

JOSÉ FERRAZ DE SOUZA

**INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM RECEPTORES
DE TRANSPLANTE RENAL E EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM DIÁLISE.**

**ESTUDO COMPARATIVO DA PREVALÊNCIA, DISTRIBUIÇÃO
GENOTÍPICA E MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DOENÇA
HEPÁTICA**

Dissertação apresentada ao Curso
de Pós-Graduação da Faculdade de
Ciências Médicas da Santa Casa de
São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Medicina.

São Paulo
2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

JOSÉ FERRAZ DE SOUZA

**INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM RECEPTORES
DE TRANSPLANTE RENAL E EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM DIÁLISE.**

**ESTUDO COMPARATIVO DA PREVALÊNCIA, DISTRIBUIÇÃO
GENOTÍPICA E MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DOENÇA
HEPÁTICA**

Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Santa Casa de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Yvoty Alves dos
Santos Sens

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Longui

São Paulo
2007

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Souza, José Ferraz de

Infecção pelo vírus da hepatite C em receptores de transplante renal e em pacientes com insuficiência renal crônica em diálise: estudo comparativo da prevalência, distribuição genotípica e marcadores bioquímicos de doença hepática./ José Ferraz de Souza. São Paulo, 2007.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de pós-graduação em Medicina.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Yvoty Alves dos Santos Sens

Co-Orientador: Carlos Alberto Longui

1. Transplante de rim 2. Insuficiência renal crônica 3. Hepatite C
4. Diálise 5. Estudo comparativo

BC-FCMSCSP/49-07

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Manoel e Joana, que sempre me estimularam
nesta difícil tarefa de crescimento e não mediram esforços
no apoio para a realização de todos os meus sonhos.
A vocês minha eterna gratidão.*

*As minhas tias Hilda, Ana e Elza, pelo amor, incentivo e
por acreditarem sempre em meus objetivos.*

dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, na pessoa do diretor Prof. Dr. Ernani Geraldo Rolim, pela oportunidade de participação no Curso de Pós-Graduação.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), pela bolsa de estudos concedida.

Ao Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo, na pessoa do diretor Prof. Dr. Valdir Golim, pelo apoio em todos os momentos desta minha caminhada.

À Profa. Dra. Yvoty Alves dos Santos Sens, minha orientadora, por quem tenho a maior admiração e respeito. Confiando no meu trabalho, orientou-me de forma inteligente, competente e sobretudo paciente, sempre respeitando meus momentos de angústia e ansiedade. Nosso trabalho conjunto e os ensinamentos recebidos nestes anos de convivência aprimoraram minha formação profissional e pessoal.

Ao Laboratório de Medicina Molecular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, na pessoa do Prof. Dr. Carlos Alberto Longui, pelo apoio na realização deste trabalho.

Ao Serviço de Virologia do Instituto Adolfo Lutz, na pessoa do biomédico Marcílio Lemos, pela importante contribuição para a realização deste trabalho.

Ao Laboratório Central da Santa Casa de São Paulo, particularmente à Tina e Wilson, além dos funcionários, pela colaboração, disponibilidade e eficiência na realização e coleta do material.

A Ting Hui Ching, pelo longo e árduo trabalho estatístico realizado para este estudo.

Ao Prof. Dr. Pedro Jabur, exemplo de vida, de dedicação e de dignidade profissional, além de grande incentivador e mestre na arte de ensinar os mais jovens.

Ao Prof. Dr. Luis Antônio Miorin, pelo apoio e estímulo constantes, incentivando sempre o aprimoramento de minha carreira médica e acadêmica.

Aos meus colegas nefrologistas, Hélio, Fabrício, Patrícia, Cícera, Valéria, Andréa e Regina, e colega gastroenterologista Adriana, pela amizade, compreensão e apoio nos momentos mais difíceis dessa etapa.

Às Enf^{as} da Unidade Renal, Maria Helena, Aline, Patrícia e Daniela, e funcionários Cléo e Thiago, meus competentes ajudantes, pela grande contribuição para a realização deste trabalho e pela amizade que permaneceu.

Aos Residentes da Nefrologia, e demais funcionários que indireta ou diretamente contribuíram nesta realização com tanto entusiasmo.

À Rita de Cássia e Mirtes, assistentes do Curso de Pós-Graduação, pela paciência e atenção, além da forma gentil de tratamento aos pós-graduandos.

Ao meus amigos, Adilson e Márlison, pelo apoio no decorrer deste trabalho.

Aos pacientes, tanto os que participaram deste trabalho, quanto aqueles que de seus resultados possam vir a se beneficiar, transmito meu respeito e admiração pela colaboração em prol do conhecimento da ciência e avanços na pesquisa clínica.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AFP – Alfa-fetoproteína

ALT – Alanino aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

GGT – Gama glutamiltransferase

IRC – Insuficiência renal crônica

PTU 24h – Proteinúria de 24 horas

RT-PCR – Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa

VHC – Vírus da hepatite C

VPN – Valor preditivo negativo

VPP – Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Revisão da Literatura	4
1.1.1 Epidemiologia do vírus da hepatite C	6
1.1.2 Formas de transmissão e evolução da infecção pelo VHC	6
1.1.3 Infecção pelo VHC em pacientes com IRC em diálise	7
1.1.4 Infecção pelo VHC em receptores de transplante renal	9
1.1.5 Métodos diagnósticos para detecção da infecção pelo VHC	10
2. OBJETIVOS	13
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	15
3.1 Caracterização dos pacientes	15
3.2 Parâmetros estudados	16
3.2.1 Dados referentes aos pacientes	16
3.2.2 Avaliação laboratorial	16
3.3 Dosagens laboratoriais	16
3.3.1 Dosagens bioquímicas	16
3.3.2 Exames sorológicos	17
3.3.3 Exames de Biologia Molecular	17
3.3.3.1 Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR)	17
3.3.3.2 Genotipagem	18
3.4 Análise Estatística	19
4. RESULTADOS	21
4.1 Análise geral	21

4.2 Dados demográficos	22
4.3 Avaliação da sensibilidade e especificidade do teste sorológico	23
4.4 Prevalência do VHC	23
4.4.1 Genotipagem do VHC	25
4.5 Avaliação dos fatores de risco	27
4.6 Imunossuppressores utilizados em receptores de transplante renal	29
4.7 Avaliação bioquímica	30
4.7.1 Comparação dos valores médios das enzimas hepáticas e da albumina	30
4.7.2 Comparação dos valores médios da creatinina e proteinúria	35
4.7.3 Comparação da frequência de pacientes infectados pelo VHC com enzimas hepáticas persistentemente normais ou elevadas	36
5. DISCUSSÃO	40
6. CONCLUSÕES	51
7. ANEXOS	53
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
FONTES CONSULTADAS	70
RESUMO	72
ABSTRACT	75
APÊNDICES	78

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C, importante causa de doença hepática crônica, é comum em pacientes com doença renal em tratamento dialítico e em receptores de transplante renal (Fabrizi et al, 2002; Morales et al, 2002). A prevalência da infecção difere nos diversos países e regiões, há heterogeneidade de genótipos e os fatores de risco para adquirir a infecção podem ser específicos para cada país ou região (Mendes-Correia et al, 2001, Perez et al, 2003). Do mesmo modo, há diferenças entre grupos étnicos na prevalência, no desenvolvimento de complicações e na resposta ao tratamento, possivelmente relacionados a diferenças genéticas do hospedeiro ou do vírus (Farci WM, 2000; Perez RM, 2003, Nguyen et al, 2004).

O Vírus da Hepatite C (VHC) pode ser classificado em seis maiores grupos genotípicos de acordo com a seqüência dos nucleotídeos em diferentes locais do genoma, e o conhecimento da distribuição do genótipo do VHC pode ser de importância para definir a melhor terapêutica (Simmonds et al, 1995, 1996). As dificuldades em se obter órgãos para transplante renal, tem levado alguns grupos a transplantar rins de doadores cadáver com infecção pelo VHC para receptores também portadores do vírus (Morales et al, 2000). Alguns estudos mostram que 89% dos centros de transplantes nos Estados Unidos estão transplantando rins nessas condições, entretanto 37% destes centros requerem que os pacientes não tenham nenhuma evidência histológica de doença hepática crônica (Knoll et al, 1997). A coinfeção por um diferente genótipo do VHC daquele que está infectando o receptor, pode agravar o curso clínico da hepatite C após o transplante renal (Perez et al, 2003). Portanto, é relevante determinar se a distribuição dos genótipos do VHC em pacientes com insuficiência renal crônica em diálise e em receptores de transplante renal é similar àquela observada em pacientes infectados pelos VHC na população geral.

Pacientes em diálise e receptores de transplante renal apresentam algumas peculiaridades que podem influenciar na distribuição dos genótipos do VHC. Tem sido relatado que em determinados países e regiões a distribuição dos genótipos

do VHC é semelhante entre indivíduos portadores do VHC sem doença renal e pacientes com doença renal em tratamento dialítico ou receptores de transplante renal (Chan et al, 1998), enquanto em outras regiões não se observa o mesmo padrão de distribuição (Bouchardeau et al, 1995; Fabrizi et al, 1996; Perez et al, 2003). Estas diferenças na distribuição genotípica do VHC entre pacientes com e sem doença renal na mesma localidade, pode sugerir transmissão nosocomial naqueles com doença renal. Nestes pacientes são propostos diversos fatores de risco para adquirir a infecção pelo VHC, entre eles, o número de transfusões sanguíneas, o tipo e duração do tratamento dialítico e a transmissão nosocomial (Knudsen et al, 1993). Esta última forma de disseminação pode estar relacionada à dificuldade no diagnóstico precoce da infecção, porque é tardia a viragem sorológica (Meyers et al, 2003).

O anticorpo para o VHC, detectado por testes sorológicos, torna-se positivo aproximadamente um a três meses após exposição. Quase todos os pacientes desenvolvem o anticorpo para o VHC, entretanto em pacientes imunossuprimidos os títulos podem ser baixos ou indetectáveis. Em indivíduos imunocompetentes o teste sorológico para o anticorpo do VHC detecta mais de 90% das infecções após três meses da exposição ao vírus (Chen, Morgan, 2006). O RNA do VHC pode ser detectado dentro de uma a duas semanas após a exposição (Thimme et al, 2001), justificando sua utilização entre os pacientes em diálise para identificação precoce da infecção pelo VHC, evitando assim a transmissão nosocomial.

Em relação à avaliação diagnóstica pelos testes bioquímicos de função hepática, não é comum a elevação das enzimas hepáticas em pacientes em hemodiálise com infecção crônica pelo VHC (Natov, Pereira, 1994; Roth, 1995). Por este motivo, os valores séricos da alanino aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), apesar de serem indicadores sensíveis de dano do parênquima hepático, não são bons marcadores de lesão hepatocelular nesta população (Roth, 1995). Entretanto, outros estudos sugerem que, nestes pacientes, valores de ALT mesmo que não ultrapassem os limites superiores normais de referência, são mais elevados em pacientes com anti-VHC positivo em comparação aos anti-VHC negativo (Guh et al, 1995; Fabrizi et al, 2001a; Gouveia et al, 2004). Assim, tem sido proposto novos critérios para os limites normais de referência de ALT para

pacientes em hemodiálise com infecção pelo VHC. Lopes et al (2006) estudando este marcador, nesta população, verificaram que é necessário reduzir pela metade o valor de referência da ALT para melhor identificar a atividade bioquímica hepática.

Receptores de transplante renal portadores do vírus da hepatite C também apresentam perfil bioquímico das enzimas hepáticas diferente do observado em pacientes imunocompetentes, relatando-se com freqüência valores normais de ALT, cujo significado não está bem estabelecido. Giordano et al (2003) encontraram nesta população somente 29% dos pacientes com valores elevados de ALT, e somente um paciente apresentava cirrose hepática (Giordano HM et al, 2003). Besisik et al (2000) realizaram medidas seriadas das transaminases séricas em receptores de transplante renal portadores do VHC e verificaram que 41,5% evoluíram com valores persistentemente normais, e nestes a histologia hepática foi normal ou apresentou somente alterações leves. Em outro estudo Perez et al (2005a) encontraram 51% de valores elevados de ALT. A análise do valor da ALT como marcador de lesão histológica hepática mostrou boa sensibilidade e especificidade, o que permitiu que os autores concluíssem que a biópsia hepática não seria necessária em pacientes com valores de ALT persistentemente normais (Perez et al, 2005a). Ainda é pouco conhecido o impacto da imunossupressão na evolução da infecção crônica pelo VHC nos transplantados renais e nos pacientes em diálise crônica, devido à falta de dados comparativos entre os diversos grupos portadores crônicos do vírus.

Considerando estes aspectos controversos, o presente estudo se propôs a avaliar pacientes em diálise e transplantados renais, quanto à prevalência do VHC, a freqüência dos diferentes genótipos, os possíveis fatores de risco, e o comportamento dos testes sorológicos e de marcadores bioquímicos de atividade de doença hepática na infecção pelo VHC nestas duas populações.

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

Os conhecimentos sobre o vírus da hepatite C vêm se desenvolvendo com um fluxo contínuo de informações mais objetivas a partir de 1989, época em que o vírus foi identificado por Choo et al (1989), no plasma de chimpanzés infectados experimentalmente com soros de pacientes com hepatite crônica não-A e não-B (HNANB). A partir daí, foram desenvolvidos os primeiros testes imunológicos que demonstraram a presença de anticorpos contra esse vírus em grande parte das HNANB de diversas regiões do mundo, principalmente na fase aguda (Kuo et al, 1989). Esses testes permitiram constatar, na época, que o VHC era responsável pela maioria dos casos de hepatite pós-transfusional e em usuários de drogas injetáveis (Alter et al, 1999). A introdução de testes sorológicos para detecção do anticorpo anti-VHC na seleção de doadores de sangue reduziu o risco de contágio por transfusão, perdendo a infecção, agora, o rótulo de “hepatite pós-transfusional”.

O VHC possui 30-38nm de diâmetro, contendo uma molécula RNA de cadeia simples no seu núcleo e um envelope lipídico. O vírus pertence à família *Flaviviridae*. O genoma do VHC possui ampla região, de 9.300 a 9.500 nucleotídeos que codifica as informações genéticas para a replicação viral (Figura 1). O genoma possui regiões mutáveis (NS2/E1/E2) e outras relativamente estáveis (C/NS3/NS4/NS5) (Lauer et al, 2001). Portanto, o VHC não é uma partícula homogênea, podendo apresentar uma diversidade de genótipos, os quais diferem substancialmente dos nucleotídeos. A diversidade genotípica tem implicação em múltiplos aspectos da doença (Farci et al, 2000): na epidemiologia, porque apresenta distribuição geográfica variável e conseqüentemente diferentes formas de transmissão; na patogênese, porque condiciona cepas com diferentes graus de virulência (podendo ocorrer co-infecção por diferentes genótipos); no diagnóstico, porque a seleção da seqüência de nucleotídeos empregada (primers) para detecção de porções estáveis estruturais do vírus é fundamental para o diagnóstico pelos métodos de biologia molecular; no tratamento, porque os diferentes genótipos apresentam diferentes respostas às drogas terapêuticas; na profilaxia, porque antepõe dificuldades à produção de vacinas. Com o desenvolvimento de técnicas de biologia molecular foi possível a classificação dos genótipos do VHC, uniformizada por Simmonds et al (1995), e divide-se em 6 principais

tipos e seus subtipos: 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a e 6a, baseados em análise seqüencial das proteínas do core. O genótipo 1b é o que apresenta maior virulência e com isso maior gravidade da doença, além de ser o que apresenta pior resposta ao tratamento com interferon (Lauer et al, 2001).

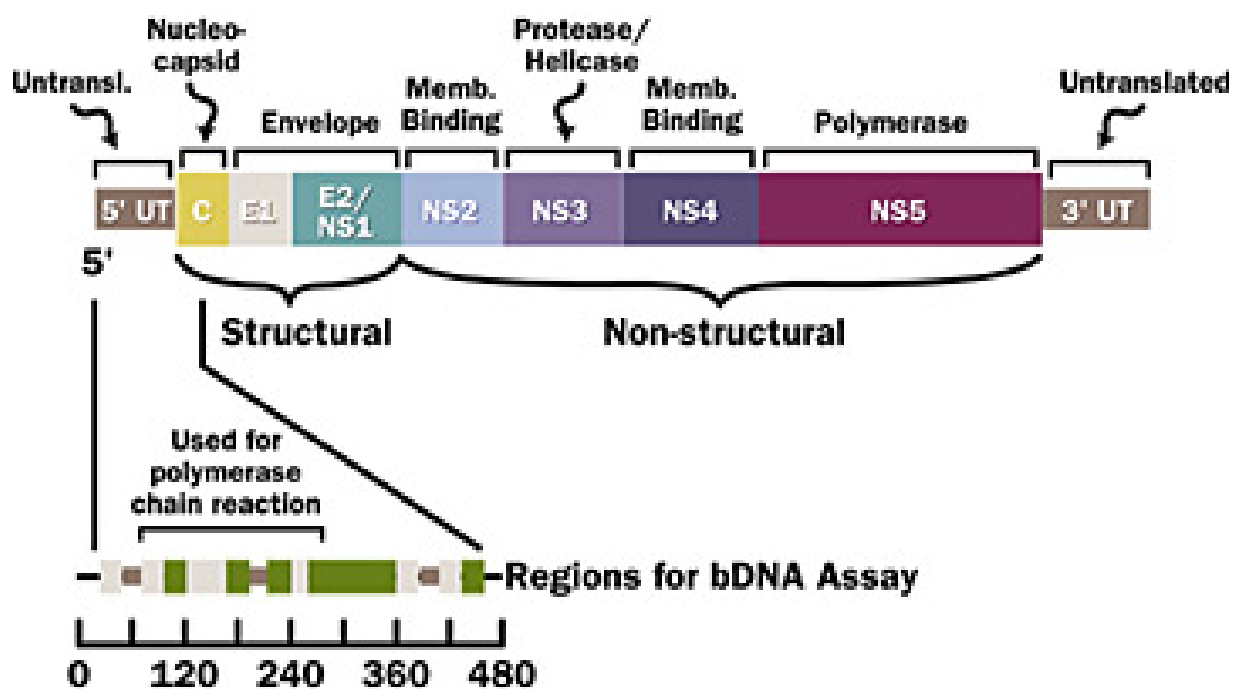


FIGURA 1: Organização genômica do vírus da hepatite C
 Fonte: Digestive Disease Library, Gastroenterology & Hepatology, 2007.

