

LARA VIANNA DE BARROS LEMOS

**PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DA INFECÇÃO
CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C NOS
PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
TRATAMENTO CONSERVADOR**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do Título de Doutor
em Ciências.

**SÃO PAULO
2006**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

LARA VIANNA DE BARROS LEMOS

**PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DA INFECÇÃO
CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C NOS
PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
TRATAMENTO CONSERVADOR**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do Título de Doutor
em Ciências.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Lúcia Gomes Ferraz

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Renata de Mello Perez

**SÃO PAULO
2006**

Lemos, Lara Vianna de Barros.

Prevalência e características da infecção crônica pelo vírus da hepatite C nos portadores de doença renal crônica em tratamento conservador

Lara Vianna de Barros Lemos – São Paulo, 2006.
x, 78f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia.

Título em inglês: Prevalence and characteristics of chronic hepatitis C virus infection in predialysis patients

- | | |
|---------------------------|-------------------------|
| 1. Hepatite C | 2. Doença Renal Crônica |
| 3. Tratamento conservador | 4. Biópsia hepática |

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

DISCIPLINA DE GASTROENTEROLOGIA

Chefe do Departamento de Medicina: Prof.^a Dr.^a Emilia Inoue Sato

Coordenadora do Curso de Pós Graduação: Prof.^a Dr.^a Maria Lúcia Gomes Ferraz

Dedico essa tese aos meus pais, André e Lucia,
que são , acima de tudo , meus melhores amigos.

A você, Marcelo, que me apoiou em todos os momentos necessários e,
além de tudo, despertou meu interesse no estudo desses pacientes.

Meu amigo e meu amor.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.^a Maria Lúcia Gomes Ferraz, considerada, acima de tudo, uma amiga, pela qual tenho profunda admiração e respeito. Agradeço pela acolhida e pelas agradáveis discussões científicas. Seu carisma, inteligência e objetividade a tornam muito especial.

À minha co-orientadora, Prof.^a Renata de Mello Perez, que sem dúvida, foi uma das pessoas mais importantes que conheci na minha trajetória profissional. Justa, correta, dedicada, amiga e grande exemplo profissional. É impossível agradecer à altura.

Ao Prof. Antônio Eduardo B. Silva, pelos momentos divididos no ambulatório. Obrigada pela amizade, sinceridade e transparência que estiveram sempre presentes no nosso convívio e que, aliás, são importantes características da sua personalidade.

Ao Prof. Henrique Sérgio Moraes Coelho, que despertou em mim o interesse pela Hepatologia. Admiro muito suas qualidades profissionais, uma vez que é um dos hepatologistas com maior conhecimento clínico, transmitindo sempre a importância de nos especializarmos sem jamais deixarmos de avaliar o paciente como um todo.

À Prof.^a Valéria P. Lanzoni, pelas reuniões de sextas-feiras e pela disponibilidade para discutir os casos clínicos que nos intrigavam.

Ao Prof. Sérgio Antonio Draibe, pelo estímulo oferecido e pela oportunidade de coletar os dados desta tese com total liberdade, no Setor de Uremia.

Ao Prof. Carlos Eduardo Brandão Mello, pelo exemplo profissional e por fazer parte da banca examinadora dessa tese.

Ao Prof. Durval Rosa Borges, pelo exemplo profissional e pela revisão desta tese na pré-banca.

À Prof.^a Ivonete S. Silva, pelo apoio e dedicação ao Serviço de Gastroenterologia.

À Janinha, Ianpin, Rosi e Vivi, amigas sinceras que ganhei desde o início da minha pós-graduação e que com certeza permanecerão na minha vida para sempre.

À Patrícia, minha “dupla” de quarta-feira e amiga pela qual tenho profundo carinho.

Aos pós-graduandos e voluntários do setor de Hepatites, Betinho, Ana Cristina, Renata, Carlinha, Grazi, Iandra, Janinha, Leandro (“Robinho”), Leo, Rosi, Vivi, Dauana, Sandrinha, Patrícia, Elze, Christine, Silvia e Luciana pela amizade, troca de conhecimentos e convívio nesse período.

À equipe de enfermagem, Denize, Goreti, Verinha (*in memoriam*), Iolanda e Érica pela dedicação ao Setor de Hepatites e constante apoio aos pacientes. Obrigada pela ajuda em todos os momentos que precisei.

À equipe do Laboratório, Genimari, Mara, Fátima e Luciana pelos testes sorológicos e de biologia molecular realizados e pelo convívio.

Aos pós-graduandos, residentes e especializandos da Disciplina de Gastroenterologia pelo agradável convívio e troca de conhecimentos.

À Magali, pelo carinho e apoio técnico indispensáveis na finalização deste trabalho. Sempre pronta a me ajudar nos momentos solicitados.

À Josy, Valdir, Renato, Marcelo e Rosa pelo convívio diário descontraído durante todo esse período.

À Cida, Fátima, Rodrigo, Camila e Conceição pelo apoio durante a realização deste estudo, no setor de Uremia.

Aos meus amigos e ex-professores na UFRJ, Homero, Bia, Moniquinhas (Soldan e Monnerat), Marcinha, Guilherme, Segadas, Cris Villela, Letícia, Chrisinha, Manu, Vitor, Nadinha, Rodrigo, Diel, Maria Amélia, Gugu, Hannah e Adriana. Enfim, a todos os amigos que ganhei durante a minha residência médica na UFRJ.

Aos amigos do HSPE, Dr.^a Helenita, Dr.^a Betty, Satiko, Juju, Clau, Richard e todos os demais que deixaram ótimas lembranças na minha vida. Sentirei saudades...

Aos meus tios Armando e Mariza e minhas avós Thereza (*in memorian*) e Leontina (*in memorian*), que sempre me incentivaram e deram suporte para o meu crescimento pessoal.

Ao meu irmão, Philipe, à minha “cunhada-irmã” Helena, à Andréa e ao Hércules, pelo apoio e carinho, apesar da distância, que nos privou de maior convívio familiar.

Aos meus sogros, Valdebrando e Marilene, que considero como meus pais e que, além do exemplo profissional, forneceram um importante apoio durante todo esse período.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos.....	v
Lista de Abreviaturas.....	ix
Resumo	x
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	10
3. ARTIGOS.....	11
3.1 - Artigo 1: <i>Elevated prevalence of chronic hepatitis C among predialysis patients: clinical characteristics of infected patients.</i>.....	11
3.2 - Artigo 2: <i>Hepatitis C in chronic kidney disease: predialysis patients presen more severe histological liver injury than hemodialysis patients?</i>	31
4. DISCUSSÃO	49
5. CONCLUSÕES	56
6. ANEXOS	57
7. REFERÊNCIAS.....	65
Abstract	

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	alanina aminotransferase
Anti-HBc	anticorpo contra o antígeno core da hepatite B
anti-HCV	anticorpo contra o vírus da hepatite C
AST	aspartato aminotransferase
b-DNA	<i>branched-DNA</i>
DRC	doença renal crônica
ELISA	Ensaio imunoenzimático , <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
GGT	gama-glutamiltransferase
HBV	vírus da hepatite B
HCV	vírus da hepatite C
HD	hemodiálise
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HCV-RNA	ácido ribonucléico do vírus da hepatite C
nm	nanômetros
PCR	reação em cadeia da polimerase
RIBA	ensaio por imunoblot recombinante , <i>recombinat immunoblot assasy</i>
RNA	ácido ribonucléico
TMA	amplificação mediada por transcrição
TPF	taxa de progressão da fibrose
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
UI/mL	unidades internacionais por mililitro

RESUMO

Introdução: Os fatores associados à infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV), assim como as características laboratoriais e histológicas dessa infecção entre portadores de doença renal crônica (DRC) em tratamento conservador são pouco conhecidos. Além disso, não se sabe se as características dessa infecção observadas nos portadores de DRC em hemodiálise (HD) podem ser extrapoladas para esse grupo. **Objetivo:** avaliar a prevalência, as características clínico-epidemiológicas, laboratoriais e histológicas da infecção crônica pelo HCV em portadores de DRC em tratamento conservador e comparar com as características observadas em portadores de DRC em HD. **Casuística e Métodos:** para determinação da prevalência dessa infecção, foi realizada pesquisa de anti-HCV nos portadores de DRC em tratamento conservador acompanhados no período de junho/2004 a maio/2005. A seguir, os portadores de infecção ativa pelo HCV foram avaliados quanto às características bioquímicas e virológicas, e foram comparados com um grupo controle de portadores de DRC em tratamento conservador sem infecção viral (1:3) quanto aos fatores de risco e níveis de ALT. Para análise comparativa das características laboratoriais e histológicas dessa infecção entre portadores de DRC em tratamento conservador e aqueles em HD, os portadores de DRC em tratamento conservador foram comparados com pacientes em HD, numa relação 1:3, ambos com infecção ativa pelo HCV. Foi calculada a taxa de progressão de fibrose (TPF) através do quociente entre o escore de fibrose e o tempo de infecção. **Resultados:** foram incluídos 1041 pacientes, 61% do sexo masculino, média de idade de 61 ± 15 e média do clearance de creatinina de $\pm 36 \pm 18$ mL/min. O anti-HCV foi positivo em 41 pacientes (3,9%). Destes, 39 (95%) apresentaram viremia. Quando comparados ao grupo controle de portadores de DRC em tratamento conservador sem infecção viral, os portadores de infecção crônica pelo HCV apresentaram mais frequentemente história de hemotransfusão antes de 1992 (66,7% vs 10,3%; $P < 0,001$) e de cirurgias de grande porte (53,8% vs 17,1%; $P < 0,001$), maior proporção de casos com etiologia indeterminada da doença renal (43,6% vs 17,1%; $P = 0,001$) e níveis mais elevados de ALT (1,3 xLSN vs 0,4 xLSN; $P < 0,001$). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia da ALT em detectar infecção pelo HCV foram de 69%, 100%, 100%, 91% e 92%, respectivamente. O genótipo do HCV mais prevalente foi 1b. Na análise comparativa com o grupo em HD, observou-se que os portadores de DRC em tratamento conservador apresentavam idade mais avançada (57 ± 10 vs. 45 ± 12 ; $P < 0,001$) e uma maior proporção de pacientes apresentava níveis elevados de ALT (71.8% vs. 41.0%; $P = 0,001$) e AST (64.1% vs. 26.5%; $P < 0,001$). Na avaliação histológica, os portadores de DRC em tratamento conservador apresentavam atividade necro-inflamatória periportal mais intensa (66.7% vs. 47%; $P = 0,033$) e estadiamento mais avançado (71.8% vs. 16.2%; $P = 0,001$). Nos pacientes em que o tempo de infecção pôde ser estimado, observou-se que os pacientes na fase pré-dialítica apresentavam tempo de infecção mais prolongado [22 (14-49) anos vs. 6 (1-34) anos; $P < 0,001$] e não foi encontrada diferença na TPF entre os grupos ($P = 0,692$). **Conclusões:** portadores de DRC em tratamento conservador apresentaram elevada prevalência de infecção crônica pelo HCV e esta se relacionou a maior exposição parenteral. Níveis elevados de ALT foram bons marcadores dessa infecção. As cargas virais do HCV foram elevadas e o genótipo viral mais prevalente foi o 1b. Quando comparados aos pacientes em HD, portadores de DRC em tratamento conservador apresentaram aminotransferases mais elevadas e lesão histológica mais avançada. Entretanto como a TPF entre os grupos foi semelhante, essa maior gravidade histológica provavelmente reflete o maior tempo de infecção nesse grupo, não havendo evidências de que a hepatite C apresente evolução mais agressiva em portadores de DRC em tratamento conservador.

