBV infectados em HD HBeAg positivos e aminotransferases elevadas [6]. Ofeceram IFN 3 milhões 3 vezes por semana por período de 3 meses. Ambos os pacientes clarearam o HBeAg e normalizaram as aminotransferases.

O Consenso sobre condutas nas hepatites virais da Sociedade Brasileira de Hepatologia opina que tanto o interferon quanto a lamivudina podem ser utilizados para tratamento inicial nesses pacientes, recomendando que, ao escolher o interferon, este deva ser usado em doses baixas, sendo realizado aumento progressivo da dose conforme a tolerância clínica. O tratamento deve ser iniciado com dose de 3 UM, 3 vezes por semana. Após duas semanas, se tiver havido boa tolerância, a dose deve ser aumentada para 5 UM, 3 vezes por semana, por mais duas semanas. Após esse período, se o paciente mantiver boa tolerância, deve ser adotado o esquema padrão recomendado para o tratamento da hepatite B (5 UM por dia), por mais 16 semanas [8,12]. Lamivudina é um nuclesídeo análogo que demonstra eficácia na supressão da viremia do HBV e normalização das transaminases. Um estudo prospectivo não controlado demonstrou que 5 pacientes tratados com lamivudine por período de 12 meses tornaram-se HBV DNA negativos e 1 paciente

apresentou seroconversão HBeAg-antiHeAg. Breakthrough (reaparecimento do HBV) foi visto com 40% entre o sétimo e oitavo mês de tratamento. A lamivudina deve ser considerada droga de escolha para os pacientes intolerantes ou com contra-indicação ao interferon. Pacientes renais crônicos em tratamento conservador devem ser tratados preferencialmente com lamivudina. A dose deve ser ajustada pelo clearance de creatinina, com este fim, pode-se utilizar da solução oral[12].

Co-infecção HBV-HCV

Não é incomum a coexistência da infecção por ambos os vírus. Esses pacientes devem ser tratados com IFN e o esquema de doses deve ser definido pelo perfil de replicação viral, ou seja, o tratamento deve ser direcionado para o vírus que apresenta replicação viral ativa. Havendo replicação de ambos os vírus, o esquema de tratamento deve ser iniciado com as doses preconizadas para o tratamento de hepatite B e, após 16 semanas com dose plena de IFN (5 MU por dia), deve ser mantida a dose habitual de hepatite C até o seu término (12 meses do uso de IFN)[12].

Conclusão

Pacientes com insuficiência renal crônica têm risco aumentado para as infeções pelo VHB e VHC. As recentes formulações de novos agentes antivirais se constituem em novas possibilidades terapêuticas. Não obstante, novos ensaios clínicos necessitam ser realizados. Lamivudine continua sendo importante opção terapêutica no manejo do paciente com hepatite B, sobretudo descompensados. Em ambas as populações de infectados – HBV e HCV – a biópsia segue com papel importante na avaliação da severidade da doença e definição da proposta de intervenção. O interferon segue tendo o papel principal no tratamento destas infecções, entretanto há necessidade de ser oferecido antes do transplante. O interferon peguilado apresenta absorção e distribuição diferente em pacientes renais estáveis e com função renal normal. Alguns poucos ensaios tem demonstrado a segurança e eficácia do interferon peguilado, com taxas de resposta sustentada superiores a 50%. Entretanto, há necessidade de ensaios com casuísticas maiores para que se consolide opinião sobre esta questão.

Referências Bibliográficas

1. Bruchfeld A, Stahlle L, Anmdersson J, et al. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection – a pilot study. J BViral Hepat 2001; 8 (4): 287-92.
2. Campistol JM, Esforzado N, Martinez J, et al. Efficacy and tolerance of interferon-alfa(2b) in the treatment of chronic hepatitis c vírus infection in haemodialysis patients. Pre-and post-renal transplantation assessment. Nephrology Dialysis Transplantation 1999; 14(11):2704-9.
3. Cruzado J, Casanovasa-Taltavull, Torras J; et al. Pretransplant..interferon prevents hepatitis virus-associated glomerulonephrites in renal allograft by HCV-RNA clearance.
4. Fabrizi F, Martin P, Bunnapradist S. Treatment of chronic viral hepatitis in patients with renal disease. Gastroenterol Clin N Am; 2004; 655-670.
5. Fried MW, Shiffman ML, Redd KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N England J Med 2002; 347; 975-82.
6. Koksai I, Biberoglu K, Biberoglu S, Koc F, et al. Hepatitis C virus antibodies amon risk groups in Turkey. Infection, 1999; 19; 228-9. 12. Casanovas-Taltavull T, Baliellas C, Benasco C, et al.Efficacy of interferon for chronic hepatitis c vírus-related in kidney transplant candidates on hemodyalisis: results after transplantation. Am J Gastroenterol 2001; 96(4): 1170-7.
7. Meyers CM, Seef LB, Stehman-Breen O, Hoofnagle JH. Hepatites C and renal disease: an uptodade. Am J Kidney Dis 2003; 42: 631-57.
8. Misiani R, Bellavita P, Fenilli D. Interferon alfa-2a therapy in cryogloulinemia associated with hepatitis C infection. N England J Med 1994; 330:751-6.
9. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, et al. Prognosis of antihepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. J Am Soc Nephrol 2000; 11(10):1896-902.
10. Natov S, Lau J, Ruthazer R. Hepatitis C vírus genotype doens not affect patients survival among renal transplant candidates. The new England Organ Bank Hepatitis C Study Group. KJidney Int 1999; 656 (2); 700-6.

11. Rocha CM, Perez RM, Ferreira AP, Carvalho-Filho RJ, Ferraz ML et al. Efficacy and tolerance of interferon-á in the treatment of chronic Hepatitis C in end-stage renal disease patients on hemodialysis. Liver International 2006;26; 305-310.
12. Sociedade Brasileira de Hepatologia – Consenso sobre condutas nas hepatites virais B e C, GED 2005; 24(1); S1-16.
13. Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA, et al: Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: Charactrerization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. Am J Gastroenterol 1999; 94:3576-82.
14. Tan AC, Brouwer JT Glue P, et al. Safety of interferon and ribavirin therapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C: results of a pilot study. Nephrol Dial Transplant 2001; 16; 193-195.
15. Tokumoto T, Tanabe K, Ishikawa N, et al. Effect of interferon-alfa treatment in hemodialysis patinents and renal recipients with chronic hepatitis C. Transplant Proc 1999;31(7):2887-9.