1.1.1 Epidemiologia do vírus da hepatite C

A infecção pelo VHC é endêmica na maior parte do mundo, e estima-se que cerca de 170 milhões de pessoas são infectados pelo VHC. Evoluem para hepatite crônica cerca de 85% dos indivíduos infectados, e em 8% a 45% deles ocorre negatificação sorológica espontaneamente (Fan et al, 2004). A distribuição geográfica do vírus da hepatite C difere consideravelmente. Alguns genótipos do VHC (1, 2 e 3) têm distribuição em todo mundo, e são responsáveis pela maioria das infecções, outros tipos (4, 5 e 6) são somente encontrados em regiões geográficas específicas, como Oriente Médio, África e Ásia. No Brasil, o genótipo mais prevalente é 1, com predominância do subtipo 1b (Mendes-Correia et al, 2001; Perez et al, 2003).

Os genótipos 1, 2, 3, 4 e 5 foram encontrados em um estudo com 1.688 brasileiros, distribuídos da seguinte forma: genótipo 1 em 64,9%; genótipo 2 em 4,6%; genótipo 3 em 30,2%; genótipo 4 em 0,2%; e genótipo 5 em 0,1% (Campiotto et al, 2005). A distribuição dos genótipos do VHC difere nas regiões brasileiras, sendo o genótipo 1 o mais freqüente. Na região Norte foi observado em 74,1%, seguido por 66,7% no Nordeste, 66,4% no Sudeste, 57% no Centro Oeste e 51,7% na região Sul. O genótipo 2 foi mais prevalente na região Centro Oeste (11,4%), diminuindo no Sul (5,1%), Sudeste (4,7%), Nordeste (3%) e Norte (1,2%). A freqüência do genótipo 3 foi alta na região Sul (43,2%) comparada ao Centro Oeste (31,6%), Nordeste (30,4%), e Sudeste (28,4%). Os genótipos 4 e 5 foram raros e encontrados somente na região Sudeste (0,3% e 2% respectivamente) (Campiotto et al, 2005).

1.1.2 Formas de transmissão e evolução da infecção pelo VHC

Transfusões sanguíneas e uso de drogas intravenosas são as principais formas de transmissão do VHC em todo o mundo. Os pacientes em hemodiálise e os receptores de transplante renal geralmente recebem múltiplas transfusões sanguíneas, o que também torna a transmissão parenteral a principal causa de infecção nestes grupos. Outros possíveis fatores de risco de infecção pelo VHC são: tatuagens, acupuntura, transmissão sexual, uso de lâminas de barbear e navalhas não descartáveis, aparelho de depilação em salões cosméticos, tratamento

dentário em que o material não é devidamente esterilizado e acidentes com agulhas potencialmente infectadas.

Na população geral, a infecção pelo VHC freqüentemente não é diagnosticada, pois a maioria dos indivíduos infectados são assintomáticos. Os níveis séricos da ALT começam a aumentar duas a oito semanas após infecção, e geralmente atingem até 10 vezes acima dos valores normais. Pela técnica do PCR é possível a detecção precoce da infecção (Farci et al,1991; Thimme et al, 2001). Em mais de 30% dos pacientes não é detectado o anticorpo do VHC no início dos sintomas, pelo imunoensaio enzimático. Embora a maioria dos pacientes desenvolva o anticorpo do VHC, em algumas situações o título pode ser baixo ou indetectável como é o caso dos pacientes com imunodeficiência. Após os primeiros três meses da infecção pelo VHC, o teste sorológico para detecção do anticorpo do VHC é eficaz em mais de 90% dos casos (Chen e Morgan, 2006).

A maioria dos indivíduos (75% a 85%) infectados pelo VHC, desenvolve infecção crônica, e na presença de viremia persistente ocorre progressão para fibrose hepática, com desenvolvimento de cirrose, hepatocarcinoma e óbito. Cirrose ocorre em aproximadamente 10% a 15% dos indivíduos com infecção crônica pelo VHC ao redor de 20 anos (National Institutes of Health Consensus, 2002). Nos Estados Unidos, as mortes decorrentes de infecção crônica pelo VHC são mais comuns por descompensação da cirrose do que hepatocarcinoma. As taxas de sobrevivência estimadas em 3, 5 e 10 anos para pacientes com cirrose compensada são 96%, 91% e 79%, respectivamente (Fattovich et al, 1997).

1.1.3 Infecção pelo VHC em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento dialítico

A infecção pelo VHC é comum na população com insuficiência renal crônica em diálise com prevalência de 8% a 55%, detectada através de testes sorológicos (ELISA de segunda e terceira geração), e assim muitos candidatos a transplante renal já se encontram infectados (Knoll et al, 1997).

A transfusão sanguínea era a forma mais freqüente de transmissão do vírus no paciente em hemodiálise, porém o advento da eritropoetina para correção

da anemia e a melhor seleção do doador de sangue com testes mais sensíveis reduziu o risco pós-transfusional. O risco residual tem sido calculado em torno de 1:100.000 unidades de sangue nos EUA, e em torno de 1:180.000 na Alemanha, mensurado por método de biologia molecular (Jadoul et al, 2000). A transmissão nosocomial é importante forma de contaminação do paciente em hemodiálise e três mecanismos podem ser responsáveis: reuso do dialisador, contaminação das máquinas de hemodiálise e contaminação manual ou de objetos compartilhados entre pacientes. Há poucas evidências sobre o papel do reuso do dialisador, como fator de risco. Michel Jadoul e col (Jadoul et al, 2000), mostraram em estudo longitudinal prospectivo que o reuso do dialisador não é um fator de risco para transmissão pelo VHC, e a probabilidade de transmissão do VHC através da máquina de hemodiálise seria relativamente baixa. Em pacientes com IRC, a infecção crônica pelo VHC pode ter apresentação clínica atípica. Os valores de ALT são geralmente mais baixos que da população com função renal normal e alguns evoluem com valores persistentemente normais (Yasuda et al, 1995; Hung et al, 1997).

Embora grande progresso tenha sido realizado na compreensão da história natural da hepatite crônica pelo VHC em pacientes com função renal normal, a história natural desta doença ainda necessita ser esclarecida em pacientes com insuficiência renal crônica (Hu,2005).

1.1.4 Infecção pelo VHC em receptores de transplante renal

Receptores de órgãos representam grupo de risco, sendo que as principais formas de contaminação pelo VHC são: infecção adquirida pelo receptor na fase pré-transplante, transfusão de sangue durante cirurgia do transplante ou presença do VHC no órgão doado.

Entretanto, a grande maioria dos receptores de transplante renal infecta-se em diálise. O aparecimento tardio do anticorpo anti-VHC, o uso limitado da investigação por técnicas de biologia molecular, e o curso subclínico da infecção na ausência de evidência bioquímica, podem permitir que pacientes em hemodiálise sejam transplantados na fase inicial da infecção pelo VHC e desenvolver um tipo destrutivo de hepatite viral crônica como a hepatite colestática fibrosante (Boletis et al, 2000a). A

outra via de contaminação pelo VHC é a transfusão sanguínea no ato do transplante. Entretanto, com os testes imunológicos atuais para diagnóstico do VHC, esta via de contaminação é pouco provável. Transplante com órgãos de doadores infectados pelo VHC é outra forma de infecção em receptores de transplante renal. Em torno de 10 a 41% dos receptores de transplante renal estão infectados com VHC, diagnosticados pelos testes sorológicos de segunda-geração (ELISA), e observa-se grande variação na prevalência entre diferentes centros e países (Boletis, 2000b). Deve-se levar em consideração que os testes de detecção do anticorpo contra VHC provavelmente subestimam a prevalência da infecção, uma vez que pacientes transplantados renais podem ser portadores do vírus sem desenvolver anticorpos contra o VHC. A prevalência do anticorpo contra o VHC nos pacientes transplantados renais é influenciada por vários fatores, como a raça, origem geográfica do receptor, tipo e duração do tratamento dialítico antes do transplante, número de transfusões sanguíneas, número de transplantes prévios e a presença da infecção pelo vírus da Hepatite B (Boletis, 2000b). Boletis (2000b) também mostrou que a prevalência de infecção do VHC em receptores de enxertos de doador falecido (24,1%) é alta comparada aos receptores de doador vivo (9,1%). Esta maior prevalência estava associada com maior tempo de hemodiálise nos receptores de doador falecido. A maioria dos receptores de transplante renal (74% a 99%) que são portadores do anticorpo contra o VHC pelo teste sorológico (ELISA de segunda-geração) são virêmicos e a viremia persiste em quase todos os pacientes. No Brasil pacientes em hemodiálise, receptores de transplante renal e a população em geral apresentam distribuição semelhante de genótipos do VHC, com predomínio do genótipo 1 (55,2% a 64% em receptores de transplante renal), embora os subtipos do genótipo 1, possa diferir entre estas populações (Boletis, 2000; Perez et al, 2003).

Em receptores de transplante renal, portador de infecção pelo VHC, foi demonstrado correlação entre os valores da ALT com a lesão histológica (Chan et al, 1994; Perez et al, 2005a). Segundo estes autores, em pacientes com ALT persistentemente normais a biopsia hepática poderia ser eventualmente dispensada.

O eventual impacto da imunossupressão na história natural da infecção pelo VHC em receptores de transplante renal é ainda controverso, embora

tenha sido demonstrado que pode comprometer a sobrevida do paciente e do enxerto renal (Sezer et al, 2004; Mahmoud et al, 2004).

1.1.5 Métodos diagnósticos para detecção da infecção pelo VHC

Os testes diagnósticos para infecção pelo VHC são: ensaios sorológicos para anticorpos e testes moleculares para detecção da partícula viral.

A utilização dos testes sorológicos, baseados na detecção do anticorpo, tem reduzido marcadamente o risco de infecção devido à transfusão, porém, uma vez contaminado, o paciente pode se tornar portador permanente do anticorpo do VHC. Dados recentes indicam que em alguns pacientes da população geral o nível de anticorpos diminui gradualmente com o passar do tempo e a infecção se resolve espontaneamente (Lauer et al, 2001). O teste sorológico utilizado para detecção pela infecção do VHC é o imunoensaio enzimático, para qual existem 3 versões consecutivas com aumento progressivo na sensibilidade. Atualmente tem-se utilizado testes de 2ª e 3ª geração, que contêm proteína do core do vírus e proteínas não estruturais (3 e 4). O teste de 3ª geração também contém a proteína não estrutural 5, podendo detectar anticorpos com quatro a dez semanas após a infecção. Em uma população de baixo risco, o teste pode ser falso positivo em 0,5% a 1% dos casos. Resultados falsos negativos podem ocorrer em doentes imunodeprimidos, como na insuficiência renal crônica, nos transplantados e nos co-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Nos últimos anos têm sido introduzidos novos testes baseados na detecção molecular do RNA do VHC. Estes testes podem ser categorizados em qualitativo e quantitativo. Os testes quantitativos do RNA do VHC são baseados na técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) e têm limite baixo de detecção com menos de 100 cópias de RNA do VHC por mililitro. Estes são os testes de escolha para confirmação da viremia e avaliação da resposta ao tratamento. O teste de PCR qualitativo também pode ser utilizado em pacientes com resultados negativos pelo teste sorológico de ELISA, quando há suspeita de infecção pelo VHC. A Genotipagem viral pode prever o resultado da terapia e influenciar na escolha do regime terapêutico.

Diferentes métodos estão disponíveis para genotipagem do VHC, e a maioria deles é baseada na amplificação por PCR (Prati et al, 1994).

Em indivíduos infectados com VHC, a avaliação laboratorial das transaminases (ALT e AST), é de baixo custo e disponível para avaliação da atividade de doença hepática. Este teste é recomendado para o monitoramento da infecção pelo VHC e também da eficácia da terapia nos intervalos dos testes moleculares. Entretanto, em indivíduos infectados com VHC, os níveis da alanino aminotransferase podem ser normais ou apresentarem flutuações; porém valores normais não significam obrigatoriamente que não haja progressão da doença hepática. Da mesma forma, a normalização dos níveis da alanino aminotransferase com terapia antiviral não significaria sucesso da terapia. Além disso, os níveis da alanino aminotransferase podem permanecer elevados mesmo depois do clareamento do vírus.

Na prática clínica, elevações nos níveis séricos da gama glutamiltransferase ocorre como consequência ao abuso de álcool, algumas medicações e na progressão de doença hepática (Conigrave et al, 2002). Diversas explicações tem sido sugeridas para a alteração da GGT na infecção crônica pelo VHC, entretanto o verdadeiro significado ainda não esta esclarecido.

A dosagem sérica da alfa fetoproteína (AFP) é comumente utilizada na avaliação de hepatocarcinoma em pacientes com doença hepática crônica. Porém a relação entre infecção pelo VHC e os níveis de AFP no hepatocarcinoma ainda não esta esclarecida (Cedrone et al, 2000).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- 1- Avaliar a prevalência e comparar a distribuição dos genótipos do vírus da hepatite C entre pacientes com insuficiência renal crônica em diálise e receptores de transplante renal.
- 2- Verificar os possíveis fatores de risco para a infecção pelo vírus da hepatite C, nestas duas populações.
- 3- Avaliar periodicamente a detecção da infecção pelo vírus da hepatite C utilizando método de biologia molecular e analisar a especificidade e sensibilidade do teste sorológico.
- 4- Comparar o comportamento dos marcadores bioquímicos de atividade hepática da infecção pelo vírus da hepatite C, nas duas populações.

CASUÍSTICA E MÉTODO

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Caracterização dos pacientes

Foram avaliados, prospectivamente, indivíduos com insuficiência renal crônica submetidos a tratamento dialítico em diferentes Serviços de Diálise da Cidade de São Paulo, e indivíduos receptores de transplante renal do ambulatório da Clínica de Nefrologia do Departamento de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Critérios de inclusão:

- Pacientes com insuficiência renal crônica submetidos a tratamento dialítico.
- Receptores de transplante renal há mais de 6 meses, com enxerto renal funcionante, isto é, que não necessitam terapia renal substitutiva.

Critérios de exclusão:

- Pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B ou vírus da imunodeficiência humana (HIV).
- Pacientes com história de etilismo
- Pacientes com história de tratamento prévio ou atual com interferon e/ou ribavirina.
- Pacientes com insuficiência hepática descompensada, definida como presença de ascíte ou icterícia, sangramento de varizes esofagianas ou encefalopatia hepática.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa em Seres Humanos do Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Os pacientes foram incluídos no estudo após assinado o consentimento informado. No caso de pacientes menores de 18 anos, o consentimento foi assinado pelo responsável legal.

3.2 Parâmetros estudados

3.2.1 Dados referentes aos pacientes

Registrou-se sexo, idade, etnia, número de transfusões sanguíneas, tempo e tipo de diálise, data da realização do transplante renal, número de transplantes realizados e medicamentos utilizados como imunossupressores.

3.2.2 Avaliação laboratorial

Coletou-se amostras de sangue de cada paciente, no início da avaliação (tempo 0), após o 3º mês, 6º mês e 9º mês para realização de sorologia para Hepatite C (pelo método de ELISA), PCR qualitativo para VHC, e dosagens séricas de aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT), gama glutamiltransferase (GGT), alfa fetoproteína (AFP), albumina, creatinina, e urina para dosagem da proteinúria de 24h. Nos pacientes com PCR positivo a genotipagem do VHC foi realizada no início e no final do estudo (9º mês).

Todos os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, exceto a genotipagem para VHC que foi realizado no Laboratório de Virologia do Instituto Adolfo Lutz.

3.3 Dosagens laboratoriais

3.3.1 Dosagens bioquímicas

As seguintes dosagens foram realizadas em aparelho automatizado (ADVIA - 1650; Bayer), pelos métodos abaixo-especificados:

Aspartato aminotransferase (AST) – utilizou-se o método “modified IFCC”. O resultado foi expresso em U/L. (Valor referencial: 8-33 U/L)

Alanino aminotransferase (ALT) - utilizou-se se o método “modified IFCC”. O resultado foi expresso em U/L. (Valor referencial: 10-40 U/L)

Gama glutamil transferase (GGT) – utilizou-se o método cinético colorimétrico de Szasz (Szasz, 1976). O resultado foi expresso em U/L. (Valor referencial: Homens 2-30 U/L, Mulheres 1-24 U/L)

Creatinina sérica – dosada pelo método de Jaffé (Reação de Jaffé). O resultado foi expresso em mg/dL (Valor referencial: 0,6 – 1,3 mg/dL).