1. Introdução

1.1. Infecção pelo vírus da hepatite C

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) é considerada um importante problema de saúde pública. Estima-se que cerca de 3% da população mundial seja infectada pelo HCV (Lauer et al., 2001). No Brasil, estudos sugerem que a prevalência de infecção pelo HCV entre doadores de sangue seja de 1,2-1,7% (Fonseca, 1999).

O HCV, descoberto em 1989 (Choo et al., 1989), pertence à família *Flaviviridae* e é composto por cerca de 9600 nucleotídeos. Uma das principais características desse vírus é a alta taxa de mutação, principalmente na região hipervariável das proteínas do envelope. Essa grande heterogeneidade genética justifica o grande número de genótipos, subtipos e quasiespécies, o que dificulta o desenvolvimento de vacinas (Gonzalez-Peralta et al., 1995; Farci et al., 2000). Até o momento foram descritos seis genótipos do HCV, denominados de 1 a 6, e alguns subtipos (Simmonds et al., 1993). No Brasil, o genótipo 1 é o mais comum, seguido pelos genótipos 3 e 2, encontrando-se mais raramente os genótipos 4 e 5 (Campiotto et al., 2005).

A via parenteral é a principal forma de transmissão do HCV. Nas décadas de 70 e 80, a hepatite C foi a doença infecciosa mais frequentemente transmitida por hemotransfusão. Atualmente, com o emprego dos testes de triagem nos bancos de sangue, existe um risco residual de transmissão, estimado em 1 a cada 100.000 transfusões de hemoderivados (van der Poel, 1999). No Brasil, foi demonstrado que a incorporação do teste anti-HCV na rotina de triagem dos doadores de sangue, a partir de 1992, reduziu expressivamente a incidência de hepatite C pós-transfusional

(Coelho, 1998). Com esse melhor controle nos bancos de sangue, o uso de drogas intravenosas assumiu um importante papel na transmissão do HCV. Outra importante forma de transmissão é a contaminação no ambiente de hemodiálise (Izopet et al., 1999). Além disso, também são descritas a transmissão vertical, por contato sexual, tatuagens e acidentes com materiais pérfuro-cortantes contaminados (Ko et al., 1992; Crofts et al., 1997; Desenclos, 2000; Fischer et al., 2000; Pradat et al., 2000; Dal Molin et al., 2002).

O diagnóstico da infecção pelo HCV baseia-se em testes sorológicos e moleculares. O primeiro ensaio imunoenzimático para detecção do anti-HCV (ELISA-1), utilizava o antígeno c100-3. Posteriormente, a sensibilidade do método aumentou com a adição dos antígenos c22 e c33-c (ELISA-2). Atualmente, o ensaio de terceira geração (ELISA-3) apresenta uma excelente sensibilidade, uma vez que, além de adição de mais um antígeno no teste (NS5), houve uma melhora na capacidade de detecção do anticorpo direcionado ao antígeno c33-c (Barrera et al., 1995; Lee et al., 1995). A sensibilidade do ELISA-3 é de 95-98% (Gretch, 1997; Carithers et al., 2000). A detecção do anti-HCV por ELISA pode representar infecção ativa pelo HCV, infecção prévia ou, mais raramente, resultado falso-positivo do teste.

Ensaio do tipo *immunoblot* (RIBA) são considerados testes suplementares e, por apresentarem maior especificidade, são freqüentemente utilizados nos bancos de sangue para afastar a possibilidade de falso-positivo do anti-HCV por ELISA. Esse ensaio detecta anticorpos específicos contra o HCV utilizando antígenos virais adsorvidos em placas de nitrocelulose. Entretanto a reatividade do RIBA afasta apenas a possibilidade de falso-positivo do anti-HCV ELISA, não distinguindo entre uma infecção prévia ou infecção ativa pelo HCV. Dessa forma, há necessidade de determinação da viremia (presença do RNA viral em circulação) para caracterizar

infecção ativa.

Dentre as técnicas utilizadas para determinação qualitativa do RNA viral, a reação em cadeia da polimerase (PCR) é a mais utilizada no Brasil, sendo que a transcrição mediada por amplificação (TMA) também vem sendo mais recentemente empregada. A quantificação do RNA viral pode ser realizada por amplificação direta (TMA e PCR) ou por amplificação de sinal (b-DNA) e o genótipo do HCV pode ser determinado pelo seqüenciamento de algumas regiões do genoma viral ou por hibridização reversa (INNOLIPA) (Pawlotsky, 2003).

Após o diagnóstico de infecção crônica pelo HCV, é importante avaliar a intensidade da lesão histológica hepática, que é o critério que define indicação de tratamento (Dienstag, 1983; Yano et al., 1996; Marcellin et al., 2002). A biópsia hepática atualmente é indicada independentemente dos níveis séricos das aminotransferases. No passado, apenas pacientes com níveis séricos elevados de ALT eram submetidos à biópsia, porém já foi observado que até 25% dos portadores de infecção crônica pelo HCV com níveis de ALT persistentemente normais apresentam doença hepática significativa à avaliação histológica (Pradat et al., 2002; Hui et al., 2003).

Existem poucos estudos avaliando a história natural da hepatite C. A fase aguda da infecção pelo HCV é freqüentemente assintomática e cerca de 70-85% evoluem para formas crônicas de doença (Hoofnagle, 1997; Villano et al., 1999). Entre os pacientes com hepatite crônica, a taxa de progressão para cirrose é muito variável em diferentes estudos, conforme a população avaliada. Em um grupo de mulheres contaminadas pelo uso de imunoglobulina, apenas 2% evoluíram para cirrose em um período de seguimento de 17 anos (Kenny-Walsh, 1999). Da mesma forma, Seeff et al. descreveram doença hepática em apenas 11,8% dos recrutas

com infecção pelo HCV, após 45 anos de infecção (Seeff et al., 2000). Por outro lado, estudo envolvendo pacientes contaminados por transfusão de sangue, identificou cirrose em 51% dos casos (Tong et al., 1995). Existem vários fatores associados com maior progressão histológica, tais como idade mais avançada na infecção, o consumo excessivo de álcool, obesidade, infecção dupla com o vírus da hepatite B (HBV) e co-infecção com vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Poynard et al., 1997; Deuffic et al., 1999; Marcellin et al., 2002; Seeff, 2002; Poynard et al., 2003). O comportamento da hepatite C em outros grupos específicos de pacientes, tais como portadores de doença renal crônica também apresenta aspectos peculiares, muitos dos quais ainda não estão completamente conhecidos.

1.2. Hepatite C em portadores de doença renal crônica em hemodiálise

Os portadores de doença renal crônica (DRC) em hemodiálise são considerados pacientes de risco para infecção pelo HCV. A prevalência do anti-HCV entre portadores de DRC em hemodiálise é elevada, variando entre 3 a 68%, nas diferentes regiões geográficas (Fehr et al., 2004). No Brasil, segundo os dados do último censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, a prevalência do anti-HCV nas unidades de hemodiálise do país é de cerca de 10% (Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo janeiro/2006). A infecção pelo HCV exerce um impacto negativo entre os pacientes em hemodiálise, aumentando sua morbidade e mortalidade (Stehman-Breen et al., 1998; Nakayama et al., 2000; Espinosa et al., 2001).

No passado, a transfusão de sangue era a principal fonte de aquisição do HCV nesse grupo, em decorrência da anemia relacionada à doença de base e ao procedimento hemodialítico. Com o surgimento da eritropoetina recombinante humana e com a queda drástica do risco de transmissão do HCV por

hemoderivados, a transmissão no ambiente de hemodiálise assumiu maior importância (Okuda et al., 1995; Izopet et al., 2005). Cendoroglo Neto et al estão entre os pioneiros a documentar a importância da transmissão nosocomial do HCV no ambiente de hemodiálise (Cendoroglo Neto et al., 1995). Sampietro et al observaram que pacientes que eram submetidos ao procedimento dialítico no mesmo ambiente apresentavam uma maior homogeneidade nas seqüências genômicas do HCV (Sampietro et al., 1995). Estudos posteriores comprovaram a importância da transmissão nosocomial (Froio et al., 2003; Furusyo et al., 2004; Fabrizi et al., 2005; Hmaied et al., 2006), atualmente considerada a principal forma de aquisição do HCV entre pacientes submetidos à hemodiálise (de Lamballerie et al., 1996; Olmer et al., 1997; Le Pogam et al., 1998; Saxena et al., 2003; Furusyo et al., 2004; Sypsa et al., 2005).

Os mecanismos principais que têm sido propostos para explicar a transmissão do HCV no ambiente de hemodiálise são: o reuso dos dialisadores; a contaminação interna das máquinas de hemodiálise e a contaminação pelos próprios profissionais de saúde, que ocorreria pela falha nas medidas de Prevenção Padrão. Existe pouca evidência de que o reuso dos dialisadores possa ter um papel significativo na transmissão do HCV (Jadoul, 2000). Dos Santos et al não observaram diferença na incidência de infecção pelo HCV quando compararam unidades de HD que praticavam ou não o reuso dos dialisadores (dos Santos et al., 1996). Estudos prévios sugeriram que as máquinas e equipamentos de hemodiálise poderiam ser fonte de infecção para os pacientes em HD (Simjanovska et al., 2004). Furusyo et al detectaram HCV-RNA em amostras colhidas da entrada (*inlet*) e saída (*outlet*) do compartimento do dialisato (banho de diálise) no dialisador (Furusyo et al., 2001). Como o HCV é maior que o poro da membrana do dialisador (30-60 nm)

(He et al., 1987), teoricamente esse vírus não poderia ultrapassá-la, porém, a pressão durante o procedimento hemodialítico poderia causar pequenas fragmentações da membrana, permitindo assim que o HCV a ultrapasse. Entretanto, a efetividade dessa forma de transmissão do HCV parece ser muito baixa (Jadoul, 2000). Atualmente a falha na aderência às medidas de Precaução Padrão é reconhecida como a principal fonte de transmissão do HCV no ambiente de hemodiálise, sendo muitas vezes o próprio profissional de saúde responsável pela transmissão nosocomial (Jadoul et al., 1998; Arenas et al., 2001).

Os portadores de DRC em hemodiálise apresentam algumas peculiaridades em relação às características laboratoriais e histológicas da infecção crônica pelo HCV. Os níveis séricos de aminotransferases são mais baixos, quando comparados a pacientes sem alteração da função renal e dessa forma, essas enzimas não são bons marcadores de lesão hepatocelular nesse grupo (Bailey et al., 1970; Guh et al., 1995; Yasuda et al., 1995; Espinosa et al., 2000).

No passado, havia grande preocupação com a possibilidade de falso-negativos do anti-HCV, utilizando-se o ELISA de primeira e segunda geração (Bukh et al., 1993; Chan et al., 1993; Caramelo et al., 1996) , entretanto, com os ensaios de terceira geração, os falso-negativos do anti-HCV entre os pacientes submetidos à hemodiálise tornaram-se bastante incomuns (Courouce et al., 1995; Dalekos et al., 1998; Garcia et al., 2000).

Outro aspecto importante do diagnóstico da infecção crônica pelo HCV é que pode ser difícil caracterizar infecção ativa em decorrência da viremia intermitente do HCV, ou seja, falso-negativos na determinação do HCV-RNA. A viremia intermitente é relativamente freqüente nesse grupo, podendo ser responsável por até 33 a 67% de falso-negativos na determinação do RNA viral naqueles pacientes com anti-HCV

reagente (Dussol et al., 1996; Galan et al., 1998; Fabrizi et al., 2000) . Acredita-se que a heparina utilizada na hemodiálise seja um dos principais responsáveis por esse fenômeno por interferir na PCR, técnica amplamente utilizada para detecção do HCV-RNA (Beutler et al., 1990; Wang et al., 1992; Satsangi et al., 1994) . Além disso, alguns autores sugerem que, apesar do comprometimento imune inerente à doença de base, são observadas baixas cargas virais do HCV nesse grupo (Umlauft et al., 1997; Halfon et al., 1998; Angelico et al., 2000; Fabrizi et al., 2000; Furusyo et al., 2000; Fabrizi et al., 2003). Essas baixas cargas virais poderiam contribuir para a ocorrência da viremia intermitente, uma vez que em determinados momentos essas poderiam estar abaixo do limite de detecção do método. Entretanto, alguns estudos comparativos não observaram diferenças nas cargas virais do HCV entre os pacientes em HD e aqueles sem alteração da função renal (Sterling et al., 1999; Cotler et al., 2002) .

Alguns estudos que avaliaram as características histológicas hepáticas da infecção pelo HCV em pacientes em hemodiálise observaram um comportamento histológico indolente dessa infecção (Alfurayh et al., 1992; Caramelo et al., 1993). Embora existam poucos estudos empregando uma análise comparativa das características histológicas dessa infecção entre pacientes em hemodiálise e aqueles sem alteração da função renal, já foi reportada uma menor intensidade de lesão entre os primeiros (Rampino et al., 1999; Sterling et al., 1999; Cotler et al., 2002; Ferreira et al., 2002) .

Uma vez que a história natural da infecção pelo HCV, bem como as características dessa infecção parecem ser distintas das observadas entre os pacientes sem alteração da função renal, os portadores de DRC em hemodiálise

devem ser encarados como um grupo particular em relação a essa infecção, havendo necessidade de uma abordagem diferenciada desses pacientes.

1.3 Hepatite C em portadores de doença renal crônica em tratamento conservador

O aumento da prevalência mundial da DRC despertou um maior interesse na investigação dos pacientes em tratamento conservador. Atualmente sabe-se que as complicações relacionadas à doença renal precedem em anos o início da terapia renal substitutiva. Dessa forma, para melhorar o prognóstico do paciente em hemodiálise é preciso reconhecer e intervir em eventuais co-morbidades nos estágios iniciais da DRC e nos fatores relacionados à progressão da doença de forma mais precoce.

O impacto da infecção crônica pelo HCV, bem como as características relacionadas a essa infecção entre os pacientes na fase pré-dialítica são pouco conhecidos e não está estabelecido se os achados observados nos pacientes em hemodiálise podem ser extrapolados para esse grupo.

Ainda que os portadores de DRC em tratamento conservador não estejam expostos ao ambiente de hemodiálise, atualmente considerado principal responsável pela disseminação da infecção pelo HCV entre hemodialisados, estudos anteriores têm reportado uma elevada prevalência dessa infecção nesse grupo, variando de 2,8% a 20% (Mitwalli et al., 1992; Fabrizi et al., 1994; Garcia-Valdecasas et al., 1994; Kumar et al., 1994; Ilcol et al., 1997; Fabrizi et al., 2001; Lopez-Alcorocho et al., 2001; Espinosa et al., 2004; Bergman et al., 2005). Os fatores associados a essa maior prevalência precisam ser melhor caracterizados. Além disto, poucos estudos, até o momento, avaliaram os achados laboratoriais da hepatite crônica C entre

pacientes com DRC em tratamento conservador (Fabrizi et al., 1994; Fabrizi et al., 2001) e as características histológicas hepáticas dessa infecção são praticamente desconhecidas (Martin et al., 2000).

O interesse na avaliação das características relacionadas à infecção pelo HCV entre portadores de DRC em tratamento conservador cresceu com o advento do transplante renal preemptivo, situação em que os pacientes são submetidos ao transplante renal sem receberem previamente terapia renal substitutiva.

Dessa forma, há necessidade de melhor conhecimento das características da infecção crônica pelo HCV em portadores de DRC em tratamento conservador, para que uma abordagem mais adequada seja feita em relação ao diagnóstico e tratamento desta infecção nesses potenciais candidatos ao transplante renal.

2. Objetivos

- 1- Avaliar a prevalência e os fatores de risco da infecção pelo HCV nos portadores de DRC em tratamento conservador;
- 2- Avaliar as características bioquímicas, virológicas e histológicas da infecção pelo HCV nos portadores de DRC em tratamento conservador;
- 3- Comparar as características epidemiológicas, laboratoriais e histológicas entre os portadores de DRC em tratamento conservador e pacientes em hemodiálise com infecção pelo HCV.

3. Artigos

3.1. Artigo 1- High prevalence of chronic hepatitis

C among predialysis patients: clinical characteristics of infected patients

Artigo submetido à revista *Nephrology Dialysis and Transplantation*

Email de submissão do artigo 1

De: isabel.vandorpe@ugent.be [<mailto:isabel.vandorpe@ugent.be>]

Enviada: qui 19/10/2006 20:48

Para: Maria Lucia C. G. Ferraz

Assunto: RE: High prevalence of chronic hepatitis C among predialysis patients: clinical characteristics of infected patients

Dear Prof. Ferraz,

Thank you for submitting the above manuscript to NDT.

It will be considered for review by external reviewers and by the Editorial Board of our journal.

Your manuscript number is NDT-01533-2006. Please note this number down and make sure you mention it in all future correspondence.

In order to validate the email addresses of all co-authors, you will all receive an email confirming this manuscript ID.

As corresponding author you can keep track of your manuscript by logging on periodically to Nephrology Dialysis Transplantation Manuscript Central web site (<http://mc.manuscriptcentral.com/ndt>), where the status will be displayed in your Author Center.