Albumina sérica – determinado por método BCG Dye Binding (verde de bromocresol). O resultado foi expresso em g/dL (Valor referencial: 3,4 – 4,8 g/dL).

Alfa Feto Proteína – determinado por quimioluminescência. O resultado foi expresso em UI/mL (Valor referencial: 0,5 – 5,5 UI/mL).

3.3.2 Exames sorológicos

O anticorpo contra o VHC (anti-VHC) foi determinado pelo método de imunoenensaio enzimático de terceira geração (ELISA UBI[®] - HCV EIA 4.0, Beijing United Biochemical, China).

3.3.3 Exames de biologia molecular

3.3.3.1 Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) para o diagnóstico da presença do vírus da hepatite C.

Foram utilizados “Kits” AMPLICOR[®] Roche versão 2.0, para o isolamento, amplificação e detecção do genoma Viral, seguindo as instruções do fabricante. O teste consiste: extração e isolamento do RNA viral, transcrição reversa e amplificação, e detecção através de reação de hidridização.

O RNA viral foi isolado a partir do soro por lise das partículas virais, seguida de precipitação com álcool, sendo que um controle interno é adicionado a solução de lise no início do processo. O RNA viral e o controle interno são transcritos e amplificados simultaneamente utilizando “primers” específicos, nucleotídeos e enzima RTthDNA polimerase, que tem função de transcriptase reversa e polimerase, possibilitando assim a transcrição do RNA em cDNA e posteriormente a amplificação deste cDNA. Após a amplificação é realizada reação de hibridização dos produtos amplificados por sondas

oligonucleotídicas específicas dos alvos e detecção dos produtos amplificados e fixos à sonda em microplacas por método colorimétrico.

3.3.3.2 Genotipagem

O método empregado foi o “nested” RT-PCR descrito por Garson (Garson et al, 1990 a; Garson et al, 1990 b).

- Síntese do DNA complementar (cDNA)

A partir da obtenção do RNA viral, iniciou-se então o processo da transcrição reversa a 37°C por 1 hora, seguindo-se a inativação da enzima a 95°C por 10min., utilizando-se dNTPs, inibidor de RNAses (RNAsin – Invitrogen®), “primer” específico e a enzima transcriptase reversa (M-MLV RT - Invitrogen®). Este processo foi realizado em termociclador da Hybaid modelo Touchdown.

- “Nested” PCR

Após o processo de síntese do cDNA seguiu-se, então, a PCR, utilizando-se “primers” específicos. Realizou-se a primeira amplificação através de programa específico, em termociclador. A “nested” PCR foi realizada a partir do produto amplificado na primeira reação, utilizando-se dois “primers” internos e programa específico. Ao final da reação foi obtida a amplificação de um segmento do genoma de aproximadamente 200pb.

- Identificação do material amplificado

Para a identificação do fragmento genômico amplificado, foram realizadas corridas eletroforéticas. As amostras diluídas foram aplicadas em gel de agarose. Como controle de eficiência da corrida eletroforética e para a avaliação do tamanho do fragmento amplificado, o padrão de peso molecular (100pb ladder DNA - Gibco®), foi aplicado junto com as amostras. O gel foi analisado em um transluminador e foi observada a existência ou não de bandas.

- Seqüenciamento – caracterização genotípica

Os fragmentos genômicos do VHC amplificados pela técnica da PCR, foram seqüenciados, em equipamento ABI377 (PE Biosystems[®]), utilizando o “kit” “DNA sequencing kit Big Dye[™] Terminator” da Applied Biosystems[®] (Sanger et al, 1977).

3.4 Análises estatísticas

Para caracterizar as variáveis quantitativas, apresentamos medidas resumos, tais como: média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. E para as variáveis qualitativas, utilizou-se o número de casos e os valores percentuais.

Para comparar as variáveis quantitativas entre os grupos, utilizou-se o teste de Kruskal-Wales e de Mann-Whitney.

Para comparar as variáveis qualitativas entre os grupos, utilizou-se o teste do qui-quadrado com correção de Yates ou o teste exato de Fisher quando aplicável.

Para avaliar o teste de Elisa, considerou-se o exame do PCR como padrão ouro, e calculou-se a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

Considerou-se diferença significativas quando $p < 0,05$ ($\alpha < 5\%$).

Os dados foram analisados no Epi Info[™], versão 3.3.2.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Análise geral

Foram avaliados 194 pacientes do ambulatório de nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, no período de julho de 2003 à janeiro de 2006. Sendo que 89 pacientes eram portadores de insuficiência renal crônica em tratamento dialítico e 105 receptores de transplante renal.

Nove pacientes, que se encontravam em hemodiálise, foram submetidos à transplante renal no período do estudo, motivo pelo qual foram avaliados em duas situações. Foram excluídos 2 pacientes do grupo de diálise, por apresentarem co-infecção pelo vírus da hepatite B. Desse modo, foram incluídos no estudo 183 pacientes, sendo 87 em diálise e 105 receptores de transplante renal.

4.2 Dados demográficos

A média de idade dos pacientes do grupo de diálise foi de 46 ± 15 anos (9 a 77 anos), enquanto que no grupo transplantado foi de 40 ± 12 anos (18 a 71 anos) ($p < 0,05$). No grupo de pacientes em diálise, 43 eram do sexo masculino e 44 do sexo feminino, no grupo de receptores de transplante renal 52 eram do sexo masculino e 53 do sexo feminino. Em relação à etnia, 47 pacientes eram da etnia branca e 40 não branca no grupo em diálise, enquanto que 68 eram da etnia branca e 37 não branca no grupo de receptores de transplante renal. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à etnia e o sexo (Tab. 1).

TABELA 1: Comparação dos dados demográficos dos pacientes com insuficiência renal crônica em diálise e receptores de transplante renal

	Grupo D (Diálise)	Grupo T(Transplante)	P
Número de Casos	87	105	
Idade (anos)			0,0080
Média \pm DP	46 ± 15	40 ± 12	
Mínimo-Máximo	9-77	18-71	
Mediana	46	40	
Etnia			0,0863
Branca	54% (47/87)	65% (68/105)	
Não Branca	46% (40/87)	35% (37/105)	
Sexo			0,5522
Masculino	49,4% (43/87)	49,5% (52/105)	
Feminino	50,6% (44/87)	50,5% (53/105)	

$p^* < 0,05$. Teste de Mann-Whitney e teste exato de Fisher

4.3 Avaliação da sensibilidade e especificidade do teste sorológico

Nos 183 pacientes avaliados nos dois grupos (D e T), incluindo 9 pacientes que foram avaliados em duas ocasiões (no período em diálise e após o transplante), foram realizadas coletas de sangue trimestrais e seqüenciais, e realizados 430 exames sorológicos (imunoensaio enzimático – ELISA 3ª geração) e de biologia molecular (RT-PCR). Observou-se detecção do anticorpo (anti-VHC) pelo método de ELISA em 24% (103/430) dos exames. Utilizando como padrão ouro a detecção do VHC pelo RT-PCR a sensibilidade foi de 95,9% e a especificidade de 97%, com valor preditivo positivo (VPP) de 90,3% e valor preditivo negativo (VPN) de 98,8% (Anexo 1).

Nos oitenta e sete pacientes do grupo em diálise (D), foram realizados 187 exames sorológicos (imunoensaio enzimático – ELISA 3ª geração) e de biologia molecular (RT-PCR). Observou-se detecção do anticorpo (anti-VHC) pelo método de ELISA em 23% (43/187) dos exames. A sensibilidade foi de 100% e especificidade de 95,4%, com VPP de 83,7% e VPN de 100% (Anexo 1).

Nos cento e cinco pacientes do grupo de receptores de transplante renal (T), foram realizados 243 exames sorológicos (imunoensaio enzimático – ELISA 3ª geração) e de biologia molecular (RT-PCR), sendo observado a detecção do anticorpo (anti-VHC) pelo método de ELISA de 3ª geração em 24,7% (60/243) dos exames. A sensibilidade foi de 93,4% e especificidade de 98,4%, com VPP de 95% e VPN de 97,8% (Anexo 1).

A alta sensibilidade e especificidade encontrada no teste sorológico, mostra que o mesmo é eficaz no diagnóstico do VHC na população estudada.

Não se observou, nos pacientes em diálise ou em receptores de transplante renal, viragem sorológica no período estudado.

4.4 Prevalência do VHC

A prevalência do VHC nos 87 pacientes em diálise foi de 19,5% (17/87), enquanto que nos 105 receptores de transplante renal foi de 25,7% (27/105). Não houve diferença estatística na prevalência do VHC entre os grupos (Tab. 2 e Fig. 2).

TABELA 2: Prevalência do Vírus Hepatite C em 87 pacientes com IRC em diálise e 105 receptores de transplante renal

Grupo	VHC +	p
Diálise (D)	19,5% (17/87)	0,400
Transplante (T)	25,7% (27/105)	

$p^* < 0,05$. Teste do qui-quadrado.

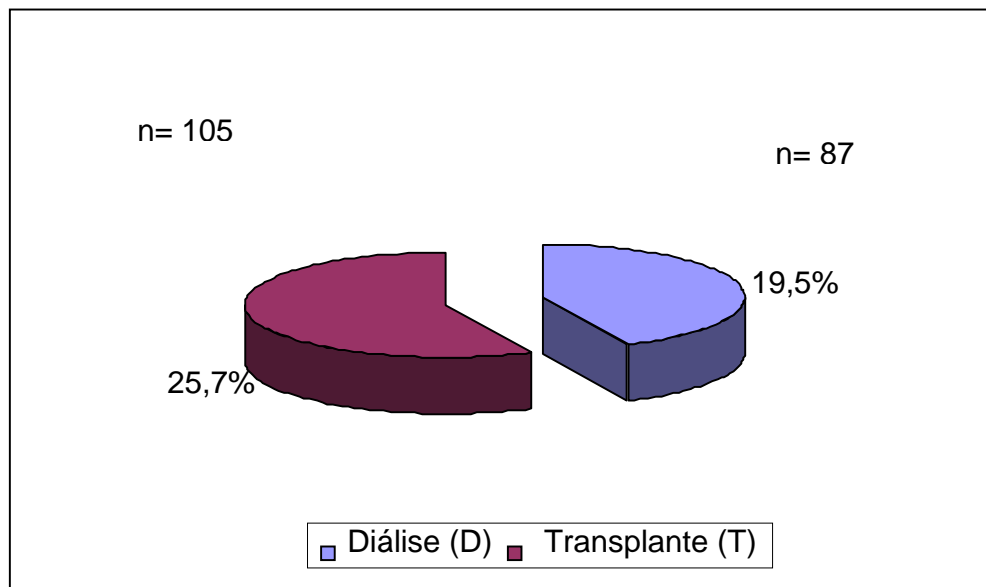


FIGURA 2: Prevalência do Vírus da Hepatite C em 87 pacientes com IRC em diálise e 105 receptores de transplante renal

4.4.1 Genotipagem do VHC

Com relação à distribuição dos genótipos do VHC, não houve diferença significativa entre os dois grupos (D e T) ($p= 0,6281$) (Tab. 3).

TABELA 3: Distribuição dos genótipos do vírus da hepatite C nos grupos de pacientes em diálise (n= 17) e receptores de transplante renal (n= 27).

GENÓTIPO	Grupo D (Diálise)	Grupo T (Transplante)	p
1 a	52,9% (9/17)	51,9% (14/27)	0,6281
1 b	35,3% (6/17)	37% (10/27)	
3 a	11,8% (2/17)	3,7% (1/27)	
NR	0% (0/17)	7,4% (2/27)	

NR - Genótipo não realizado
 $p^* < 0,05$. Teste do qui-quadrado.

Distribuição dos genótipos do VHC no grupo de pacientes em diálise e em receptores de transplante renal

No grupo de pacientes em diálise (D) a distribuição dos genótipos do VHC foi de 52,9%, 35,3% e 11,8% para os genótipos 1a, 1b e 3a respectivamente (Fig.3).

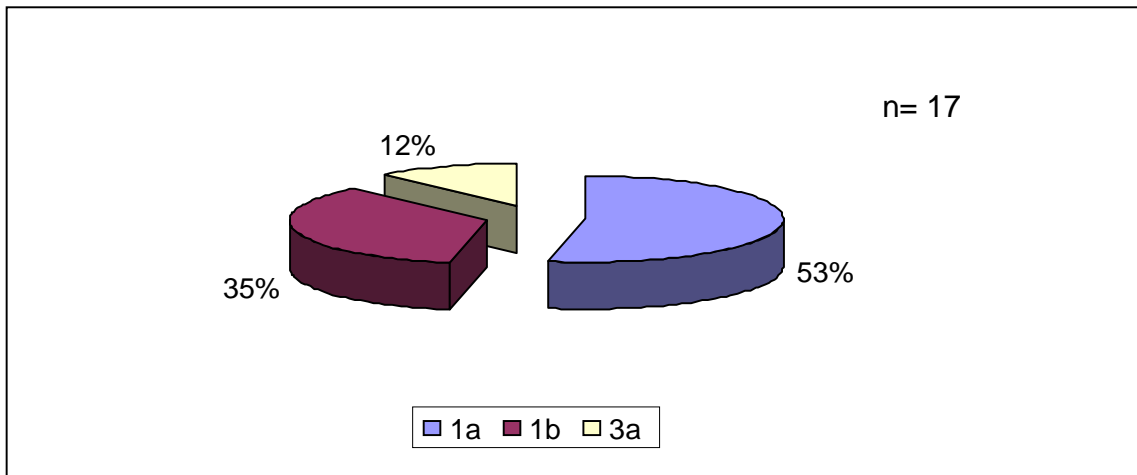


FIGURA 3: Distribuição dos genótipos do VHC no grupo de pacientes em diálise (D)

No grupo de receptores de transplante renal (T) a distribuição do genótipo do VHC foi de 51,9%, 37% e 3,7% para os genótipos 1a, 1b e 3a respectivamente, sendo que em dois casos não foi possível a realização do genótipo (7,4% dos casos) (Fig. 4).

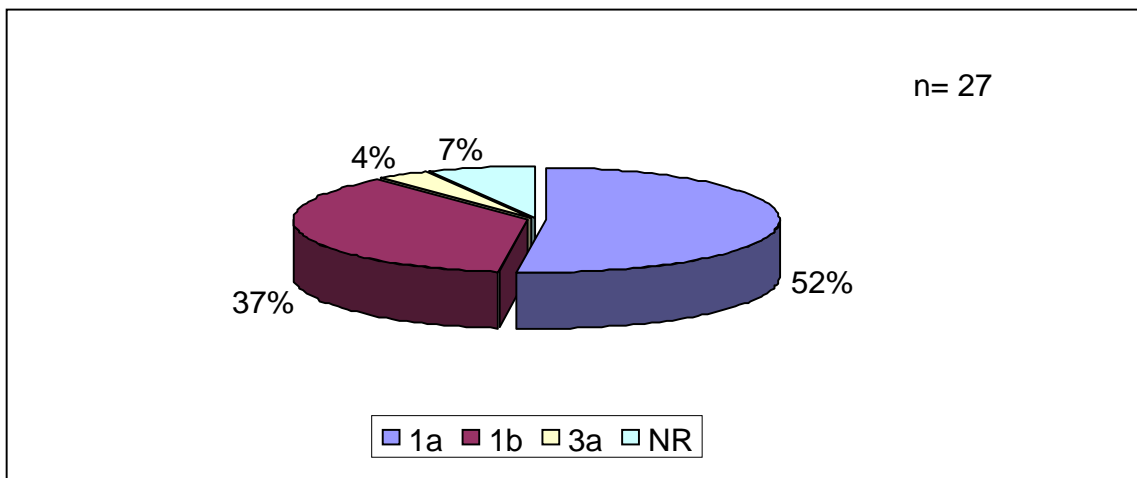


FIGURA 4: Distribuição dos genótipos do VHC no grupo de receptores de transplante renal (T)

4.5 Avaliação dos fatores de risco

Os 87 pacientes do grupo de diálise foram divididos em dois subgrupos, portadores do VHC (D +) e não portadores do VHC (D-). A média do tempo em diálise dos pacientes do subgrupo D – foi menor quando comparada com os pacientes do subgrupo D +. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto ao número de transfusões sanguíneas e o tipo de diálise (Tab. 4).

TABELA 4: Comparação das características dos 87 pacientes do grupo em diálise (D), portadores (n=17) ou não (n=70) do VHC.

	D –	D +	p
Tempo Diálise (meses)			0,0269
N	57	14	
Média ± Desvio Padrão	46 ± 29	65 ± 30	
Minimo-Máximo	8-149	29-120	
Mediana	36	60	
Número Transfusões			0,0864
N	45	12	
Média ± Desvio Padrão	4 ± 5	10 ± 14	
Minimo-Máximo	0-25	0-50	
Mediana	2	5	
Tipo Diálise			0,2604
N	70	17	
DPAC	11	1	
Hemodiálise	59	16	

p * < 0,05. Teste de Mann-Whitney e teste exato de Fisher.