Yours sincerely,

Prof. dr. N. Lameire
Editor-in-Chief, Nephrology Dialysis Transplantation
isabel.vandorpe@ugent.be

High prevalence of chronic hepatitis C among predialysis patients: clinical characteristics of infected patients

Lara B. Lemos¹, Renata M. Perez², Marcelo M. Lemos³, Sergio A. Draibe³, Ivonete S. Silva¹, Antonio Eduardo B. Silva¹, Maria Lucia G. Ferraz¹

1. Division of Gastroenterology, Federal University of São Paulo, Brazil; 2. Department of Internal Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil; 3. Division of Nephrology, Federal University of São Paulo, Brazil.

Running title: **Hepatitis C in predialysis patients**

Address for correspondence:

Maria Lucia Gomes Ferraz

Rua Machado Bittencourt 413, apto 81

04044-001

São Paulo - SP

Brazil

e-mail: Marialucia.Ferraz@fleury.com.br

Fax: 55-11- 5014-7468

Abstract

Background: The factors associated with hepatitis C virus (HCV) infection in predialysis patients and the characteristics of the infection in this group of patients need to be better investigated. The aim of this study was to evaluate the prevalence and clinical characteristics of chronic HCV infection in predialysis patients. *Methods:* Anti-HCV antibodies were determined in a large cohort of predialysis patients. Epidemiological and laboratorial characteristics of HCV infection were evaluated in HCV-infected predialysis patients and this group was matched to a control group consisting of predialysis patients without viral infection (1:3) and compared in terms of risk factors and ALT levels. *Results:* A total of 1041 patients (61% males), with a mean age of 61 ± 15 years and mean creatinine clearance of 36 ± 18 mL/min, were included. Forty-one (3.9%) patients were anti-HCV positive. Thirty-nine (95%) patients presented viremia. Predialysis patients with HCV showed more frequently a history of blood transfusion before 1992 (66.7% vs 10.3%; $P < 0.001$) and major surgeries (53.8% vs 17.1%; $P < 0.001$), higher proportion of undetermined etiology of kidney disease (43.6% vs 17.1%; $P = 0.001$), and higher ALT levels (1.3 vs 0.4 xULN; $P < 0.001$). The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and accuracy of ALT in detecting HCV infection were 69%, 100%, 100%, 91% and 92%, respectively. The most prevalent HCV genotype was 1b (48.7%). *Conclusion:* The prevalence of chronic HCV infection is high among predialysis patients and is related to increased parenteral exposure. These data suggest the need of HCV routine screening as part of the predialysis care. It should be also stressed that elevated ALT levels seem to be a good marker of this infection.

Key words: ALT, HCV, hepatitis C, predialysis patients, prevalence

Introduction

Patients with end-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis are considered to be at high risk for infection with hepatitis C virus (HCV). Recent studies have demonstrated that chronic HCV infection seems to have a negative impact on these patients, increasing morbidity and mortality [1]. The prevalence of anti-HCV is high among hemodialysis patients, ranging from 3 to 68% in different geographic regions [2]. Previous studies have suggested that the prevalence of chronic hepatitis C is also high among chronic kidney disease (CKD) patients on conservative therapy (predialysis patients), ranging from 2.8 to 20% [3-11].

The factors associated with the increased prevalence of HCV infection among predialysis patients need to be better established since these patients are not at risk of acquiring HCV in the hemodialysis environment, which currently represents the main risk factor for infection among ESRD patients [12-18]. Up to now, few studies have evaluated the factors related to the increased prevalence of HCV infection among predialysis patients. Some investigators have reported that a history of blood transfusion and of other types of parenteral exposure such as intravenous drugs abuse are important risk factors [4, 7, 11]. Even more scarce are data regarding the biochemical and virological characteristics of chronic HCV infection in predialysis patients [4, 8, 19].

The interest in evaluating clinical characteristics of chronic hepatitis C among predialysis patients has increased with the advent of preemptive renal transplantation, since a better understanding of the characteristics of this infection is useful to improve the diagnosis and management of these potential renal transplant candidates.

The objectives of the present study were to determine the prevalence and risk factors of HCV infection among predialysis patients and to evaluate the biochemical and virological characteristics of infected patients.

Subjects and methods

Patients

All predialysis patients under conservative treatment at the Chronic Kidney Disease (CKD) outpatient clinic of the Federal University of Sao Paulo in Brazil were prospectively evaluated between June 2004 and May 2005.

For the determination of the prevalence of HCV infection, all predialysis patients who had been submitted to the investigation of anti-HCV antibodies were included. For the evaluation of risk factors and serum alanine aminotransferase (ALT) levels, patients with chronic HCV infection (anti-HCV and HCV-RNA positive) were matched for gender, age and CKD stage with a control group of predialysis patients without viral hepatitis at a proportion of 1:3.

This study was approved by the local Ethical Advisory Committee and written informed consent was obtained from all patients.

Variables analyzed

The following data were obtained in all patients: gender, age, etiology of CKD, and presence of HBV or HIV co-infection. CKD was classified according to the criteria of the KDOQI Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease [20]. The glomerular filtration rate was calculated using the formula of Cockcroft and Gault [21].

Patients with reactive anti-HCV and detectable viremia based on the determination of HCV-RNA were submitted to the determination of

aminotransferases, HCV genotype and viral load. In the case of anti-HCV-positive patients in whom HCV-RNA was undetectable in two assessments, a recombinant immunoblot assay (RIBA) was performed to confirm anti-HCV positivity.

Laboratory tests

The liver enzymes alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and gamma-glutamyltransferase (GGT) were assayed by an automated kinetic method and were expressed as the following index: valor obtained / value of upper limit of normal (ULN).

The patients were tested for the presence of HBsAg and anti-HIV-1/2 using commercial kits (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA). Anti-HCV was determined with a third-generation enzyme immunoassay (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA). RIBA was performed using a third-generation assay (RIBA 3; Chiron Corporation, Emeryville, CA, USA).

Qualitative HCV-RNA analysis was performed by polymerase chain reaction (PCR) using the Amplicor[®] Hepatitis C Virus Test, version 2.0 (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ, USA), with a detection limit of 50 IU/mL. HCV genotyping was performed by amplification and cycle sequencing of the HCV 5'-untranslated region [22].

HCV-RNA was quantified by quantitative RT-PCR using the Amplicor HCV Monitor[®] Test, version 2.0 (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ, USA).

Comparison between predialysis patients with chronic HCV infection and the control group

Patients with chronic HCV infection were compared to the control group (proportion of 1:3) in terms of etiology of CKD, history of blood transfusion before 1992, intravenous drug abuse and history of major surgeries according to the criteria of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [23]. The information related to risk factors were obtained by interviewing the patients. Serum ALT levels were also compared between the two groups.

Statistical analysis

The SPSS program for Windows version 11.0 was used for statistical analysis. Categorical variables were compared by the Chi-square test and Fisher's exact test. The *t*-test and Mann-Whitney test were used for comparison of numerical variables. The level of significance was set at 0.05 ($\alpha = 5\%$).

Results

A total of 1153 patients were initially evaluated and 1041 submitted to anti-HCV determination were included. One-hundred and twelve patients were excluded from analysis since they not returned for anti-HCV determination. The general characteristics of the study population are summarized in Table 1. The mean creatinine clearance was 36 ± 18 mL/min.

The prevalence of anti-HCV was 3.9% (41 patients). Viremia was present in 39/41 (95%) patients. HCV-RNA was undetectable in two assessments in only two (5%) patients and RIBA was undetermined in both. The laboratory characteristics of the HCV-infected patients are shown in Table 2.

When compared to the control group, a larger proportion of patients with chronic HCV infection presented a history of blood transfusion before 1992 (66.7% vs 10.3%, $P < 0.001$) and of major surgeries (53.8% vs 17.1%, $P < 0.001$). In addition, 33 (84.6%) patients with hepatitis C were exposed to at least one of the three risk factors evaluated (blood transfusion before 1992, intravenous drug abuse or major surgery) compared to only 31 (26.5%) patients in the control group ($P < 0.001$). The etiology of CKD was undetermined in a larger proportion of predialysis patients with chronic HCV infection when compared to the control group (43.6% vs 17.1%, $P = 0.001$). Moreover, chronically HCV-infected patients presented significantly higher serum ALT levels (1.3 vs 0.4 xULN, $P < 0.001$) (Table 3).

The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and accuracy of ALT in detecting chronic HCV infection were 69%, 100%, 100%, 91% and 92%, respectively.

Discussion

In the present study, it was observed a high prevalence of anti-HCV among predialysis patients (3.9 %). A population study conducted in the same region reported an anti-HCV prevalence of 1.4%, however that study population had different demographic characteristics comparing to the present study population, which has a higher mean age [24]. Since a higher prevalence of anti-HCV is expected in older patients it is not possible to exclude a potential influence of age in the present study prevalence. On the other hand, when the patients were matched for gender, age and CKD stage with a control group of predialysis patients without viral hepatitis, the history of parenteral exposure was found to be more frequent among HCV-infected patients, suggesting an additional factor (parenteral exposure)

beyond the advanced age, determining this high prevalence. In 1992, Mitiwalli et al documented for the first time an elevated prevalence of HCV infection among predialysis patients [3]. Most subsequent studies reinforced this observation [4-11], except for Salako et al who observed a prevalence similar to that found in individuals with normal renal function [25]. The high prevalence of anti-HCV among predialysis patients may affect the prevalence among the hemodialysis setting, since these patients will start the renal replacement therapy as carriers of HCV.

In addition to the more frequent parenteral exposure, another explanation for the high prevalence of this infection might be an eventual causative role of HCV, leading to the development of underdiagnosed glomerular disease and consequent progression to CKD [5, 10]. In fact, although in the present study it was not observed a higher prevalence of chronic glomerulonephritis among these HCV-infected patients, the number of subjects with undetermined etiology of CKD was higher in this group.

ALT levels were found to be higher among HCV-infected patients, in agreement with Fabrizi et al [8]. The sensitivity and specificity of ALT in detecting HCV infection were high (69% and 100%, respectively), with an accuracy of 92%, suggesting that ALT is be a good marker of this infection among predialysis patients.

It was observed, with only one determination of HCV-RNA, that a high proportion of anti-HCV positive patients were viremic. The only two patients in whom HCV-RNA was undetectable in two assessments presented an undetermined RIBA, a finding suggesting a false-positive anti-HCV ELISA3 result. These results are consistent with a low probability of intermittent HCV viremia among predialysis patients. Intermittent viremia has been described for hemodialysis patients [26, 27]. Studies suggest that the low viral loads observed in the latter group [27-30] and the

heparin used during hemodialysis might be responsible for the intermittent detection viremia, since the heparin plays an inhibitory role in the PCR [26, 31-33].

With respect to HCV genotype, a discrete predominance of genotype 1b was observed as described for patients with chronic hepatitis C without impairment of renal function in the same region [22]. This finding differs from what is observed among hemodialysis patients in whom a predominance of subtype 1a has been reported [22]. The latter might be more easily transmitted from one patient to the other in the same hemodialysis environment. In addition, multiple exposures to HCV, which can occur in the hemodialysis unit, predispose to successive contaminations and favor the emergence of mixed infections with various viral subtypes. It has been demonstrated that in mixed infections involving subtype 1a this genotype tends to predominate and persist during the course of the disease [34]. Since predialysis patients are not exposed to the environmental risk and possible mixed infections it would be expected that the most prevalent viral subtype in this group is the same as that found among HCV-infected patients without renal disease, a fact observed in the present study. The only previous study evaluating virological aspects of HCV infection among predialysis patients reported a predominance of genotype 1 but the viral subtype was not described [19].

In conclusion, predialysis patients present a high prevalence of chronic HCV infection, possibly related to increased parenteral exposure. These data suggest the need of HCV routine screening as part of the predialysis care. It should be also stressed that elevated ALT levels seem to be a good marker of this infection. An elevated proportion of viremic patients was observed and there was a predominance of genotype 1b. These findings suggest that the characteristics of ESRD patients with hepatitis C cannot be extrapolated to predialysis patients which have peculiar

aspects. Further studies are necessary to compare the characteristics of HCV infection between these groups.

Table 1. General characteristics and prevalence of anti-HCV among the 1041 patients studied

General characteristics	Patients (%) (n = 1041)
Males	639 (61.4%)
Age (years) [#]	61 ± 15
Older than 65 years old	482 (46.3%)
Etiology of CKD	
Hypertension	282 (27.1%)
Diabetes mellitus	219 (21.1%)
Chronic glomerulonephritis	53 (5.1%)
Undetermined	272 (26.2%)
Others	215 (20.5%)
Stage of CKD	
I (CrCl ≥90 mL/min)	5 (0.5%)
II (CrCl 60 to 89 mL/min)	104 (10.0%)
III (CrCl 30-59 mL/min)	498 (47.8%)
IV (CrCl 15-29 mL/min)	356 (34.2%)
V (CrCl <15 mL/min)	78 (7.5%)
Anti-HIV 1 and 2 positive	7 (0.7%)
Anti-HCV positive	41(3.9%)

[#]value expressed as mean ± SD; CKD, chronic kidney disease; CrCl, creatinine clearance.

Table 2. Laboratory characteristics of the 39 patients with active HCV-infection

Parameter	Patients (n = 39)
ALT (xULN)*	1.3 (0.2-4.5)
AST (xULN)*	1.3 (0.3-4.9)
GGT (xULN)*	1.6 (0.4-15.9)
Cryoglobulin	1 (2, 6%)
HBsAg positive	0 (0%)
HCV genotype	
1a	16 (41.0%)
1b	19 (48.7%)
1a/1b	1 (2.6%)
2	1 (2.6%)
3a	2 (5.1%)
HCV viral load >800,000 IU/mL (n = 23)	13 (56.5%)

*value expressed as median (range)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltransferase; xULN, times the upper limit of normal.

Table 3. Comparison of clinical-epidemiological characteristics and serum ALT levels between predialysis patients with HCV-infection and the control group

Characteristics	HCV(+) (n = 39)	Control (n = 117)	P
Males	24 (61.5%)	72 (61.5%)	1.00
Age (years)	58 ± 10	57 ± 10	0.94
Stage of CKD			
II	2 (5.1%)	6 (5.1%)	
III	18 (46.2%)	54 (46.2%)	1.00
IV	13 (33.3%)	39 (33.3%)	
V	6 (15.4%)	18 (15.4%)	
Undetermined etiology of CKD	17 (43.6%)	20 (17.1%)	0.001
Blood transfusion before 1992	26 (66.7%)	12 (10.3%)	<0.001
Intravenous drug use	3 (7.7%)	2 (1.7%)	0.1
Major surgery	21 (53.8%)	20 (17.1%)	<0.001
ALT (xULN)**	1.3 (0.2-4.5)	0.4 (0.2-1.0)	<0.001

* value expressed as mean ± SD; **value expressed as median (range)
CKD, chronic kidney disease; ALT, alanine aminotransferase; xULN, times the upper limit of normal.

References

1. Stehman-Breen CO, Emerson S, Gretch D, Johnson RJ. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 629-34.
2. Fehr T, Ambuhl PM. Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 1049-53.
3. Mitwalli A, al-Mohaya S, al Wakeel J, el Gamal H, Rotimi V, al-Zeben A, et al. Hepatitis C in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol.* 1992; 12: 288-91.
4. Fabrizi F, Marcelli D, Bacchini G, Guarnori I, Erba G, Locatelli F. Antibodies to hepatitis C virus (HCV) in chronic renal failure (CRF) patients on conservative therapy: prevalence, risk factors and relationship to liver disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1994; 9: 780-4.
5. Garcia-Valdecasas J, Bernal C, Garcia F, Cerezo S, Umana WO, von Albertini B, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 5: 186-92.
6. Kumar H, Naqvi SA, Ahmed A, Hamid S. Hepatitis-C virus antibodies (anti HCV) in haemodialyzed vs non- dialyzed patients. *J Pak Med Assoc.* 1994; 44: 28-30.
7. Ilcol B, Ozener C, Avsar M, Ilcol Y, Lawrence R, Ozer A, et al. Hepatitis C infection in patients with chronic renal failure receiving conservative therapy [letter]. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 626.
8. 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.* 2001; 38: 1009-15.

9. Lopez-Alcorocho JM, Barril G, Ortiz-Movilla N, Traver JA, Bartolome J, Sanz P, et al. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, GB virus C/hepatitis G and TT viruses in predialysis and hemodialysis patients. *J Med Virol.* 2001; 63: 103-7.
10. Espinosa M, Martn-Malo A, Ojeda R, Santamara R, Soriano S, Aguera M, et al. Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 685-9.
11. Bergman S, Accortt N, Turner A, Glaze J. Hepatitis C infection is acquired pre-ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45: 684-9.
12. Cendoroglo Neto M, Manzano SI, Canziani ME, Silva AE, Cirenza LF, Sesso RdC, et al. Environmental transmission of hepatitis B and hepatitis C viruses within the hemodialysis unit. *Artif Organs.* 1995; 19: 251-5.
13. de Lamballerie X, Olmer M, Bouchouareb D, Zandotti C, De Micco P. Nosocomial transmission of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *J Med Virol.* 1996; 49: 296-302.
14. Olmer M, Bouchouareb D, Zandotti C, de Micco P, de Lamballerie X. Transmission of the hepatitis C virus in an hemodialysis unit: evidence for nosocomial infection. *Clin Nephrol.* 1997; 47: 263-70.
15. Le Pogam S, Le Chapois D, Christen R, Dubois F, Barin F, Goudeau A. Hepatitis C in a hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 3040-3.
16. Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS, Naguib M, Venkateshappa CK, Uzzaman W, et al. Impact of dedicated space, dialysis equipment, and nursing staff on the transmission of hepatitis C virus in a hemodialysis unit of the middle east. *Am J Infect Control.* 2003; 31: 26-33.

17. Furusyo N, Kubo N, Nakashima H, Kashiwagi K, Etoh Y, Hayashi J. Confirmation of nosocomial hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004; 25: 584-90.
18. Sypsa V, Psychogiou M, Katsoulidou A, Skoutelis G, Moutafis S, Hadjiconstantinou V, et al. Incidence and patterns of hepatitis C virus seroconversion in a cohort of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45: 334-43.
19. Martin P, Carter D, Fabrizi F, Dixit V, Conrad AJ, Artinian L, et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation.* 2000; 69: 1479-84.
20. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: S1-266.
21. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16: 31-41.
22. Perez RM, Ferraz ML, Figueiredo MS, Contado D, Koide S, Ferreira AP, et al. Unexpected distribution of hepatitis C virus genotypes in patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. *J Med Virol.* 2003; 69: 489-94.
23. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery---executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation.* 2002; 105: 1257-67.
24. Focaccia R, da Conceicao OJ, Sette H, Jr., Sabino E, Bassit L, Nitrini DR, et al. Estimated Prevalence of Viral Hepatitis in the General Population of the

Municipality of Sao Paulo, Measured by a Serologic Survey of a Stratified, Randomized and Residence-Based Population. *Braz J Infect Dis.* 1998; 2: 269-84.

25. Salako BL, Ayodele OE, Kadiri S, Arije A. Prevalence of hepatitis B and C viruses in pre-dialysis patients with chronic renal failure. *Afr J Med Med Sci.* 2002; 31: 311-4.