D –, pacientes em diálise não portadores do vírus da hepatite C

D +, pacientes em diálise portadores do vírus da hepatite C

N, número de casos; DPAC, Diálise peritoneal ambulatorial contínua
 Informações sobre tempo de diálise foram obtidas de 57 pacientes do grupo D – e de 14 pacientes do grupo D +, e do número de transfusões sanguíneas em 45 pacientes do grupo D – e de 12 pacientes D +.

Os 105 transplantados renais foram divididos em dois subgrupos, portadores do VHC (T +) e não portadores do VHC (T -), não houve diferença no tempo após transplante renal entre os dois subgrupos. O tempo de diálise antes do transplante e o número de transfusões sanguíneas foram significativamente maiores no subgrupo de portadores do VHC. Não houve diferença significativa do tipo de diálise realizada pelos dois subgrupos (Tab. 5).

TABELA 5: Características dos 105 pacientes do grupo de receptores de transplante renal (T) portadores ou não do VHC.

	T -	T +	P
Tempo Transplante (meses)			0,5235
N	78	27	
Média ± Desvio Padrão	87 ± 72	89 ± 64	
Minimo-Máximo	7-331	12-255	
Mediana	61	69	
Tempo Diálise (meses)			< 0,0001
N	72	26	
Média ± Desvio Padrão	30 ± 22	89 ± 56	
Minimo-Máximo	0-108	30-228	
Mediana	25	64	
Número Transfusões			0,0001
N	72	26	
Média ± Desvio Padrão	5 ± 5	12 ± 8	
Minimo-Máximo	0-21	0-30	
Mediana	3	11	
Tipo Diálise			0,1035
N	71	26	
DPAC	7	0	
Hemodiálise	64	26	

p * <0,05. Teste de Mann-Whitney e Teste exato de Fisher.

T -, receptores de transplante renal não portadores do vírus da hepatite C

T +, receptores de transplante renal portadores do vírus da hepatite C

N, número de casos; DPAC, Diálise peritoneal ambulatorial contínua.

Informações sobre tempo de diálise e número de transfusões sanguíneas foram obtidas de 72 pacientes do grupo T - e de 26 pacientes do grupo T +, e sobre o tipo de diálise pré-transplante de 71 pacientes T - e 26 pacientes T +.

No grupo de pacientes transplantados, 51,3% receberam rins de doador falecido e 48,7% de doador vivo.

4.6 Imunossuppressores utilizados em receptores de transplante renal

Em relação aos imunossuppressores utilizados após o transplante renal, o subgrupo T + fez uso com maior frequência do micofenolato de mofetil, enquanto o subgrupo T – utilizou mais comumente azatioprina. Quanto ao uso dos demais imunossuppressores não houve diferença estatística (Tab. 6).

TABELA 6: Tipo de Imunossuppressores utilizados no grupo de receptores de transplante renal (T) com ou sem a infecção pelo VHC.

	T -	T +	P
Número de casos	78	27	
Imunossupressão			
Azatioprina	61,5% (48/78)	25,9% (7/27)	0,0013
Micofenolato	30,8% (24/78)	63% (17/27)	0,0033
Ciclosporina	59% (46/78)	59% (16/27)	0,5820
Tacrolimus	25,6% (20/78)	25,9% (7/27)	0,5815
Sirolimus	2,6% (2/78)	3,7% (1/27)	0,5941
Prednisona	100% (78/78)	100% (27/27)	

p* < 0,05. Teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher

T–, receptores de transplante renal não portadores do vírus da hepatite C

T +, receptores de transplante renal portadores do vírus da hepatite C

4.7 Avaliação bioquímica

Trimestralmente no período de nove meses, foram coletadas amostras de sangue dos pacientes em diálise (n=87) e dos receptores de transplante renal (n=105) para análise dos seguintes parâmetros bioquímicos: ALT, AST, GGT, AFP, albumina e creatinina séricas, e urina para dosagem da proteinúria de 24h.

4.7.1 Comparação dos valores médios das enzimas hepáticas e da albumina sérica entre os grupos

A comparação dos valores médios destes parâmetros laboratoriais entre pacientes em diálise e receptores de transplante renal com ou sem infecção pelo VHC são apresentados na tabela 7 e anexo 2.

Os valores médios da ALT, AST, e GGT foram significativamente mais elevados em pacientes com o VHC quando comparados com os pacientes sem o VHC, independentemente se pacientes em diálise ou receptores de transplante renal.

Nos pacientes com a infecção pelo VHC, os valores médios de ALT foram semelhantes entre os pacientes em diálise e os receptores de transplante renal, enquanto que o valor médio da AST foi maior nos transplantados renais. Observou-se também, que os valores médios de ALT e AST dos pacientes em diálise encontravam-se dentro dos limites normais de referência, e discretamente acima nos receptores de transplante renal. Os valores médios da GGT foram semelhantes entre os pacientes (D+ e T+), entretanto encontravam-se 3 a 4 vezes acima do limite superior de referência (Tab. 7, Fig. 5, 6 e 7).

A comparação dos valores médios da AFP mostrou somente aumento significativo nos receptores de transplante renal com o VHC em relação aos sem infecção, porém dentro dos limites normais de referência (Tab. 7 e Fig. 8).

A tabela 7 também mostra as comparações entre as médias da albumina sérica, os receptores de transplante renal com infecção pelo VHC apresentaram menores valores que os demais pacientes transplantados, embora dentro dos valores normais de referência (Fig. 9).

TABELA 7: Análise comparativa dos dados bioquímicos coletados no período de 9 meses entre 87 pacientes em diálise (D) e 105 receptores de transplante renal (T), com ou sem infecção pelo VHC.

	D -	D +	T -	T +
ALT (U/L)				
N exames	157	42	205	72
Média ± DP	20,6 ± 11,4	34,7 ± 23,3 *	19,1 ± 9,8	41 ± 26,7 **
Mínimo-Máximo	5 e 81	6 e 109	7 e 76	16 e 162
Mediana	19	28,5	16	33
AST (U/L)				
N exames	157	42	205	72
Média ± DP	18,3 ± 7,4	29,3 ± 21,6 *	19,7 ± 6,6 #	36,3 ± 20,3 ** §
Mínimo-Máximo	5 e 49	7 e 135	8 e 56	15 e 120
Mediana	17	23,5	19	30
GGT (U/L)				
N exames	156	41	202	69
Média ± DP	49,8 ± 56,6	94,8 ± 105,1 *	35,2 ± 40,2 #	129,7 ± 131,2 **
Mínimo-Máximo	9 e 406	8 e 594	6 e 293	18 e 484
Mediana	32,5	60	20	74
AFP (UI/ml)				
N exames	28	12	149	58
Média ± DP	1,4 ± 0,7	1,9 ± 0,8	1,4 ± 0,7	2,2 ± 0,8 **
Mínimo-Máximo	0,5 e 3,7	1,0 e 3,6	0,5 e 4,8	0,6 e 5
Mediana	1,2	1,78	1,3	2,2
ALBUMINA (g/dL)				
N exames	19	13	205	73
Média ± DP	4,2 ± 0,4	3,9 ± 0,6	4,2 ± 0,3	4,0 ± 0,4 **
Mínimo-Máximo	3,5-4,9	2,3 e 4,6	2,8 e 5,1	2,7 e 4,6
Mediana	4,2	4,1	4,2	4

ALT, alanino aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamiltransferase; AFP, alfa feto-proteína.

Teste de Kruskal-Wallis e de Mann-Whitney

* p<0,05 D- vs.D+ # p<0,05 D- vs.T-

** p<0,05 T- vs.T+ § p<0,05 D+ vs.T+

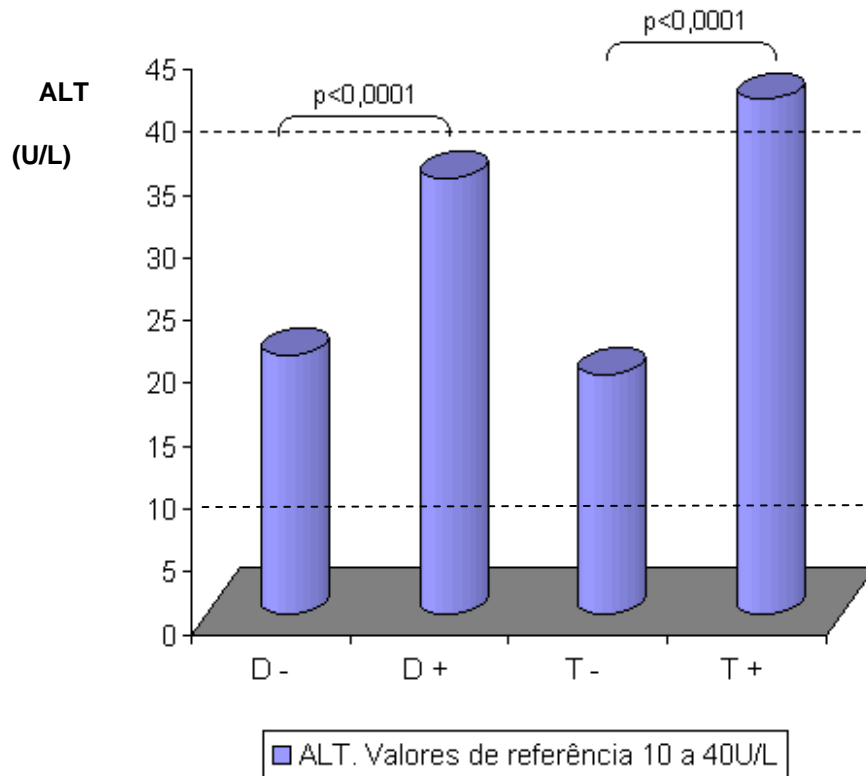


FIGURA 5: Comparação das médias da alanino aminotransferase entre pacientes em diálise(D) e receptores de transplante renal (T), com ou sem infecção pelo vírus da hepatite C.

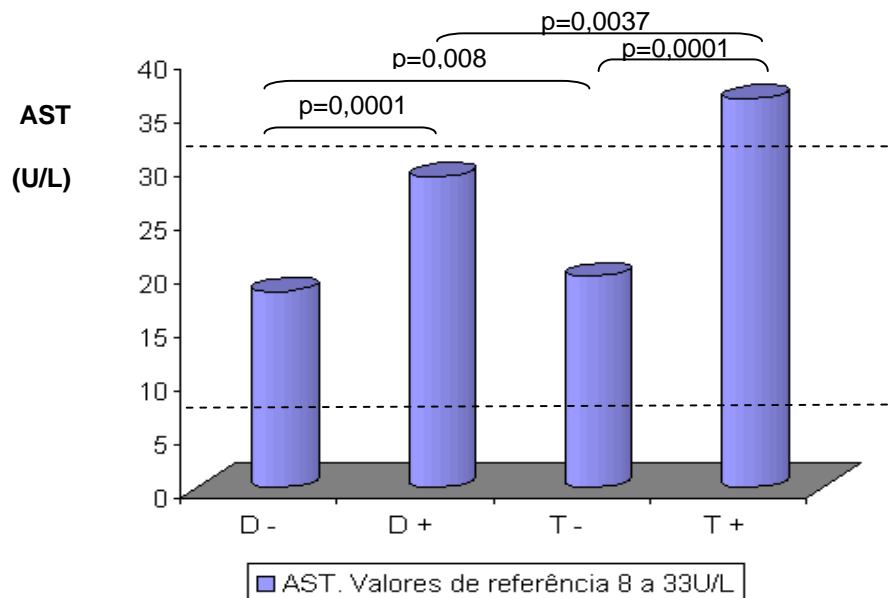


Figura 6: Comparação das médias da aspartato aminotransferase entre pacientes em diálise(D) e receptores de transplante renal (T), com ou sem infecção pelo vírus da hepatite C.

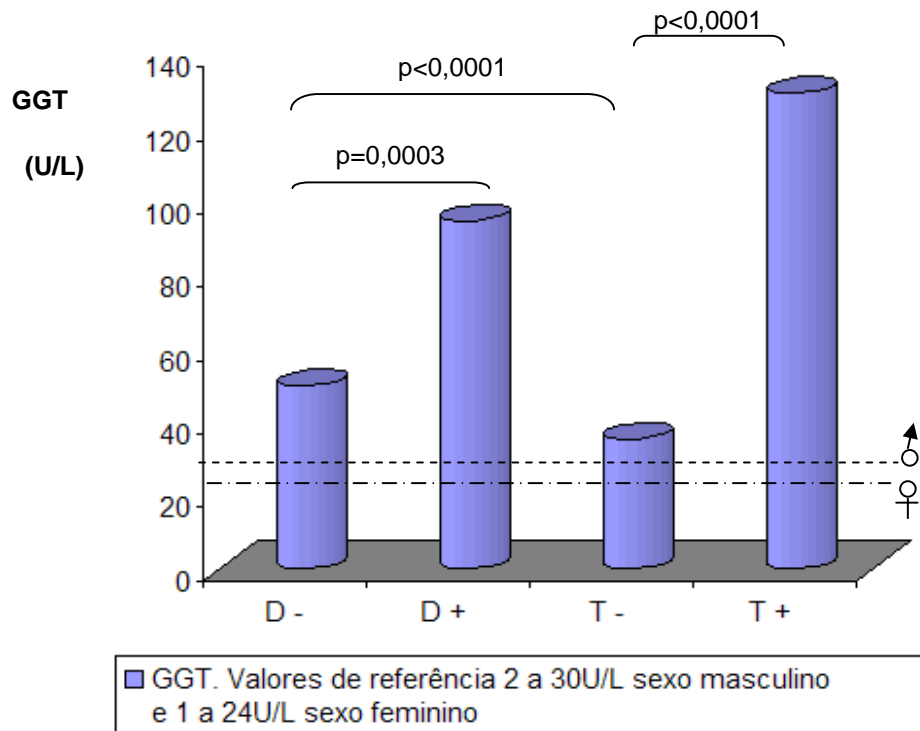


FIGURA 7: Comparação das médias da gama glutamiltransferase entre pacientes em diálise(D) e receptores de transplante renal (T), com ou sem infecção pelo vírus da hepatite C.

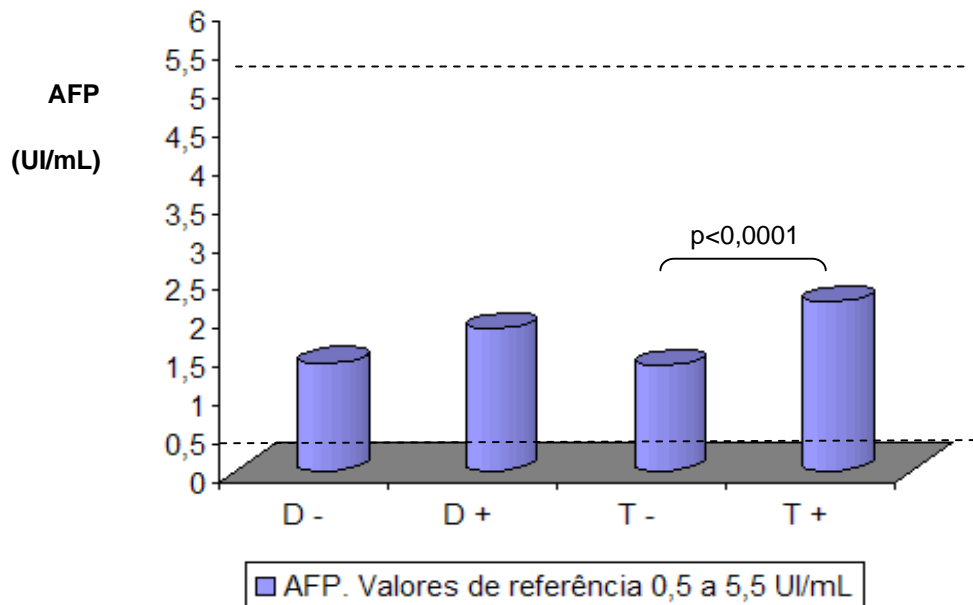


FIGURA 8: Comparação das médias da alfa fetoproteína entre pacientes em diálise(D) e receptores de transplante renal (T), com ou sem infecção pelo vírus da hepatite C.