26. Galan F, Perez-Gracia MT, Lozano A, Benavides B, Fernandez-Ruiz E, Rodriguez-Iglesias MA. A 3-year follow-up of HCV-RNA viraemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 1211-4.

27. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Brezina M, Cole MJ, Vinson S, et al. Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 122-9.

28. Halfon P, Khiri H, Feryn JM, Sayada C, Chanas M, Ouzan D. Prospective virological follow-up of hepatitis C infection in a haemodialysis unit. *J Viral Hepat.* 1998; 5: 115-21.

29. Furusyo N, Hayashi J, Ariyama I, Sawayama Y, Etoh Y, Shigematsu M, et al. Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 490-6.

30. Fabrizi F, Bunnapradist S, Lunghi G, Martin P. Kinetics of hepatitis C virus load during hemodialysis: novel perspectives. *J Nephrol.* 2003; 16: 467-75.

31. Beutler E, Gelbart T, Kuhl W. Interference of heparin with the polymerase chain reaction. *Biotechniques.* 1990; 9: 166.

32. Satsangi J, Jewell DP, Welsh K, Bunce M, Bell JI. Effect of heparin on polymerase chain reaction. *Lancet.* 1994; 343: 1509-10.

33. Yokota M, Tatsumi N, Nathalang O, Yamada T, Tsuda I. Effects of heparin on polymerase chain reaction for blood white cells. *J Clin Lab Anal.* 1999; 13: 133-40.
34. Qian KP, Natov SN, Pereira BJ, Lau JY. Hepatitis C virus mixed genotype infection in patients on haemodialysis. *J Viral Hepat.* 2000; 7: 153-60.

**3.2. Artigo 2- Hepatitis C in chronic kidney disease:
predialysis patients present more severe histological liver injury than
hemodialysis patients?**

Artigo submetido à revista *American Journal of Kidney Diseases*

Email de submissão do artigo 2

De: AJKD Editorial Manager [mailto:deanna.gunderson@co.hennepin.mn.us]
Enviada: seg 13/11/2006 11:53
Para: Maria Lucia C. G. Ferraz
Assunto: Your AJKD PDF Has Been Received

Nov 13, 2006

Dear Dr. Ferraz:

This is an automated message to let you know that the PDF of your manuscript entitled "Hepatitis C in chronic kidney disease: predialysis patients present more severe histological liver injury than hemodialysis patients?" has been received at the AJKD Editorial Office.

Your submission will be processed in the order it was received. If the editorial staff notice any problems or omissions in your submission, they will contact you as soon as possible. If your submission is complete and suitable for evaluation by our Editorial Board, the staff will send you a further notification informing you of the manuscript number associated with your submission.

Thank you for your interest in AJKD.

Best regards,

AJKD Editorial Staff

Tel: +1-617-636-0599 (8:30 am - 5:00 pm EST)

Fax: +1-617-636-0598

Email: AJKD@tufts-nemc.org

Editorial Manager: <http://ajkd.editorialmanager.com>

Hepatitis C in chronic kidney disease: predialysis patients present more severe histological liver injury than hemodialysis patients?

Lara B. Lemos¹, Renata M. Perez², Marcelo M. Lemos³, Valéria P. Lanzoni⁴, Sergio A Draibe³, Ivonete S. Silva¹, Antonio Eduardo B. Silva¹, Maria Lucia G. Ferraz¹

1. Division of Gastroenterology, Federal University of São Paulo, Brazil; 2. Department of Internal Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil; 3. Division of Nephrology, Federal University of São Paulo, Brazil; 4. Department of Pathology, Federal University of São Paulo, Brazil.

Running title: **Liver histology in HCV-infected predialysis patients**

Address for correspondence:

Maria Lucia Gomes Ferraz

Rua Machado Bittencourt 413, apto 81

04044-001

São Paulo - SP

Brazil

e-mail: Marialucia.Ferraz@fleury.com.br

Fax: 55-11- 5014-7468

Abstract

Background: Laboratorial and histological characteristics of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in predialysis patients are poorly understood and it is not known whether the characteristics of HCV infection in hemodialysis patients can be extrapolated to predialysis patients. The aims of this study were to evaluate laboratorial and histological characteristics of chronic HCV infection in predialysis patients and to compare them with those observed in hemodialysis patients.

Methods: Thirty-nine predialysis patients were compared to HCV-infected hemodialysis patients (ratio of 1:3) in terms of epidemiological, laboratorial and histological characteristics. The fibrosis progression rate (FPR) was calculated as the ratio between fibrosis stage and duration of infection for both groups.

Results: In comparative analysis predialysis patients were older (57 ± 10 vs. 45 ± 12 years; $P<0.001$), presented higher proportion of elevated ALT (71.8% vs. 41.0%; $P=0.001$) and AST levels (64.1% vs. 26.5%; $P<0.001$), higher proportion of interface hepatitis (66.7% vs. 47%; $P=0.033$) and more advanced fibrosis stage (71.8% vs. 16.2%; $P=0.001$). Among patients for whom the duration of infection could be estimated, predialysis patients presented a longer duration of infection (22 vs. 6 years; $P<0.001$) and no difference in FPR was observed between groups ($P=0.692$).

Conclusion: Predialysis patients chronically infected with HCV present higher frequency of elevated aminotransferase levels and more severe histological injury than hemodialysis patients. However, since the FPR was similar in both groups this greater histological severity probably reflects a longer duration of infection in predialysis patients, with no evidence supporting that hepatitis C presents a more aggressive course in this group.

Key words: hepatitis C, predialysis patients, liver histology, fibrosis, hemodialysis

Introduction

The prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection among patients with end-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis is high, ranging from 3 to 68%¹, and this infection has been shown to reduce the survival of these patients²⁻⁴. Among patients with chronic kidney disease (CKD) under conservative treatment (predialysis patients), the prevalence of HCV infection ranges from 2.8 to 20%⁵⁻¹³. The impact of chronic hepatitis C on predialysis patients is unknown.

Patients with ESRD undergoing hemodialysis present some peculiarities in terms of laboratorial and histological characteristics of chronic HCV infection. Serum aminotransferase levels are lower than in patients with normal renal function and these enzymes therefore do not represent good markers of hepatocellular damage in these patients¹⁴⁻¹⁷. The presence of intermittent HCV viremia has also been reported, which is responsible for false-negative results in HCV-RNA assays in 33 to 67% of anti-HCV-reactive patients, a fact that impairs the characterization of active HCV infection in hemodialysis patients¹⁸⁻²⁰. It is believed that heparin used during hemodialysis is one of the main factors responsible for this phenomenon, which interferes with the polymerase chain reaction (PCR) used for the detection of viral RNA²¹⁻²⁴. In addition, although these patients are immunocompromised due to the underlying disease which may favor the intensification of viral replication, low HCV viral loads are observed^{20,25-27}.

Although few studies have investigated liver histology in hemodialysis patients chronically infected with HCV, a lower intensity of histological injury has been demonstrated in this group when compared to HCV-infected patients with normal renal function²⁸⁻³⁰.

It has not been established whether the characteristics of chronic HCV infection observed in patients with ESRD on hemodialysis can be extrapolated to predialysis patients, especially because hemodialysis patients are exposed to a series of different factors related to the dialytic procedure. Few studies have evaluated the laboratory findings of chronic hepatitis C among predialysis patients^{6,10} and data regarding liver histological characteristics of this infection are scarce³¹.

The aims of the present study were to evaluate the epidemiological, laboratorial and histological characteristics of chronic HCV infection in predialysis patients and to compare them with those observed in hemodialysis patients.

Methods

Study population

Patients with CKD under conservative treatment (predialysis patients) with chronic HCV infection (anti-HCV reactive and detectable HCV-RNA), followed up at the Chronic Kidney Disease outpatient clinic of the Federal University of São Paulo, Brazil between June 2004 and June 2005, were prospectively included in the study. The predialysis patients were compared at a proportion of 1:3 to ESRD patients with chronic HCV infection undergoing hemodialysis at different dialysis units in the country. Excluded criteria were patients with double HCV-HBV or HCV-HIV infection, patients presenting excessive alcohol consumption (> 40 g/day for men and > 20 g/day for women), and patients with a history of kidney transplantation.

The study was approved by the local Ethics Committee and a written informed consent was obtained from all patients.

Variables analyzed

The predialysis and hemodialysis patients were compared regarding gender, age, duration of HCV infection, and history of blood transfusion before 1992. Serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT) and ferritin, presence of anti-HBc and liver histology were also compared.

For predialysis patients, the duration of infection was calculated from the date of the first blood transfusion before 1992. For hemodialysis patients, it was estimated from the year of the beginning of hemodialysis. In the case of patients who had received blood transfusions before 1992, the year of transfusion was considered when it preceded the beginning of hemodialysis.

The stage of CKD was established according to the criteria of the KDOQI Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease³². The glomerular filtration rate was calculated using the formula of Cockcroft and Gault³³.

Laboratory methods

Serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT) levels were determined by an automated kinetic method and were expressed as an index: value obtained/value of upper limit of normal. Serum ferritin concentration was measured by an electrochemoluminometric assay.

The patients were tested for the presence of total anti-HBc using a commercial kit (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA). Anti-HCV was determined with a third-generation enzyme immunoassay that uses antigens from the core, NS3, NS4 and NS5 regions (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA).

Qualitative HCV-RNA was detected by PCR using the Amplicor[®] Hepatitis C Virus Test, version 2.0 (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ, USA), with a detection limit of 50 IU/mL.

Histology

A liver biopsy was indicated in all patients, irrespective of ALT levels. Liver tissue fragments were obtained by percutaneous biopsy with a Tru-cut[®] needle. The liver biopsy slides were stained with hematoxylin-eosin, Masson's trichrome, Prussian blue (Perls' stain), and silver for reticular fibers (Gomori's stain), and were analyzed by a single pathologist who was unaware of the clinical data.