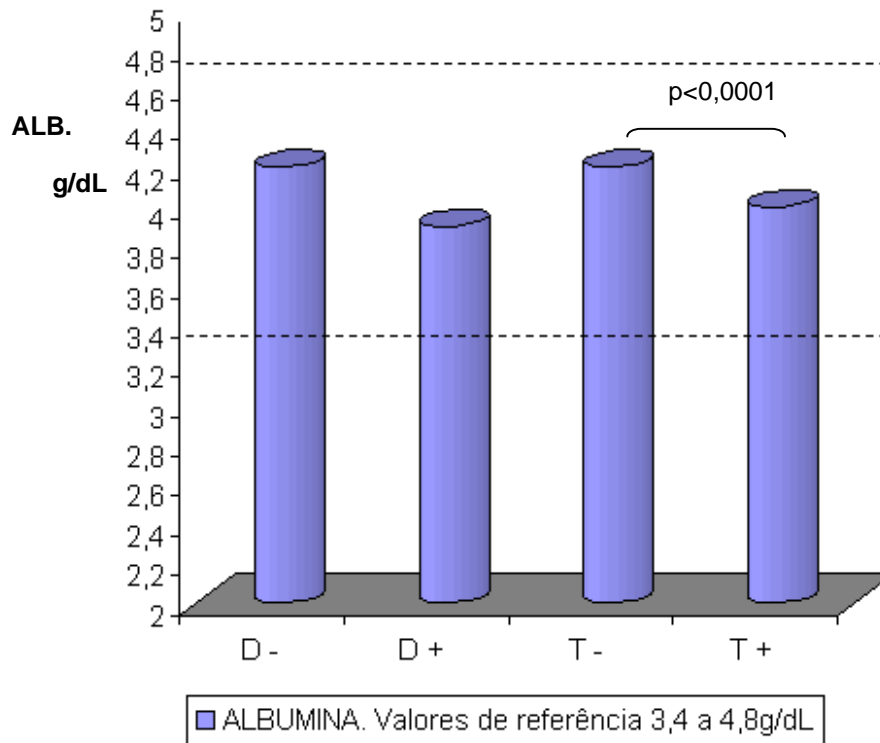


FIGURA 9: Comparação das médias da albumina sérica entre pacientes em diálise(D) e receptores de transplante renal (T), com ou sem infecção pelo vírus da hepatite C.

4.7.2 Comparação dos valores médios da creatinina e proteinúria

Como esperado, os valores da creatinina sérica foram maiores nos pacientes em diálise do que nos receptores de transplante renal, e não houve diferença significativa quando comparados os receptores de transplante renal com ou sem o VHC ($p= 0,3046$). A proteinúria de 24h analisada somente no grupo de pacientes transplantados (T- versus T+) foi significativamente mais elevada nos pacientes com infecção pelo VHC ($p= 0,0015$) (Tab. 8).

TABELA 8: Análise comparativa da creatinina e proteinúria de 24 horas, coletados no período de 9 meses, entre 87 pacientes em diálise (D) e 105 receptores de transplante renal (T), com ou sem infecção pelo VHC.

	D -	D +	T -	T +
CREATININA(mg/dL)				
N exames	144	38	189	68
Média \pm DP	9,5 \pm 3,1	8,6 \pm 1,8	1,7 \pm 0,8 #	1,9 \pm 1 §
Minimo-Máximo	3,5 e 25,9	4,7 e 11,6	0,8 e 4,7	0,8 e 5,5
Mediana	9	8,7	1,5	1,7
PTU 24h(g)				
N exames			198	69
Média \pm DP			0,46 \pm 0,9	1,40 \pm 2,4 **
Minimo-Máximo			0 e 5,2	0 e 9,4
Mediana			0	0

PTU 24h, proteinúria de 24 horas

Teste de Mann-Whitney

* $p < 0,05$ D- vs.D+ # $p < 0,05$ D- vs.T-

** $p < 0,05$ T- vs.T+ § $p < 0,05$ D+ vs.T+

4.7.3 Comparação da frequência de pacientes infectados pelo VHC com enzimas hepáticas persistentemente normais ou elevadas

A tabela 9 mostra que não houve diferença das frequências de pacientes com o VHC, que evoluíram no período estudado com os valores das enzimas hepáticas persistentemente normais ou acima dos valores de referência. Entretanto, observou-se que aproximadamente 50% dos pacientes evoluíram com valores de ALT e AST persistentemente normais ALT (D+) 56,3% e (T+) 48,1%; AST (D+) 68,8% e (T+) 51,9%. Por outro lado, foi maior a frequência de pacientes que evoluíram com GGT persistentemente elevada em ambos os grupos. Todos os pacientes evoluíram com valores normais de AFP (Tab. 9, Fig. 10, Fig. 11, Fig. 12 e Fig. 13).

TABELA 9: Comparação das frequências entre 16 pacientes com IRC em diálise (D+) e 27 receptores de transplante renal (T+) com infecção pelo VHC, que evoluíram com enzimas hepáticas persistentemente normais ou elevadas no período estudado.

	D +	T +	*p
ALT(U/L)			
</=40	56,3% (9/16)	48,1% (13/27)	0,4219
>40	43,8% (7/16)	51,9% (14/27)	
AST(U/L)			
</=33	68,8% (11/16)	51,9% (14/27)	0,2228
>33	31,3% (5/16)	48,1% (13/27)	
GGT(U/L)			
Homens: </=30	33,3% (1/3)	8,3% (1/12)	0,3714
>30	66,7% (2/3)	91,7% (11/12)	
Mulheres: </=24	15,4% (2/13)	6,7% (1/15)	0,4444
>24	84,6% (11/13)	93,3% (14/15)	
AFP(UI/ml)			
</=5,5	100% (8/8)	100% (26/26)	
>5,5	0% (0/8)	0% (0/26)	

D+, pacientes com IRC em diálise portadores do VHC; T+, receptores de transplante renal com VHC.

ALT, alanino aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamiltransferase; AFP, alfa feto proteína.

*p < 0,05, Teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher.

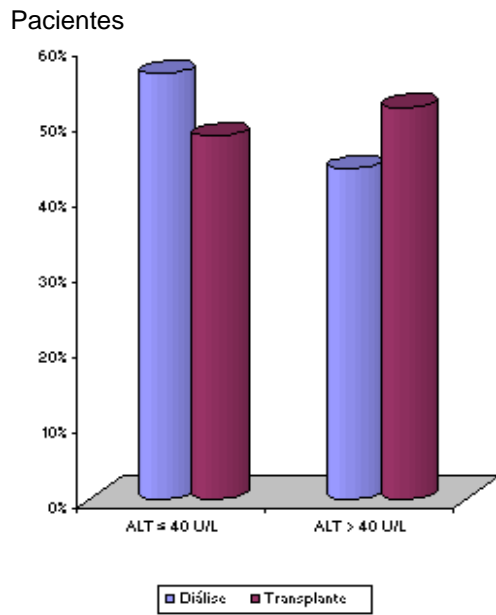


FIGURA 10: Comparação das freqüências entre pacientes com infecção pelo VHC, em diálise e transplante renal, que evoluíram com ALT persistentemente normais ou elevadas.

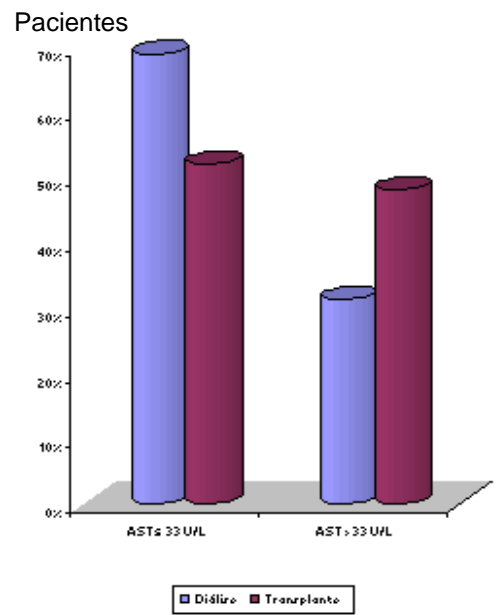


FIGURA 11: Comparação das freqüências entre pacientes com infecção pelo VHC, em diálise e transplante renal, que evoluíram com AST persistentemente normais ou elevadas.

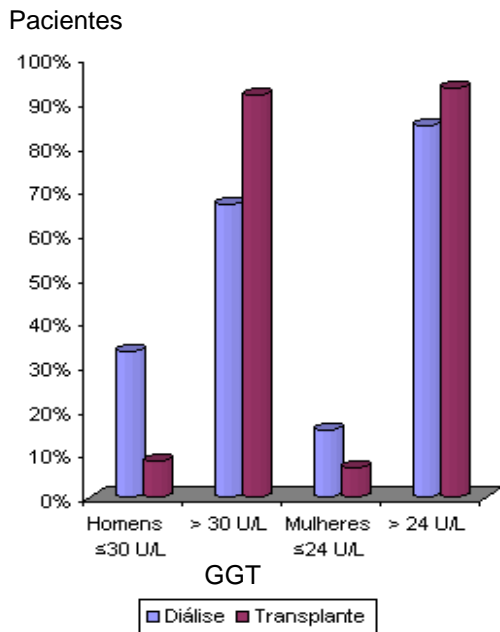


FIGURA 12: Comparação das freqüências entre pacientes em diálise e transplante renal, com infecção pelo VHC, que evoluíram com GGT persistentemente normais ou elevadas.

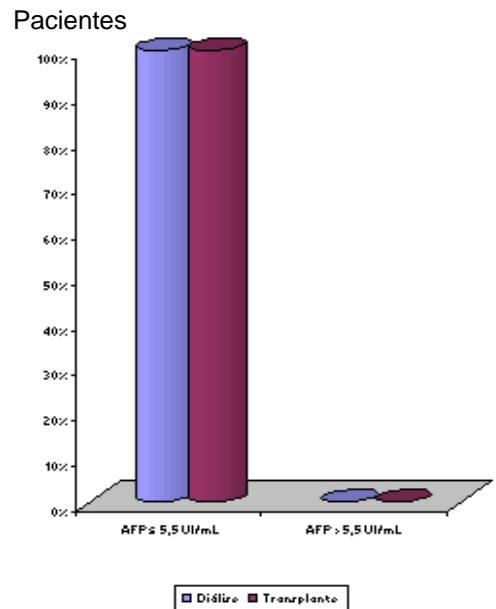


FIGURA 13: Comparação das freqüências entre pacientes em diálise e transplante renal, com infecção pelo VHC, que evoluíram com AFP persistentemente normais ou elevadas.

Analisados em conjunto os dados apresentados nas tabelas 7 e 9, concluiu-se que nos pacientes com o VHC, os parâmetros bioquímicos de atividade de doença hepática (ALT, AST, AFP e albumina séricas) foram poucos alterados e mantiveram-se com freqüência persistentemente normais. Ao contrário, os valores médios da GGT apresentaram maiores alterações e mantiveram-se com maior freqüência persistentemente elevados no período estudado.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Na população estudada de pacientes com insuficiência renal crônica em diálise e receptores de transplante renal, a prevalência do VHC foi elevada e semelhante em ambos os grupos. Na literatura também se observa prevalência semelhante nos pacientes com insuficiência renal crônica em diálise e em receptores de transplante renal (Knoll et al, 1997; Boletis, 2000b), sendo que a prevalência varia em diferentes serviços de diálise, regiões, países e continentes (Huraib et al, 1995; McIntyre et al, 1994; Carneiro et al, 2001; Fabrizi et al 2002; Morales et al, 2002). As razões para essas variações não são bem conhecidas. Entre outros fatores, a variabilidade parece ser dependente da adoção de estratégias e precauções para prevenir a transmissão do vírus nas distintas unidades de diálise (Dalekos et al, 1998), ou depender do teste diagnóstico utilizado para detecção do VHC.

O teste sorológico utilizado no presente estudo, mostrou alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico da infecção pelo VHC utilizando como padrão ouro o exame de biologia molecular (RT-PCR). O teste imunoenzimático (ELISA) tem vantagens no diagnóstico, por apresentar pequena variabilidade e ser de baixo custo (Abdel-Hamid et al, 2002). Entretanto, o teste de ELISA pode apresentar falhas inerentes à população de pacientes com insuficiência renal crônica em diálise (Saab S et al, 2001; Zacks et al, 2001; Khan et al, 2004). Nestes pacientes os anticorpos para o VHC podem não ser detectáveis (Kalantar-Zadeh et al, 2005), podendo ocorrer resultados falsos negativos nos estágios iniciais e finais da infecção, devido ao sistema imunológico comprometido ou ao efeito da desnutrição, inflamação e aterosclerose (Síndrome MIA), resultando na deficiência ou ausência de resposta na produção de anticorpos (Almroth et al, 2002; Hanuka et al 2004; Borawski et al, 2005). O mesmo ocorre em outros estados imunocomprometidos, como na fase avançada da síndrome da imunodeficiência adquirida (Ndimbie et al, 1996), ou em pacientes imunossuprimidos, como é o caso dos receptores de transplante renal. Em estudo recente, com pacientes diabéticos em diálise por longo tempo, observou-se que os mesmos apresentavam frequentemente o teste de ELISA negativo e RNA-PCR positivo

para o VHC, o que poderia ser consequência da imunossupressão observada neste grupo de pacientes (Kalantar-Zadeh et al, 2005). Alguns estudos mostram, na população geral, que o método de ELISA de 3ª geração apresenta boa sensibilidade e especificidade (93% a 100% e 77% a 93%, respectivamente) (Barrera et al, 1995; Gerard et al, 1996), semelhante ao observado neste estudo em pacientes em diálise e em receptores de transplante renal. Também, Dotta e col (Dotta et al, 2003) observam alta prevalência de infecção pelo VHC em pacientes em hemodiálise, independente do teste diagnóstico empregado.

Os testes moleculares que detectam o RNA-VHC, como o PCR quantitativo e o qualitativo (RT-PCR), são considerados mais sensíveis, podendo identificar os pacientes infectados pelo VHC, que apresentam o teste de ELISA negativo (Kalantar-Zadeh et al, 2007). Porém, o estudo de Umlauf e col (Umlauf et al, 1997) demonstra que o método de PCR quantitativo pode apresentar sensibilidade inadequada nos pacientes em diálise com carga viral baixa ou que apresentem um padrão flutuante da viremia. Também o teste do PCR quantitativo pode ser afetado pela presença de heparina, usada rotineiramente durante a hemodiálise e frequentemente presente em amostras de sangue de pacientes em diálise (Zacks et al, 2001; Noiri et al, 2001; Khan et al, 2004). O RT-PCR é mais sensível que o PCR quantitativo, inclusive em pacientes com insuficiência renal crônica em diálise (Khan et al, 2004). O RT-PCR é um teste qualitativo ultra-sensível no diagnóstico da infecção pelo VHC, pois detecta quantidades mínimas do RNA do VHC, até 50 cópias/ml, o que permite identificação precoce da replicação viral (Comanor et al, 2003; Gorrin et al, 2003; Hendricks et al, 2003). O RT-PCR apresenta especificidade de 99,6%, o que minimiza o risco de resultados falso-positivos (Kalantar-Zadeh et al, 2005).

No presente estudo, quatro pacientes apresentaram discordância nos dois testes diagnósticos. Destes, três foram anti-VHC reagentes e RNA-VHC negativos, um do grupo de receptores de transplante renal e dois do grupo de diálise. A positividade do ELISA associada à negatividade do RT-PCR poderia ser consequente ao vírus da hepatite C estar localizado no fígado e em células mononucleares periféricas, e não na corrente sanguínea (Willems et al, 1994; Fabrizi et al, 1995). Além disso, os níveis de viremia podem oscilar, o VHC pode transitoriamente desaparecer da

corrente sangüínea e não estar presente no soro no momento da coleta ou ainda o número de cópias de RNA se encontrar abaixo do limite de detecção do teste. Finalmente, a presença do anticorpo pode persistir mesmo após o desaparecimento do RNA-VHC, representando infecção passada (Farci et al, 1991; Dwight et al 1994; Iwasaki et al, 2000).

No grupo de receptores de transplante renal, um paciente apresentou anti-VHC não-reagente e RNA-VHC positivo. Este fato poderia ser explicado pela utilização da imunossupressão farmacológica, que suprimiria ou modificaria a resposta imunológica de alguns pacientes (Bouchardeau et al, 1993). Nesse caso, o tempo para produção de anticorpos anti-VHC pode ser bem maior do que o esperado para pacientes imunocompetentes. No período estudado não se observou soroconversão em nenhum dos grupos estudados.

Nos últimos anos, com o surgimento dos testes de biologia molecular, o VHC foi classificado em onze genótipos, sendo seis principais, com seus subtipos (Simmonds et al, 1995). Sabe-se que a prevalência desses genótipos diferem de acordo com a localização geográfica, e o seu conhecimento é importante na escolha da melhor terapêutica.

Neste estudo, o subtipo do VHC mais freqüentemente observado nos pacientes em diálise e receptores de transplante renal foi o 1a, o que difere da distribuição observada em pacientes infectados pelo VHC na população geral brasileira, onde o subtipo 1b é o predominante (Mendes-Correia et al, 2001).

Na literatura os relatos são escassos e heterogêneos, a respeito da comparação da distribuição dos genótipos do VHC entre pacientes em diálise e receptores de transplante renal. Na maioria dos países estudados, o subtipo 1b foi o mais prevalente entre pacientes em hemodiálise (Bouchardeau et al, 1995; Colleoni et al, 1996; Lee et al, 1996; Benani et al, 1997; Bogomolski-Yahalom et al, 1997; Burjel et al, 1998; Chan et al, 1998; Schneeberger et al, 1998). Nos Estados Unidos, estudo entre pacientes em diálise identificou o subtipo 1a como o mais prevalente (Natov et al, 1999). Na Síria, o subtipo mais prevalente foi 4a (Abdulkarim et al, 1998), e na Itália o subtipo 3a foi predominante (Calvo et al, 1998). Somente os estudos de Colleoni e col, e Natov e col mencionam que a distribuição dos genótipos entre os pacientes em

hemodiálise é similar àqueles pacientes sem doença renal (Colleoni et al, 1996; Natov et al, 1999).