Histology included the analysis of the grade of portal/periportal necroinflammatory activity (PPA) and the stage of fibrosis (F), which were assessed using a semiquantitative scoring system according to Ludwig³⁴. For comparative analysis, liver disease stages were classified according to the absence or presence of septal fibrosis (F 0-1 vs. F 2-4) and according to the intensity of portal/periportal necroinflammatory activity (PPA 0-1 vs. PPA 2-4).

The fibrosis progression rate (FPR) was calculated as the ratio between fibrosis stage and duration of HCV infection³⁵.

Statistical analysis

Categorical variables were analyzed statistically by the Chi-square test and Fisher's exact test. Numerical variables were compared between the two groups using the Student t-test and Mann-Whitney test. Statistical significance was considered when p value < 0.05 ($\alpha = 5\%$).

Results

Thirty-nine predialysis patients were compared to 117 ESRD patients on hemodialysis, both groups chronically infected with HCV. Among patients under conservative treatment, CKD was classified as stage II (CrCl 60-89 mL/min) in two (5.1%), as stage III (CrCl 30-59 mL/min) in 19 (48.7%), as stage IV (CrCl 15-29 mL/min) in 12 (30.8%), and as stage V (CrCl <15 mL/min) in six (15.4%). In the control group, the mean duration of hemodialysis was 6 ± 4 years.

Comparative analysis of the characteristics between the two groups is shown in Table 1. Predialysis patients were older (57 ± 10 vs. 45 ± 12 years; $P < 0.001$), and no difference in gender was observed between groups ($P = 0.848$). The proportion of cases with elevated ALT (71.8% vs. 41.0%; $P = 0.001$) and AST levels (64.1% vs. 26.5%; $P < 0.001$) was higher among predialysis patients. The median levels of these liver enzymes were also higher in the predialysis group [ALT: 1.3 (0.2-4.5) vs. 0.9 (0.1-3.4); $P = 0.005$; AST: 1.3 (0.3-4.9) vs. 0.7 (0.2-3.3); $P < 0.001$]. No difference in GGT levels was observed between groups [1.6 (0.4-15.9) vs. 1.6 (0.2-15); $P = 0.439$].

The prevalence of anti-HBc analyzed in 33 predialysis patients and in 57 hemodialysis patients was higher among the latter (15.2 vs. 47.4%; $P = 0.002$), as were serum ferritin levels, determined in 31 predialysis patients and in 60 hemodialysis patients [450 (44-1761) vs. 773 (12-4380); $P = 0.042$].

In terms of histological aspects, predialysis patients had more often interface hepatitis than hemodialysis patients (66.7% vs. 47%; $P = 0.033$). Comparison of the presence of septal fibrosis (F 2-4) between the two groups also showed a more advanced stage (71.8% vs. 16.2%; $P = 0.001$) among predialysis patients. In addition, the proportion of cases with cirrhosis was higher among predialysis patients (23, 1%

vs. 2,6%; $P < 0,001$). On the other hand, hepatic siderosis was more frequent among ESRD patients on hemodialysis (7.7% vs. 75.2%; $P < 0.001$).

Age at the time of infection and the FPR were compared between hemodialysis patients and predialysis patients whose duration of HCV infection was known (Table 2). Predialysis patients were older (57 ± 10 vs. 46 ± 12 years; $P < 0.001$) and presented a longer duration of infection [22 (14-49) vs. 6 (1-34) years; $P < 0.001$]. In addition, liver injury was more intense in predialysis patients. However, no difference in the FPR was observed between groups [0.097 (0.000-0.190) vs. 0.090 (0.000-1.333); $P = 0.692$]. Figure 1 shows the mean time of progression to cirrhosis in predialysis and hemodialysis patients estimated by the FPR obtained for the two groups.

Discussion

In the present study, CKD patients under conservative treatment presented epidemiological, laboratory and histological characteristics of HCV infection different from those of hemodialysis patients.

Predialysis patients were older, in contrast to the findings of Martin et al who compared HCV-infected hemodialysis patients and predialysis patients and observed no difference in age between groups³¹. The age difference observed in the present study probably reflects the older age of predialysis patients in our country. According to data of the Brazilian Society of Nephrology from 2005, the proportion of hemodialysis patients older than 65 years in the country was 25%, whereas 47% of predialysis patients were older than 65 years (*High prevalence of chronic hepatitis C among predialysis patients: clinical characteristics of infected patients-submitted*).

Although hemodialysis patients are more prone to receive blood transfusion as a result of anemia related to the underlying disease and to the dialytic procedure, a larger proportion of predialysis patients was submitted to blood transfusion before 1992. Since in the present study the mean time of dialysis was 6 ± 4 years, most patients were not undergoing hemodialysis during the period of higher risk of acquisition of post-transfusion hepatitis C. In addition, because of their older age predialysis patients presented a higher chance of exposure to blood transfusion during this period.

A smaller proportion of anti-HBc-reactive cases was observed among predialysis patients compared to hemodialysis patients. This fact can be explained by the greater environmental exposure of hemodialysis patients to HBV. Furthermore, predialysis patients presented lower serum ferritin levels and there was a smaller proportion of patients with hepatic siderosis, suggesting that this overload is more related to parenteral iron replacement in hemodialysis patients than to blood transfusion.

Serum aminotransferase levels were found to be higher among predialysis patients. It has been demonstrated that among subjects without viral hepatitis, aminotransferase levels are higher in those with normal renal function, intermediate in predialysis patients, and lower in patients submitted to hemodialysis¹⁰, suggesting that some factor present in patients with compromised renal function might contribute to the finding of lower serum aminotransferase levels in these patients. The present findings suggest that the same applies to patients with chronic HCV infection, with serum aminotransferase levels being higher in predialysis patients than in ESRD patients on hemodialysis. No difference in serum GGT levels was

observed between the two groups, an expected finding since there are no reports of lower GGT levels in patients with compromised renal function.

With respect to the histological characteristics, a larger proportion of predialysis patients presented more intense portal/periportal necroinflammatory activity and more advanced fibrosis. In addition, 9 (23, 1%) predialysis patients with hepatitis C had liver cirrhosis compared to only 3 (2,6%) patients undergoing hemodialysis ($P < 0,001$). The only other study comparing histological characteristics also reported more severe histological injury in predialysis patients compared to patients on hemodialysis³¹. This greater histological severity observed in the present study might be related to a more aggressive course of HCV infection in predialysis patients. However, this group was characterized by older age and a longer estimated duration of infection, which might explain the larger proportion of cases with more severe liver histology. To clarify this question, the FPR was calculated for predialysis patients with known duration of infection and compared to that of hemodialysis patients. The results showed that predialysis patients presented an FPR similar to that of hemodialysis patients. These data indicate that the presence of more advanced disease in predialysis patients is possibly related to a longer duration of infection and not to a more aggressive course of the HCV infection. There are no previous studies evaluating the FPR in predialysis patients.

In conclusion, predialysis patients are older; present a longer duration of HCV infection and higher serum aminotransferase levels than ESRD patients on hemodialysis with chronic HCV infection. The severity of histological liver damage is also greater among predialysis patients. However, since the FPR was similar in the two groups, there is no evidence indicating that hepatitis C presents a more aggressive course in predialysis patients.

Table 1 – Comparison of general characteristics between predialysis patients and patients with ESRD on hemodialysis.

Characteristics	Predialysis patients (n=39)	Hemodialysis patients (n=117)	P
Male gender	25 (64.1%)	73 (62.4 %)	0.848
Age (years)*	57 ± 10	45 ± 12	<0.001
Blood transfusion before 1992	27 (69.2%)	30 (25.6%)	<0.001
Anti-HBc positive (n=90)	5/33 (15.2%)	27/57 (47.4%)	0.002
Ferritin (n=91)**	450 (44-1761)	773 (12-4380)	0.042
Elevated ALT	28 (71.8%)	48 (41.0%)	0.001
Elevated AST	25 (64.1%)	31 (26.5%)	<0.001
Elevated GGT	28 (71.8%)	76 (69.7%)	0.808
Fibrosis stage 2-4	28 (71.8%)	19 (16.2%)	<0.001
Liver cirrhosis	9 (23,1%)	3 (2,6%)	<0.001
PPA 2-4 (interface hepatitis)	26 (66.7%)	55 (47%)	0.033
Hepatic siderosis	3 (7.7%)	88 (75.2%)	<0.001

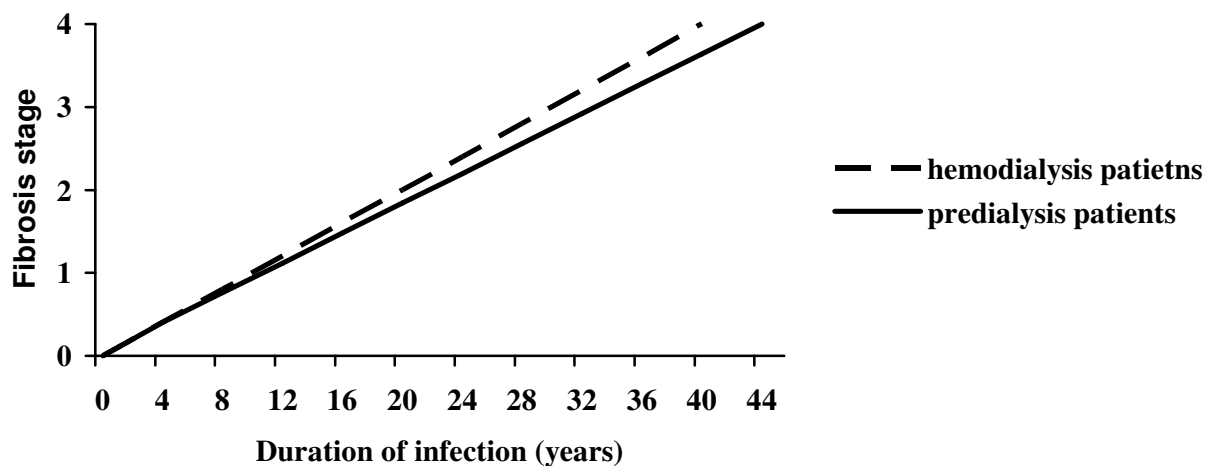
*Values expressed as mean ± standard deviation; ** values expressed as median and range. PPA, portal/periportal activity.