No Brasil, a prevalência dos diferentes genótipos do VHC entre pacientes em diálise e receptores de transplante renal ainda não está bem documentada. Embora a predominância do genótipo 1 tenha sido descrito em pacientes em hemodiálise (Oliveira et al, 1999), e em receptores de transplante renal (Bassit et al, 1999), a técnica de genotipagem utilizada nestes estudos não permitiu a identificação do subtipo predominante. No presente estudo, não houve diferença significativa na prevalência do subtipo 1a do VHC entre os dois grupos estudados. Recentemente, na cidade de São Paulo também foi descrito a predominância do subtipo 1a nos pacientes em hemodiálise e em receptores de transplante renal (Perez et al, 2003).

Embora os fatores responsáveis pela predominância do subtipo 1a do VHC nestas duas populações não tenham sido identificados, vários fatores podem ter contribuído para isso: este subtipo pode ser melhor adaptado em situações de imunossupressão, ou ser mais facilmente transmitido de um paciente para outro no ambiente de hemodiálise, ou ainda poderia ter sido selecionado a partir de infecção mista (Qian et al, 2000). Várias linhas de evidência sugerem a possibilidade de seleção do subtipo 1a do VHC depois de um período de infecção mista. Estudo experimental em chimpanzés portadores de infecção crônica com o subtipo 1b, e a indução de uma nova infecção pelo subtipo 1a demonstrou que após vinte e duas semanas, somente permaneceu o subtipo 1a (Okamoto et al, 1994). Esta tendência de prevalecer o subtipo 1a após um período de infecção mista, também foi observado em 13% de pacientes em hemodiálise. Outro fator que poderia dificultar a identificação de infecção mista, é que a mesma é frequentemente transitória e permanece apenas por um pequeno período de tempo (Widell et al, 1995; Qian et al, 2000). No presente estudo, não foi encontrado paciente com infecção mista pelo VHC.

As diferenças na distribuição dos genótipos do VHC entre os pacientes com doença renal em comparação ao observado na população geral brasileira, têm relevância clínica, visto que há evidências que a infecção mista, pode agravar o curso clínico da hepatite C em pacientes submetidos a transplante renal (Mendes-Correia et al, 2001). Portanto, seria prudente investigar o genótipo do VHC

antes de se utilizar órgãos de doadores anti-VHC positivo em receptores portadores do vírus.

Dentre os fatores de riscos que podem ter influenciado na prevalência do VHC, no presente estudo foi o tempo de tratamento dialítico maior nos pacientes infectados pelo VHC, semelhante ao observado na literatura (Boero et al, 1995; Rostaing et al, 1997). No grupo de receptores de transplante renal o número de transfusões sanguíneas foi maior nos indivíduos infectados, enquanto que no grupo de pacientes em diálise não houve diferença no número de transfusões entre os indivíduos infectados e não infectados pelo VHC, provavelmente pelo menor número de pacientes que informaram tal antecedente. O tipo de diálise mais freqüente nos portadores do VHC foi a hemodiálise. A literatura mostra que os fatores de risco de maior importância são: maior número de transfusões sanguíneas, o tempo e o tipo de diálise (especialmente a hemodiálise) (Mathurin et al, 1999). O doador falecido foi mais freqüente nos transplantados renais infectados pelo VHC, fato semelhante ao observado na literatura (Boletis, 2000b), possivelmente devido o mesmo permanecer maior tempo em diálise quando comparado ao receptor de doador vivo.

Em relação aos imunossuppressores utilizados pelos pacientes transplantados renais infectados pelo VHC, o micofenolato de mofetil foi mais freqüente do que a azatioprina, devido ao maior conhecimento dos efeitos hepatotóxicos da azatioprina. A azatioprina pode produzir elevação assintomática das enzimas hepáticas, hepatite colestática, doença hepática venooclusiva, hiperplasia regenerativa nodular e fibrose de veia hepática (Perry, 1992; Pol et al, 1996). A incidência de hepatotoxicidade induzida pela azatioprina varia entre 2% a 10% (Sumethkul et al, 2002). A ciclosporina também pode produzir hepatite colestática (Horina et al, 1993; Tunger et al, 2000). É descrito que a viremia provocada pelo VHC aumenta significativamente após um ano de tratamento com micofenolato (Rostaing et al, 2000). Por outro lado, outro estudo mostra que o micofenolato reduz a incidência de recorrência do VHC após transplante hepático, se o tempo de exposição a este medicamento for maior que um ano (Fasola et al, 2002). Sumethkul e col (Sumethkul et al, 2002), relatam que o uso clínico de micofenolato em pacientes com infecções por hepatite viral submetidos a transplante renal, apresenta eficácia e segurança aceitáveis, sendo seu uso justificável. Porém, são

necessários outros estudos que avaliem a histologia hepática com o uso dessa medicação e analisem regimes antivirais apropriados para receptores de transplante renal com infecção pelo VHC.

Em relação ao perfil bioquímico de atividade de doença hepática pelo VHC em pacientes com doença renal, tem sido relatado que os valores séricos de ALT estão elevados em até 67%, inferior ao observado nos indivíduos sem doença renal, que oscila em torno de 75% (Fabrizi et al, 2002, Conry-Cantilena et al, 1996). No presente estudo, as médias dos valores de ALT e AST foram mais elevadas nos pacientes com o VHC quando comparado aos não infectados, em ambos os grupos, porém dentro ou discretamente acima dos limites normais de referência.

Nos portadores do VHC, tanto do grupo em diálise quanto no grupo de receptores de transplante renal, não houve diferença dos valores médios de ALT. Observou-se também, que aproximadamente cerca de 50% dos pacientes com o VHC em ambos os grupos evoluíram com valores de ALT e AST persistentemente normais. Em pacientes com IRC em diálise com o VHC que apresentam valores normais de ALT e AST, alguns autores encontraram histologia hepática pouco alterada, enquanto que outros observaram fibrose hepática avançada (Rampino et al, 1999; Besisik et al, 2000; Perez et al, 2006; Cotler et al, 2002; Luzar et al, 2003). Outros autores sugerem que pacientes em diálise, em geral têm valores normais de alaninoaminotransferase provavelmente devido a fatores relacionados à uremia ou a diálise (Guh et al, 1995; Yasuda et al, 1995; Hung et al, 1997). Também, em transplantados renais infectados pelo VHC são freqüentes valores normais de ALT (Fabrizi et al, 2001b; Giordano et al, 2003). Os mecanismos responsáveis por estas diferenças da população geral com o VHC, ainda não são conhecidos (Perez et al, 2005b). Tem sido especulado que as drogas imunossupressoras possam ter um papel, uma vez que foi demonstrado que a prednisona reduz os níveis de ALT em pacientes com o VHC (Fong et al, 1994). Outro estudo sugere uma possível participação da ciclosporina na redução dos níveis da referida enzima (Morales et al, 1993).

No presente estudo, nenhuma diferença nos valores médios da ALT foram observados entre os pacientes em diálise e os receptores de transplante renal com o VHC. Os valores médios da AST nos receptores de transplante renal foram

discretamente elevados em relação aos valores de referência e maiores que nos pacientes em diálise. É possível que estes valores sejam resultados da persistência, após transplante renal dos mecanismos responsáveis pela redução nos valores das aminotransferases em pacientes urêmicos, acrescido do efeito dos imunossuppressores (Yasuda et al, 1995).

Por outro lado, os valores médios da gama glutamiltransferase (GGT) foram mais elevados quando comparados aos não portadores do vírus, em ambos os grupos de estudo. Também, observou-se alta frequência de portadores do VHC com valores dessa enzima persistentemente elevados, tanto nos pacientes em diálise quanto nos receptores de transplante renal. Na população geral, alguns estudos mostram diferentes taxas de aumento da GGT em pacientes com infecção crônica pelo VHC, variando de 38,4% a 70% (Sansonno et al, 1992; Hwang et al, 2000). No Brasil, Silva e col (Silva ISS et al, 2004) relatam na população geral, níveis aumentados da GGT em 48% de pacientes com infecção crônica pelo VHC, embora o aumento tenha sido discreto (em média 1,6 vezes acima do limite superior de referência), enquanto que nos pacientes do presente estudo, o aumento dos valores médios da GGT foi ao redor de 3 a 4 vezes acima do limite superior de referência. Há controvérsias na literatura sobre as causas do aumento da GGT na população geral com infecção pelo VHC. Gianninni e col (Gianninni et al, 2001) mostram associação da lesão do ducto biliar com níveis elevados da GGT. Contrariamente, no estudo de Mihm e col (Mihm et al, 1996), no qual foi avaliada a resposta ao tratamento com interferon em pacientes com hepatite C crônica, não foi encontrada relação entre lesão do ducto biliar e os valores séricos da GGT. No estudo de Silva e col (Silva ISS et al, 2004), os achados histológicos mostram grau mais intenso de atividade necroinflamatória, sem evidência de colestase nos pacientes com infecção crônica pelo VHC e com níveis elevados de GGT, sugerindo que a atividade da GGT pode estar relacionada com necrose de células hepáticas.

Nos nefropatas em diálise ou receptores de transplante renal, há poucas informações na literatura sobre as possíveis alterações da GGT. Em receptores de transplante renal infectados pelo VHC, alguns estudos mostram a presença de colestase secundária à hepatite colestática fibrosante ou lesão de ducto biliar (Zylberberg et al, 1997; Toth et al, 1998; Delladetsima et al, 1999 e 2001; Boletis et al,

2000a). Contrariamente, estudo brasileiro realizado em receptores de transplante renal, mostra a presença de colestase, porém com infiltrado inflamatório portal menos intenso apesar da necrose confluenta ser mais freqüente do que observado em pacientes imunocompetentes (Perez et al, 2005b; Perez et al, 2006). Essa menor atividade inflamatória na região portal e periportal provavelmente resulta da ação das drogas imunossupressoras, que reduzem a intensidade do processo necroinflamatório imuno-mediado, uma vez que também observou-se quadro semelhante em outros estados de imunodeficiência, como na síndrome da imunodeficiência adquirida (Guido et al, 1994; Perez et al, 2005b).

Estudo recente, em portadores do VHC sem doença renal, encontrou associação entre fibrose hepática grau 3 e 4 e aumento da GGT sugerindo que esta pode ser um marcador indireto de doença hepática mais avançada (Silva ISS et al, 2004).

O aumento da atividade da GGT é encontrada em hepatócitos e em várias outras células presentes no tecido hepático de pacientes com infecção crônica pelo VHC, como nas células biliares, células endoteliais e células inflamatórias (Paolicchi et al, 2005). Entretanto, somente a GGT derivada dos hepatócitos é encontrada no soro, enquanto que as outras formas de GGT, não associadas com lipoproteínas ou albumina, são rapidamente removidas do sangue e não contribuem dessa forma para a atividade sérica da GGT (Huseby NE, 1981, 1982 e 1993). O aumento da atividade intra-hepática da GGT modula diversos mediadores inflamatórios como leucotrienos, óxido nítrico e interleucinas podendo estar envolvida no prognóstico da hepatite pelo VHC (Paolicchi et al, 2005).

Há evidências recentes sugerindo a GGT como marcador bioquímico para o desenvolvimento de aterosclerose (Paolicchi et al, 2004). O estudo de Framingham realizado em 3451 indivíduos, relaciona aumento dos níveis séricos da GGT como fator de risco para doença cardiovascular e metabólica (Lee et al, 2007). Outros estudos também encontraram evidências da GGT como marcador de doença cardiovascular, como infarto do miocárdio (Whitfield JB, 2001; Emdin et al, 2001; Ruttmann et al, 2005; Lee et al, 2006) e acidente vascular cerebral (Jousilahti et al, 2000). A GGT elevada também está associada com desenvolvimento de diabetes tipo 2

(Perry et al, 1998; Meisinger et al, 2005) e hipertensão arterial (Lee et al, 2003), que são importantes fatores que contribuem para doenças vasculares e renais (Ryu S et al, 2007). Tem sido sugerido associação entre estresse oxidativo com depleção do estoque de glutation e aumento compensatório dos níveis da GGT (Whitfield JB, 2001; Lee et al, 2004).

A maioria dos pacientes que iniciam diálise, já apresentam sinais de aterosclerose avançada, uma vez que a inflamação crônica, presente nestes pacientes, é amplamente conhecida como fator patofisiológico no desenvolvimento e progressão da aterosclerose (Pecoits-Filho et al, 2002; Stompor et al, 2006). Má nutrição, inflamação e aterosclerose são comuns em pacientes com insuficiência renal crônica em diálise e estas condições são associadas a doenças cardiovasculares (Tonbul et al, 2006). Portanto, o aumento da GGT observado no presente estudo poderia estar relacionado aos fatores descritos acima, agravado pela agressão hepática do VHC. Porém, outros estudos são necessários para verificar se esse efeito pró-oxidante do catabolismo do glutation desta enzima hepática nos pacientes com doença renal infectados pelo VHC, possa ser considerado um bom marcador de progressão da doença hepática ou de risco cardiovascular.

Na população geral, a utilidade clínica da alfa-fetoproteína como marcador de carcinoma hepatocelular é controversa. Farinati e col (2006) encontraram baixa sensibilidade (54%) (Farinati et al, 2006), e Peng e col não encontraram diferença dos valores da AFP entre pacientes com anti-VHC positivo com e sem hepatocarcinoma, e não consideram bom marcador diagnóstico (Peng et al, 1999). Pequenas elevações da AFP tem sido associadas com fibrose hepática avançada em pacientes sem doença renal com o VHC (Hu K-Q et al, 2004). No presente estudo, todos os pacientes evoluíram com AFP dentro dos valores normais de referência. Nesta população há poucos estudos que avaliam o valor da AFP.

Hu e col (Hu K-Q et al, 2005) encontraram alta prevalência de hipoalbuminemia em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C e insuficiência renal crônica, provavelmente relacionada à combinação de síndrome nefrótica subjacente e má nutrição. No presente estudo, contrariamente ao observado por Hu e col, os valores

médios da albumina sérica estavam dentro dos limites normais, tanto nos pacientes em diálise quanto nos transplantados renais.

No grupo de receptores de transplante renal a proteinúria foi maior nos pacientes com o VHC quando comparado aos não portadores. A literatura mostra associação significativa entre proteinúria e a infecção pelo VHC (Huang et al, 2006). Vários estudos descrevem a presença de crioglobulinemia e glomerulonefrite membranoproliferativa nestes pacientes, sendo que a patogênese não é bem conhecida (Johnson et al, 1993; Sens et al, 2005; Roccatello et al, 2007).

Cruzado e col (2001) avaliaram biópsias renais de receptores de transplante renal com e sem infecção pelo vírus da hepatite C, e observaram que 45,4% dos pacientes com a infecção apresentavam glomerulonefrite membranoproliferativa comparado com somente 5,8% dos pacientes sem a infecção. A prevalência de glomerulopatia crônica do enxerto foi semelhante entre os pacientes com ou sem a infecção, entretanto o prognóstico foi pior nos receptores de transplante renal com o VHC. Mahmoud e col (2004) acompanharam receptores de transplante renal por 9 anos, e verificaram que a presença de infecção pelo VHC foi associada com maior risco de proteinúria e nefropatia crônica do enxerto.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Em pacientes com insuficiência renal crônica em diálise e receptores de transplante renal com infecção pelo vírus da hepatite C observou-se que:

- 1- A prevalência da infecção foi elevada e a distribuição dos genótipos foi semelhante, sendo mais freqüente o genótipo 1a.
- 2- Entre os possíveis fatores de risco para a infecção, observou-se maior tempo de diálise em ambos os grupos. O número de transfusões sanguíneas foi maior em receptores de transplante renal portadores do VHC, comparado com aqueles sem infecção.
- 3- Nas duas populações a sensibilidade e especificidade do teste sorológico para o diagnóstico da infecção foram altas.
- 4- A gama glutamiltransferase foi o marcador mais sensível dentre os parâmetros bioquímicos estudados de atividade da doença hepática, nos dois grupos de estudo.

ANEXOS

7. ANEXOS

ANEXO 1: Avaliação da sensibilidade e especificidade, VPP e VPN dos testes sorológicos (Elisa 3ª geração) para diagnóstico do VHC, utilizando como padrão ouro o RT-PCR.

Grupo	n	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Total de Exames	430	95,9%	97,0%	90,3%	98,8%
Grupo D (Diálise)	187	100,0%	95,4%	83,7%	100,0%
1° Exame	69	100,0%	96,5%	85,7%	100,0%
2° Exame	52	100,0%	95,1%	84,6%	100,0%
3° Exame	49	100,0%	95,0%	81,8%	100,0%
4° Exame	17	100,0%	92,3%	80,0%	100,0%
Grupo T (Transplante)	243	93,4%	98,4%	95,0%	97,8%
1° Exame	81	94,7%	98,4%	94,7%	98,4%
2° Exame	80	95,2%	98,3%	95,2%	98,3%
3° Exame	79	95,0%	98,3%	95,0%	98,3%
4° Exame	3	0,0%	100,0%	0,0%	66,7%

ANEXO 2: Resultados estatísticos da comparação dos parâmetros bioquímicos entre os subgrupos de estudo.

	D- vs. D + p*	T- vs. T+ p*	D- vs. T- p*	D+ vs. T+ p*
ALT (U/L)	< 0,0001	< 0,0001	0,1646	0,0867
AST (U/L)	0,0001	< 0,0001	0,0084	0,0037
GGT (U/L)	0,0003	< 0,0001	< 0,0001	0,1268
AFP (UI/mL)	0,0606	< 0,0001	0,8721	0,0860
ALBUMINA (g/dL)	0,1328	< 0,0001	0,9156	0,9759
CREATININA (mg/dL)	0,1172	0,3046		

P* < 0,05. Teste de Mann-Whitney.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdel-Hamid M, El-Daly M, El-Kafrawy S, Mikhail N, Strickland GT, Fix AD. Comparison of second- and third-generation enzyme immunoassays for detecting antibodies to hepatitis C virus. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1656-1659.

Abdulkarim AS, Zein NN, Germer JJ, Kolbert CP, Kabbani L, Krajnik KL, et al. Hepatitis C virus genotypes and hepatitis G virus in hemodialysis patients from Syria: identification of two novel hepatitis C virus subtypes. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59:571-6.

Almroth G, Ekermo B, Mansson AS, Svensson G, Widell A. Detection and prevention of hepatitis C in dialysis patients and renal transplant recipients. A long-term follow up (1989-January 1997). *J Intern Med* 2002; 251:119-28.

Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl.J.Med* 1999; 341:556-62.

Barrera JM, Francis B, Ercilla G, Nelles M, Achord D, Darner J, Lee SR. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. *Vox Sang* 1995; 68:15-8.

Bassit L, Ribeiro-dos-Santos G, Da Silva LC, Takei K, Villaca P, David-Neto E, et al. Genotypes distributions of hepatitis C virus in Sao Paulo, Brazil: rare subtypes found. *Hepatology* 1999; 29:994-5.

Benani A, El-Turket J, Benjelloun S, Sekkat S, Nadifi S, Hda N, Benslimane A. HCV genotypes in Morocco. *J Med Virol* 1997; 52:396-8.

Besisik F, Sever MS, Dincer D, Cevikbas U, Turkoglu S, Cakaloglu Y, Kaymakogiu S, Okten A. Serial measurements of serum transaminases in renal transplant recipients with chronic hepatitis C: do they reflect disease severity?. *Clin Transplant* 2000; 14: 529-32.

Boero R, Martina G, Bosio P, Devos S, Bertolo P, Forneris G et al. HCV viremia in hemodialysis patients: detection by a DNA enzyme immunoassay for amplified HCV sequences. *Renal Failure* 1995; 17:565-73.

Bogomolski-Yahalom V, Ashur Y, Klein A, Tur-Kaspa R. Hepatitis C virus genotypes in patients with persistent infection: a preliminary report. *Isr J Med Sci* 1997; 33:18-22.

Boletis JN, Delladetsima JK, Makris F, Theodoropoulou H, Vgenopoulou S, Kostakis A, et al. Cholestatic syndromes in renal transplant recipients with HCV infection. *Transpl Int* 2000a; 13:375-9.

Boletis JN. Epidemiology and mode of transmission of hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000b; 15 (suppl 8):52-4.

Borawski J, Naumnik B, Mysliwiec M. Liver disease vs systemic inflammation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1277-8.

Bouchardeau F, Chauveau P, Le Marrec N, Reach I, Naret C, Girault A, et al. Detection of hepatitis C virus polymerase chain reaction in hemodialyzed patients in relationship to anti-HCV status. *Res Virol* 1993; 144:233-42.

Bouchardeau F, Chauveau P, Courouce A M, Poinet JL. Genotype distribution and transmission of hepatitis C virus (HCV) in French haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:2250-2.

Burjel L, Daglio M, Ghioni G, Manzin A, Pereira M, Ribeiro L, et al. Characterization of hepatitis C virus genotypes in an hemodialysis unit in Paysandu, Uruguay. *Rev Argent Microbiol* 1998; 30:190-4.

Calvo PL, Kansopon J, Sra K, Quan S, DiNello R, Guaschino R, et al. Hepatitis C virus heteroduplex tracking assay for genotype determination reveals diverging genotypes 2 isolates in Italian hemodialysis patients. *J Clin Microbiol* 1998; 36:227-33.

Campiotto S, Pinho JRR, Carilho FJ, Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38:41-9.

Carneiro MAS, Martins RMB, Teles SA, Silva SA, Lopes CL, Cardoso DDP, et al. Hepatitis C prevalence and risk factors in hemodialysis patients in Central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 2001; 96:765-9.

Cedrone A, Covino M, Caturelli E, Pompili M, Lorenzelli G, Villani MR, et al. Utility of alpha-fetoprotein (AFP) in the screening of patients with virus-related chronic liver disease: does different viral etiology influence AFP levels in HCC? A study in 350 western patients. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:1654-8.

Chan TM, Wu PC, Lau JY, Lai CL, Lok AS, Cheng IK. Clinicopathologic features of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1994; 58:996-1000.

Chan TM, Lau JY, Wu PC, Lai CL, Lok AS, Cheng IK. Hepatitis C virus genotypes in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:731-4.

- Chen SL & Morgan TR. The natural history of hepatitis C Virus (HCV) infection. *Int J Med. Sci* 2006; 3: 47-52.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-62.
- Colleoni N, Bucci R, Ribeiro ML, Zhou J, D'Amico G, Tagger A. Hepatitis C virus genotype in anti-HCV-positive hemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:2258-64.
- Cotler SJ, Diaz G, Gundlapalli S, Jakate S, Chawla A, Mital D, et al. Characterization of hepatitis C in renal transplant candidates. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:191-5.
- Comanor L, Elkin C, Leung K, Krajden M, Kronquist K, Nicolas K, et al. Successful HCV genotyping of previously failed and low viral load specimens using an HCV RNA qualitative assay based on transcription-mediated amplification in conjunction with the line probe assay. *J Clin Virol* 2003; 28:14-26.
- Conigrave KM, Degenhardt, Whitfield JB, Saunders JB, Helander A, Tabakoff M; WHO/ISBRA Study Group. CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: the WHO/ISBRA collaborative project. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26:332-9.
- Conry-Cantilena C, Vanraden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 1996; 334:1734-5.
- Cruzado JM, Carrera M, Torras J, Grinyo JM. Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts. *Am J Transplant* 2001; 1: 171-8.
- Dalekos GN, Boumba DS, Katopodis K, Zervou E, Sferopoulos G, Elisaf M, et al. Absence of HCV viraemia in anti-HCV-negative haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1804-6.
- Delladetsima JK, Boletis JN, Makris F, Psychogiou M, Kostakis A, Hatzakis A. Fibrosing cholestatic hepatitis in renal transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:294-300.
- Delladetsima JK, Makris F, Psychogiou M, Kostakis A, Hatzakis A, Boletis JN. Cholestatic syndrome with bile duct damage and loss in renal transplant recipients with HCV infection. *Liver* 2001; 21:81-8.
- Dotta MA, Chequer H, Pereira JPM, Schimitt VM, Krug L, Saitovitch D. Molecular and serological assays in the diagnosis of hepatitis C in hemodialysis patients. *J Bras Nefrol* 2003; 25:86-94.

Dwight BB, Gretch D, Rosa C, Lee W, Fine J, Blagg CR, et al. Quantitation of hepatitis C viral RNA in sera of hemodialysis patients: gender-related differences in viral load. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:795-801.

Emdin M, Passino C, Michelassi C, Titta F, L'Abbate A, Donato L et al. Prognostic value of serum gamma-glutamyltransferase activity after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001; 22:1802-7.

Fabrizi F, Lunghi I, Guarnori L, Raffaele L, Di Filippo S, Erba G, et al. Virological characteristics of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Clin Nephrol* 1995; 44:49-55.

Fabrizi F, Lunghi G, Guarnori I, Raffaele L, Erba G, Pagano A, Locatelli F. Hepatitis C virus genotypes in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:679-83.

Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S, Colucci P, Pagano A, Ponticelli C, et al. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 2001a; 38:1009-15.

Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001b; 38:919

Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36:3-10.

Fan WM, Zhu WF, Yin LM, Zhuang H. Prospective study in 142 cases of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2004; 10:2867-9.

Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, Purcell RH. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 325:98-104.

Farci P, Shimoda A, Coiana A, Diaz G, Peddis G, Melpolder JC, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000; 288:339-44.

Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006; 101:524-32.

Fasola CG, Klintmalm GB. Hepatitis C and mycophenolate mofetil-a clarification. *Liver Transp* 2002; 8:411-2.

Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112:463-72.

Fong TL, Valinluck B, Govindarajan S, Charboneau F, Adkins RH, Redeker AG. Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994; 107:196-9.

Garson JA, Tedder RS, Briggs M, Tuke P, Glazebrook JÁ, Trute A, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity. *Lancet* 1990a; 335:1419-22.

Garson JA, Tuke P, Makris M, Briggs M, Machin SJ, Preston FE, Tedder RS. Demonstration of viraemia patterns in haemophiliacs treated with hepatitis-C-virus-contaminated factor VIII concentrates. *Lancet* 1990b; 336:1022-5.

Gerard C, Vaira D, Maggipinto G, Troonen H, Margraff U, Siquet J, Sondag D. Combination of serological markers to predict the presence or absence of viremia in HCV-seropositive blood donors. *Vox Sang* 1996; 71:58-60.

Giannini E, Botta F, Fasoli A, Romagnoli P, Mastracci L, Ceppa P, et al. Increased levels of gammaGT suggest the presence of bile duct lesions in patients with chronic hepatitis C: absence of influence of HCV genotype, HCV-RNA serum levels, and HGV infection on this histological damage. *Dig Dis Sci* 2001; 46:524-9.

Giordano HM, Franca AV, Meirelles L, Escanhoela CA, Nishimura NF, Santos RL et al. Chronic liver disease in kidney recipients with hepatitis c virus infection. *Clin Transplant* 2003; 17: 195-9.

Gorrin G, Friesenhahn M, Lin P, Sanders M, Pollner R, Eguchi B, et al. Performance evaluation of the VERSANT HCV RNA qualitative assay by using transcription-mediated amplification. *J Clin Microbiol* 2003; 41:310-17.

Gouveia EC, Lopes EPA, Moura I, Cruz M, Kosminsky L, Pernambuco JR. Identification of the cut-off value for serum alanine aminotransferase in hepatitis C screening of patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Rev Soc Braz Med Trop* 2004; 37:18-21.

Guth JY, Lai YH, Yang CY, Chen SC, Chuang WL, Hsu TC. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995; 69:459-65.

Guido M, Rugge M, Fattovich G, Rocchetto P, Cassaro M, Chemello L, et al. Human immunodeficiency virus infection and hepatitis C pathology. *Liver* 1994; 14:314-9.

Hanuka N, Sikuler E, Tovbin D, Neville L, Nussbaum O, Mostoslavsky M, et al. Hepatitis C virus infection in dialysis and chronic liver patients: viraemia dependent anti-E2-antibody response. *J Med Virol* 2004; 73:529-35.

Hendricks DA, Friesenhahn M, Tanimoto L, Goergen B, Dodge D, Comanor L. Multicenter evaluation of the VERSANT HCV RNA qualitative assay for detection of hepatitis C virus RNA. *J Clin Microbiol* 2003; 41:651-6.

Horina JH, Wirnsberger GH, Kenner L, Holzer H, Krejs GJ. Increased susceptibility for CsA-induced hepatotoxicity in kidney graft recipients with chronic viral hepatitis C. *Transplantation* 1993; 56:1091-4.

Hu K-Q, Kyulo N, Lim N, Elhazin B, Hillebrand DJ, Bock T. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:860-5.

Hu K-Q, Lee SM, Hu SX, Xia VW, Hillebrand DJ, Kyulo NL. Clinical presentation of chronic hepatitis C in patients with end-stage renal disease and on hemodialysis versus those with normal renal function. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2010-8.

Huang JF, Chuang WL, Dai CY, Ho CK, Huang SJ, Chen SC, et al. Viral hepatitis and proteinuria in an area endemic for hepatitis B and C infection: another chain of link? *J Intern Med* 2006; 260:255-62.

Hwang SJ, Luo JC, Lai CR, Chu CW, Tsay SH, Lu CL, et al. Clinical, virologic and pathologic significance of elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase in patients with chronic hepatitis C. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 2000; 63:527-35.

Hung KY, Lee KC, Yen CJ, Wu KD, Tsai TJ, Chen WY. Revised cutoff values of serum aminotransferase in detecting viral hepatitis among CAPD patients: experience from Taiwan, an endemic area for hepatitis B. *Nefrol Dial Transplant* 1997; 12:180-3.

Huraib S, Al-Rashed A, Aldress A, Aljefry M, Arif M, Al-Faleh. A High prevalence of and risk factors for HCV in hemodialysis patients in Saudi Arabia: A need for new dialysis strategies. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 1995; 10:470-4.

Huseby NE. Separation and characterization of human gamma-glutamyltransferases. *Clin Chim Acta* 1981; 111:39-45.

Huseby NE. Multiple forms of serum gamma-glutamyltransferase. Association of the enzyme with lipoproteins. *Clin Chim Acta* 1982; 124:103-112.

Huseby NE, Ingebretsen OC. The level of γ -glutamyltransferase in serum, effect of carbohydrate heterogeneity on clearance rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53(suppl. 215):93-100.

Iwasaki Y, Esumi M, Hosokawa N, Yanai M, Kawano K. Occasional infection of hepatitis C virus occurring in haemodialysis units identified by serial monitoring of the virus infection. *J Hospital Infection* 2000; 45:54-61.

Jadoul M. Epidemiology and mechanisms of transmission of hepatitis C virus in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 8):39-41.

Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328:465-70.

Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilchto J. Serum gamma-glutamyltransferase, self reported alcohol drinking, and the risk of stroke. *Stroke* 2000; 31:1851-5.

Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:290-300.

Kalantar-Zadeh K, Darr ES, Eysselein VE, Miller LG. Hepatitis C infection in dialysis patients: a link to poor clinical outcome? *Int Urol Nephrol* 2007; 39:247-59.

Khan N, Aswad S, Shidban H, Aghajani M, Mendez R, Comanor L. Improved detection of HCV infection in hemodialysis patients using a new HCV RNA qualitative assay: experience of a transplant center. *J Clin Virol* 2004; 30:175-82.

Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curtis JJ. The impact of renal transplantation on Survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *American Journal of Kidney Diseases* 1997; 29:608-14.

Knudsen F, Wantzin P, Rasmussen K, Ladefoged SD, Lokkegaard N, Rasmussen LS et al. Hepatitis in dialysis patients: relationship to blood transfusions, dialysis and liver disease. *Kidney Int* 1993; 43:1353-6.

Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244:362-3.

Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2001; 345:41-52.

Lee DS, Sung YC, Whang YS. Distribution of HCV genotypes among blood donors, patients with chronic liver disease, hepatocellular carcinoma, and patients on maintenance hemodialysis in Korea. *J Med Virol* 1996; 49:55-60.

Lee DH, Jacobs Dr Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 2003; 49:1358-66.

Lee DH, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radic Res* 2004; 38:535-9.

Lee DH, Silventoinen K, Hu G, Jacobs DR Jr, Jousilahti P, Sundvall J, et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. *Eu Heart J* 2006; 27:2170-6.

Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, et al. Gama glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:127-33.

Lopes EPA, Gouveia EC, Albuquerque AC, Sette LH, Mello LA, Moreira RC, Coelho MR. Determination of the cut-off value of serum alanine transferase in patients undergoing hemodialysis, to identify biochemical activity in patients with hepatitis C viremia. *J Clin Virol* 2006; 35: 298-302.

Luzar B, Ferlan-Marolt V, Brinovec V, Lesnicar G, Klopčič V, Poljak M. Does end-stage kidney failure influence hepatitis C progression in hemodialysis patients? *Hepatogastroenterology* 2003; 50:157-60.

Mahmoud IM, Elhabashi AF, Elsayy E, El-Husseini AA, Sheha GE, Sobh MA. The impact of hepatitis C virus viremia on renal graft and patient survival: a 9-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:131-9.

Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29:257-63.

McIntyre PG, McCrudden EAB, Dow BC, Cameron SO, McMillan MA, Allison ME, Briggs JD. HCV infection in renal dialysis patients in Glasgow. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 1994; 9:291-5.

Meisinger C, Lowel H, Heier M, Schneider A, Thorand B. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *J Intern Med* 2005; 258:527-35.

Mendes-Correa MC, Barone AA, Guastini C. Hepatitis C virus seroprevalence and risk factors among patients with HIV infection. *Rev Inst Med Trop* 2001; 43:15-9.

Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen GO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 631-57.

Mihm S, Hartmann H, Fayyazi A, Ramadori G. Preferential virological response to interferon- α 2a in patients with chronic hepatitis C infected by virus genotype 3a and exhibiting a low γ GT/ALT ratio. *Dig Dis Sci* 1996; 41:1256-64.

Morales JM, Munoz MA, Castellano G, Colina F, Fuertes A, Andres A, et al. Impact of hepatitis C in long-functioning renal transplants: a clinicopathological follow-up. *Transplant Proc* 1993; 25:1450-3.

Morales JM, Campistol JM, Andres A, Dominguez-Gil B, Esforzado N, Munoz MA, et al. Policies concerning the use of kidneys from donors infected with hepatitis C virus, *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:71-3.

Morales JM, Campistol JM, Dominguez-Gil B. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2002; 22:365-74.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C 2002. *Gastroenterology* 2002; 123:2082-99.

Natov SN, Pereira BJG. Hepatitis C infection in patients on dialysis. *Semin Dial* 1994; 5:360-8.

Natov SN, Lau JY, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJ. Hepatitis C virus genotype does not affect patient survival among renal transplant candidates. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1999; 56:700-6.

Ndimbie OK, Kingsley LA, Nedjar S, Rinaldo CR. Hepatitis C virus infection in male homosexual cohort: risk factor analysis. *Genitourin Med* 1996; 72:213-6.

Nguyen MH, Whittemore AS, Garcia RT, Tawfeek SA, Ning J, Lam S et al. Role of ethnicity in risk for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C and cirrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:820-4.

Noiri E, Nakao A, Oya A, Fujita T, Kimura S. Hepatitis C virus in blood and dialysate in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:38-42.

Okamoto H, Mishiro S, Tokita H, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. Superinfection of chimpanzees carrying hepatitis C virus of genotype II/1b with that of genotype III/2a or I/1a. *Hepatology* 1994; 20:1131-6.

Oliveira ML, Bastos FL, Sabino RR, Paetzold U, Schreier E, Pauli G, Yoshida CF. Distribution of HCV genotypes among different exposure categories in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32:279-82.

Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, Ciancia E, Passino C, Popoff G, Pompella A. Images in cardiovascular medicine. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity. *Circulation* 2004; 109:1440.

Paolicchi A, Marchi S, Petruccelli S, Ciancia E, Malvaldi G, Pompella A. Gamma-glutamyltransferase in fine-needle liver biopsies of subjects with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 2005; 12:269-73.

Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (suppl 11):28-31.

Peng YC, Chan CS, Chen GH. The effectiveness of serum alpha-fetoprotein level in anti-HCV positive patients for screening hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:3208-11.

Perez RM, Ferraz MLG, Figueiredo MS, Contado D, Koide Sandra, Ferreira AP, et al. Unexpected distribution of hepatitis C virus genotypes in patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. *Journal of Medical Virology* 2003; 69:489-94.

Perez RM, Ferreira ASP, Medina-Pestana JO, Lanzoni VP, Silva AEB, Ferraz MLG. Is alanine aminotransferase a good marker of histologic hepatic damage in renal transplant patients with hepatitis C virus infection?. *Clin Transplant* 2005a; 19:622-5.

Perez RM, Ferreira ASP, Silva ISS, Medina-Pestana JO, Lanzoni VP, Silva AEB, Ferraz MLG. Hepatitis C virus infection in renal transplant patients: a comparative study with immunocompetent patients. *Clin Transplant* 2005b; 19:763-8.

Perez RM, Ferreira ASP, Medina-Pestana JO, Cendoroglo-Neto M, Lanzoni VP, Silva AEB, Ferraz MLG. Is hepatitis C more aggressive in renal transplant patients than in patients with end-stage renal disease? *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:444-8.

Perry MC. Chemotherapeutic agents and hepatotoxicity. *Semin Oncol* 1992; 19:551-65.

Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:732-7.

Pol S, Cavalcanti R, Carnot F, Legendre C, Driss F, Chaix ML, et al. Azathioprine hepatitis in kidney transplant recipients: A predisposing role of chronic viral hepatitis. *Transplantation* 1996; 61:1774-6.

Prati D, Capelli C, Bosoni P, Mozzi F, Zanella A, Sirchia G. Determination of hepatitis C virus RNA in the serum by the Amplicor HCV PCR Kit. *Vox Sang* 1994; 67:112-4.

Qian KP, Natov SN, Pereira BJ, Lau JY. Hepatitis C virus mixed genotypes infection in patients on haemodialysis. *J Viral Hepat* 2000; 7:153-60.

Rampino T, Arbustini E, Gregorini M, Guallini P, Libetta C, Maggio M, et al. Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus: Role of hepatocyte growth factor. *Kidney Int* 1999; 56:2286-91.

Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:69-82.

Rostaing L, Izopet J, Cisterne JM, Icart J, Chabannier HH, Panicali H, Durand D. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus and correlation with liver disease in renal transplant patients. *Am J Nephrol* 1997; 17:46-52.

Rostaing L, Izopet J, Sandres K, Cisterne JM, Puel J, Dursnd D. Changes in hepatitis C virus RNA viremia concentrations in long-term renal transplant patients after introduction of mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2000; 69:991-4.

Roth C. Hepatitis C virus: the nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:3-16.

Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H, Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program Study Group. γ -Glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality. An Epidemiological investigation in a cohort of 163 944 Austrian adults. *Circulation* 2005; 112:2130-7.

Ryu S, Chang Y, Kim DI, Kim WS, Suh BS. Gama-Glutamyltransferase as a predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Clin Chem* 2007; 53:71-7.

Saab S, Brezina M, Gitnick G, Martin P, Yee HF. Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:91-7.

Sanger F, Nichlen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci* 1977; 74:5463-5.

Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis-C-virus-related chronic liver disease of sporadic type: clinical, serological and histological features. *Digestion* 1992; 51:115-20.

Schneeberger PM, Keur I, van der Vliet W, van Hoek K, Boswijk H, van Loon AM, et al. Hepatitis C virus infections in dialysis centers in the Netherlands: a national survey by serological and molecular methods. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1711-5.

Sens YA, Malafronte P, Souza JF, Bruno S, Gonzalez RB, Miorin LA, et al. Cryoglobulinemia in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37:4273-5.

Sezer S, Ozdemir FN, Akcay A, Arat Z, Boyacioglu S, Haberal M. Renal transplantation offers a better survival in HCV-infected ESRD patients. *Clin Transplant* 2004; 18:619-23.

Silva ISS, Ferraz MLCG, Perez RM, Lanzoni VP, Figueiredo VM, Silva AEB. Role of γ -glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Gastroenterol and Hepatol* 2004; 19:314-318.

Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brechot C et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1995; 19:1321-4.

Simmonds P, Mellor J, Sakuldamrongpanich T, Nuchaprayoon C, Tanprasert S, Holmes EC, Smith DB. Evolutionary analysis of variants of hepatitis C virus found in South-East Asia: comparison with classifications based upon sequence similarity. *J Gen Virol* 1996; 77: 3013-24.

Stompor T, Rajzer M, Sulowicz W, Dembinska-Kiec A, Janda K, Kawecka-Jaszcz K, et al. Markers of inflammation and large artery compliance in patients with chronic renal failure. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 21:111-4.

Sumethkul V, Ingsathit A, Leelasa-Nguan P, Jirasiritham S. Use of mycophenolate mofetil in kidney transplant recipients with viral hepatitis infection: Is it justified? *Transplantation Proceedings* 2002; 34:3217-9.

Szasz G. Reaction rate method for γ -glutamyltransferase activity in serum. *Clin Chem* 1976; 22:2051-5.

Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis c infection. *J Exp Med* 2001; 194:1395-406.

Tonbul HZ, Demir M, Altintepe L, Guney I, Ekrem Y, Turk S, et al. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome components in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2006; 28:287-94.

Toth CM, Pascual M, Chung RT, Graeme-Cook F, Dienstag JL, Bhan AK, et al. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: response to interferon-alpha therapy. *Transplantation* 1998; 66:1254-8.

Tuncer M, Suleymanlar G, Ersoy FF, Yakupoglu G. Effects of hepatitis C virus infection on cyclosporine trough levels in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2000; 32:569-71.

Umlauf F, Gruenewald K, Weiss G, Kessler H, Urbanek M, Haun M, et al. Patterns of hepatitis C viremia in patients receiving hemodialysis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:73-8.

Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38:263-355.

Widell A, Mánsson S, Persson NH, Thysell H, Hermodsson S, Blohme I. Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 1995; 60:642-7.

Willems M, Peerlinck K, Moshage H, Deleu I, Van den Eynde C, Vermynen I, et al. Hepatitis C virus RNAs in plasma and in peripheral blood mononuclear cells of hemophiliacs with chronic hepatitis C: evidence for viral replication in peripheral blood mononuclear cells. *J Med Virol* 1994; 42:272-8.

Yasuda K, Okuda K, Endo N, Ishiwatari Y, Ikeda R, Hayashi H et al. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 1995; 109:1295-300.

Zacks SL, Fried MW. Hepatitis B and C and renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15:877-99

Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:223-35.

Zylberberg H, Carnot F, Mamzer MF, Blancho G, Legendre C, Pol S. Hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63:158-60.

FONTES CONSULTADAS

FONTES CONSULTADAS

Normalização para apresentação de dissertações e teses em estudos experimentais e observacionais. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Pós-Graduação; 2004. 26p.

Ferreira ABH. Aurélio século XXI: o dicionário da língua portuguesa. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1999.

RESUMO

RESUMO

A prevalência de infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) e seus genótipos diferem nos diversos países e grupos étnicos. Nos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) em diálise e nos receptores de transplantes renais, a apresentação clínica e a evolução da doença hepática é atípica e não esta esclarecida. O presente estudo se propôs a comparar pacientes com IRC em diálise e receptores de transplante renal quanto à prevalência e a distribuição genotípica do VHC, a especificidade e sensibilidade do teste sorológico e o comportamento dos marcadores bioquímicos de atividade hepática da infecção pelo VHC. Coletaram-se amostras de sangue, no início da avaliação e após o 3º, 6º e 9º mês para realização do teste sorológico (ELISA de 3ª geração), RNA-VHC qualitativo (RT-PCR), genotipagem do VHC e dosagens séricas de alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamiltransferase (GGT), alfa fetoproteína (AFP), albumina, creatinina e urina de 24h para dosagem da proteinúria. Foram avaliados 87 pacientes com IRC em diálise e 105 receptores de transplante renal, com idade média de 46 ± 15 vs. 40 ± 12 anos, respectivamente ($p < 0,05$), e não houve diferença entre os grupos com relação ao sexo ou etnia. A prevalência do VHC em pacientes com IRC em diálise foi similar a dos receptores de transplante renal (19.5% vs. 25.7%, $p = \text{NS}$) e o genótipo mais freqüente foi 1 a. O teste sorológico utilizado no presente estudo, mostrou alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico da infecção utilizando como padrão ouro o RT-PCR. Nos pacientes com infecção pelo VHC, não houve diferença entre os valores médios de ALT, GGT, AFP e albumina sérica entre os grupos, exceto a AST que foi maior nos receptores de transplante renal. Os valores médios das aminotransferases foram pouco elevados em relação aos valores normais de referência. Nos dois grupos de estudo, a freqüência de pacientes com infecção pelo VHC que evoluíram com estes parâmetros persistentemente normais foi ao redor de 50%. Por outro lado, os valores médios da GGT foram 3 a 4 vezes acima do limite superior de referência nos pacientes com infecção pelo VHC e foi alta a freqüência de pacientes que evoluíram com estes parâmetros persistentemente elevados. Conclusões: a

prevalência da infecção pelo VHC foi elevada e semelhante entre os dois grupos de estudo, e em ambos o genótipo mais freqüente foi 1a. A sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos utilizados para o diagnóstico da infecção pelo VHC foram altas. Entre os parâmetros bioquímicos de atividade de doença hepática, a GGT foi o marcador mais sensível da doença, tanto nos pacientes com IRC em diálise quanto nos receptores de transplante renal.

ABSTRACT

ABSTRACT

The prevalence of chronic infection by the hepatitis C virus (HCV) and its genotypes vary among countries and ethnic groups. In patients with end-stage renal disease (ESRD) and renal transplant recipients (RTR), the evolution of hepatic disease is atypical and has not been established. This study compares the prevalence, HCV genotypical distribution in ESRD patients on dialysis and RTR. Moreover, it aims to periodically evaluate the specificity and sensitivity of the serological test and compare the behavior of the biochemical markers of hepatic activity of the HCV infection in both groups. ESRD patients on dialysis and RTR with functioning grafts were chosen randomly and prospectively studied. Blood samples were taken at the beginning of the evaluation and after 3, 6 and 9 months to perform the serological test (3rd generation ELISA), qualitative RNA-HCV (RT-PCR), genotyping (nested RT-PCR) of HCV and serum dosages of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gama-glutamyltransferase (GGT), alpha-fetoprotein (AFP), albumin and creatinine. A 24h urine test was performed. Eighty-seven ESRD and 105 RTR patients were evaluated, mean age 46 ± 15 vs. 40 ± 12 years, respectively ($p < 0,05$), and there was no difference between the groups as to gender or ethnicity. The prevalence of HCV in ESRD patients was similar to that of the RTR ones (19.5% vs. 25.7%, $p = \text{NS}$) and the most frequent genotype was 1 a. The periodic evaluation of specificity and sensibility, positive and negative predictive values of 3rd generation ELISA test were elevated, utilizing RNA-HCV by RT-PCR as the gold standard. In the patients with HCV infection, there was no difference among the mean values of ALT, GGT, AFP and serum albumin between ESRD patients (D+) and the RTR (T+) ones, except that AST was higher in the group of renal transplant recipients (T+). The mean values of ALT and AST were little elevated in relation to the normal reference values, and the frequency of patients who evolved with these parameters persistently normal were: ALT (D+) 56.3% and (T+) 48.1%; AST (D+) 68.8% and (T+) 51.9%. On the contrary, the mean values of the GGT were 3 or 4 times over the superior reference limit and a larger frequency of the patients evolved with values persistently elevated in the two groups [(D+) female 84.6% and

male 66.7%, (T+) female 93.3% and male 91.7%]. It can be concluded that in the two groups studied the prevalence of HCV infection was elevated and similar. For both groups the most frequent genotype was 1 a. The sensibility and specificity of the serological test for the diagnosis of HCV were high. Among the biochemical parameters, GGT was the most sensitive HCV disease maker, both in ESRD patients on dialysis and renal transplant recipients.

APÊNDICES

APÊNDICE



IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
 Rua Santa Isabel, 305 – 4º Andar Santa Cecília CEP 01221-010 São Paulo –SP
 Fone Fax: 3337-0188 E-mail: eticamed@santacasasp.org.br

São Paulo, 10 de maio de 2007.

Projeto nº 156/03
 Informe este número para
 identificar seu projeto no CEP

Ilmo.(a).Sr.(a).

Dr.(a) José Ferraz de Souza

Departamento de Medicina

O Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMSP, em reunião ordinária, dia **27/08/2003** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu projeto de pesquisa: **“Infecção pelo vírus da Hepatite C em receptores de transplante renal e em pacientes com insuficiência renal crônica em diálise. Estudo comparativo da prevalência, distribuição genotípica e marcadores bioquímicos de doença hepática”**, emitiu parecer enquadrando-o na seguinte categoria:

- Aprovado (inclusive o TCLE);**
- Com pendências** (há modificações ou informações relevantes a serem atendidas em 60 dias, enviar as alterações em duas cópias);
- Retirado**, (por não ser reapresentado no prazo determinado);
- Não aprovado: e**
- Aprovado** (inclusive TCLE -Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – MS -CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias. **Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.**

Prof. Dr. Daniel R. Muñoz

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
 ISCMSP

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DO PACIENTE:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP: TELEFONE: DDD(.....)

CONSENTIMENTO PARA A PARTICIPAÇÃO DE UM PACIENTE EM ESTUDOS DE PESQUISA.

TÍTULO DO ESTUDO: **PREVALÊNCIA, GENOTIPAGEM E CARGA VIRAL SEQÜENCIAL DO VÍRUS DA HEPATITE C, EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA, EM HEMODIÁLISE, E EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL.**

PESQUISADOR: Dr. José Ferraz de Souza CRM: 77421 CARGO/FUNÇÃO: Médico/Segundo Assistente
 DEPARTAMENTO DA I.S.C.M.S.P.: Clínica de Nefrologia do Departamento de Medicina
 CO-INVESTIGADOR(ES): Prof.Dra.Yvoty Alves Santos Sens e Prof.Dr.Carlos Alberto Longui

Meu médico me informou sobre a natureza, importância e conseqüências deste estudo, e os procedimentos com os quais eu terei que concordar. Fui informado(a) que terei que colher uma ou mais amostras de sangue e urina para análise, no período de 18 meses(intervalo de 3 meses para cada coleta sangue), podendo ocorrer hematoma no local da punção. Fui informado(a) também, que minha participação neste estudo é inteiramente voluntária, podendo me retirar do mesmo em qualquer momento, sem ser afetado qualquer outro tratamento médico; e que os resultados dos exames serão me informados e tratados como estritamente confidenciais. Eu li e entendi este Termo de Consentimento Informado. E tempo adequado foi dado para decidir-me sobre a participação no estudo. Eu também entendi que minha participação neste estudo não terá nenhuma compensação financeira. Eu declaro livremente que dei meu consentimento para participar deste estudo.

 Nome do paciente (Letras maiúsculas)

 Assinatura do paciente

 Data

Eu, Dr. José Ferraz de Souza, confirmo que o estudo foi totalmente explicado ao paciente.

 Assinatura do Investigador

 Data

Em caso de emergência, por favor contacte imediatamente:

Dr. José Ferraz de Souza

Endereço: Rua Cesário Mota Júnior, 112 – Santa Casa de São Paulo – Prédio Conde Lara(1º andar) ou Unidade Renal. Telefones: 3224-0122 R= 5870 e 5277

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)