Table 2 – Comparison of age, duration of HCV infection, age at infection and liver fibrosis progression rate between predialysis patients and the control group.

Characteristics	Predialysis patients (n=26)	Hemodialysis patients (n=117)	P
Age* (years)	57 ± 10	46 ± 12	<0.001
Duration of infection (years)*	22 (14-49)	6 (1-34)	<0.001
Age at infection (years)	32 ± 15	38 ± 12	0.032
FPR**	0.097 (0.000-0.190)	0.090 (0.000-1.333)	0.692

*values expressed as mean ± SD; ** values expressed as median and range;
FPR, fibrosis progression rate.

Figure 1: Mean time of progression to cirrhosis in predialysis and hemodialysis patients.



References

1. Fehr T, Ambuhl PM: Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 19:1049-1053, 2004
2. Stehman-Breen CO, Emerson S, Gretch D, Johnson RJ: Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 32:629-634, 1998
3. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C: Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 11:1896-1902, 2000
4. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Aljama P: Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16:1669-1674, 2001
5. Mitwalli A, al-Mohaya S, al Wakeel J, et al.: Hepatitis C in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 12:288-291, 1992
6. Fabrizi F, Marcelli D, Bacchini G, Guarnori I, Erba G, Locatelli F: Antibodies to hepatitis C virus (HCV) in chronic renal failure (CRF) patients on conservative therapy: prevalence, risk factors and relationship to liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 9:780-784, 1994
7. Garcia-Valdecasas J, Bernal C, Garcia F, et al.: Epidemiology of hepatitis C virus infection in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 5:186-192, 1994
8. Kumar H, Naqvi SA, Ahmed A, Hamid S: Hepatitis-C virus antibodies (anti HCV) in haemodialyzed vs non- dialyzed patients. *J Pak Med Assoc* 44:28-30, 1994

9. Ilcol B, Ozener C, Avsar M, et al.: Hepatitis C infection in patients with chronic renal failure receiving conservative therapy [letter]. *Nephrol Dial Transplant* 12:626, 1997
10. Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S, et al.: Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 38:1009-1015, 2001
11. Lopez-Alcorocho JM, Barril G, Ortiz-Movilla N, et al.: Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, GB virus C/hepatitis G and TT viruses in predialysis and hemodialysis patients. *J Med Virol* 63:103-107, 2001
12. Espinosa M, Martn-Malo A, Ojeda R, et al.: Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 43:685-689, 2004
13. Bergman S, Accortt N, Turner A, Glaze J: Hepatitis C infection is acquired pre-ESRD. *Am J Kidney Dis* 45:684-689, 2005
14. Bailey GL, Katz AI, Hampers CL, Merrill JP: Alterations in serum enzymes in chronic renal failure. *Jama* 213:2263-2265, 1970
15. Guh JY, Lai YH, Yang CY, et al.: Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 69:459-465, 1995
16. Yasuda K, Okuda K, Endo N, et al.: Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 109:1295-1300, 1995
17. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Soriano S, Aljama P: High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol* 54:151-156, 2000

18. Dussol B, de Lamballerie X, Brunet P, et al.: Is hepatitis C virus-RNA detection by nested polymerase chain reaction clinically relevant in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 45:257-260, 1996
19. Galan F, Perez-Gracia MT, Lozano A, Benavides B, Fernandez-Ruiz E, Rodriguez-Iglesias MA: A 3-year follow-up of HCV-RNA viraemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13:1211-1214, 1998
20. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al.: Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 35:122-129, 2000
21. Beutler E, Gelbart T, Kuhl W: Interference of heparin with the polymerase chain reaction. *Biotechniques* 9:166, 1990
22. Yokota M, Tatsumi N, Nathalang O, Yamada T, Tsuda I: Effects of heparin on polymerase chain reaction for blood white cells. *J Clin Lab Anal* 13:133-140, 1999
23. Wang T, Wang TH, Shen JC, Lin SM, Chen DS: Effects of anticoagulants and storage of blood samples on efficacy of the polymerase chain reaction assay for hepatitis C virus. *J Chem Microbiol* 30:750-753, 1992
24. Satsangi J, Jewell DP, Welsh K, Bunce M, Bell JI: Effect of heparin on polymerase chain reaction. *Lancet* 343:1509-1510, 1994
25. Halfon P, Khiri H, Feryn JM, Sayada C, Chanas M, Ouzan D: Prospective virological follow-up of hepatitis C infection in a haemodialysis unit. *J Viral Hepat* 5:115-121, 1998
26. Furusyo N, Hayashi J, Ariyama I, et al.: Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 95:490-496, 2000
27. Fabrizi F, Bunnapradist S, Lunghi G, Martin P: Kinetics of hepatitis C virus load during hemodialysis: novel perspectives. *J Nephrol* 16:467-475, 2003

28. Rampino T, Arbustini E, Gregorini M, et al.: Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus: role of hepatocyte growth factor. *Kidney Int* 56:2286-2291, 1999
29. Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA, et al.: Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 94:3576-3582, 1999
30. Cotler SJ, Diaz G, Gundlapalli S, et al.: Characteristics of hepatitis C in renal transplant candidates. *J Clin Gastroenterol* 35:191-195, 2002
31. Martin P, Carter D, Fabrizi F, et al.: Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation* 69:1479-1484, 2000
32. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-266, 2002
33. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976
34. Ludwig J: The nomenclature of chronic active hepatitis: an obituary. *Gastroenterology* 105:274-278, 1993
35. Poynard T, Bedossa P, Opolon P: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 349:825-832, 1997

4. Discussão

As características relacionadas à infecção crônica pelo HCV entre os portadores de DRC em tratamento conservador são pouco conhecidas, uma vez que são raros os estudos avaliando o comportamento do HCV neste grupo de pacientes (Fabrizi et al., 1994; Martin et al., 2000; Fabrizi et al., 2001). Até o momento não existem evidências de que as particularidades dessa infecção, observadas nos pacientes em terapia renal substitutiva, possam ser extrapoladas para os portadores de DRC na fase pré-dialítica.

Os objetivos deste estudo foram determinar a prevalência e os fatores de risco da infecção pelo HCV em portadores de DRC em tratamento conservador, avaliar as características laboratoriais e histológicas da infecção crônica pelo HCV nesses pacientes e compará-las com as observadas nos pacientes submetidos à hemodiálise.

No primeiro estudo (***Elevated prevalence of chronic hepatitis C among predialysis patients: clinical characteristics of infected patients***) foi observada uma elevada prevalência de anti-HCV entre portadores de DRC em tratamento conservador de (3,9%). Um estudo populacional conduzido na mesma região encontrou uma prevalência do anti-HCV de 1,4%; entretanto, essa prevalência é global, não se referindo especificamente a indivíduos comparáveis, em relação às características demográficas, com o nosso grupo de pacientes (Focaccia et al., 1998). É esperada uma maior prevalência de infecção pelo HCV em faixas etárias mais avançadas e, de fato, não podemos descartar que exista uma influência da idade nessa prevalência observada, uma vez que os pacientes com DRC estudados apresentavam média de idade elevada, de 61 ± 15 anos. Por outro lado, ao compará-los com portadores de DRC em tratamento conservador sem infecção viral,

pareados por sexo, idade e estágio de DRC, a história de exposição parenteral se associou fortemente à presença de infecção pelo HCV, o que sugere que não foi apenas a idade mais avançada que determinou essa maior prevalência. A maioria dos estudos prévios também observou uma alta prevalência dessa infecção entre os pacientes com DRC na fase pré-dialítica (Mitwalli et al., 1992; Garcia-Valdecasas et al., 1994; Kumar et al., 1994; Fabrizi et al., 1994; Ilcol et al., 1997; Fabrizi et al., 2001; Lopez-Alcorocho et al., 2001; Espinosa et al., 2004; Bergman et al., 2005). Apenas um estudo não observou diferença na prevalência da infecção pelo HCV entre portadores de DRC em tratamento conservador quando comparados a indivíduos sem alteração da função renal (Salako et al., 2002) . Entretanto, a maioria desses estudos utilizou apenas testes sorológicos na avaliação diagnóstica da infecção pelo HCV (Mitwalli et al., 1992; Garcia-Valdecasas et al., 1994; Fabrizi et al., 1994; Kumar et al., 1994; Fabrizi et al., 2001; Bergman et al., 2005), havendo poucos estudos nos quais a viremia foi determinada (Ilcol et al., 1997; Martin et al., 2000; Lopez-Alcorocho et al., 2001; Espinosa et al., 2004).

Uma vez que os portadores de DRC em tratamento conservador não são expostos ao risco de aquisição do HCV inerente ao procedimento dialítico, outros fatores deveriam estar envolvidos para explicar a maior taxa de infecção viral nesse grupo. No presente estudo, observou-se que história de hemotransfusão antes de 1992 e de cirurgias de grande porte foram mais frequentes entre os portadores de infecção pelo HCV. Já foi relatada, por Fabrizi et al, uma associação entre história de hemotransfusão e infecção pelo HCV entre portadores de DRC em tratamento conservador (Fabrizi et al., 1994). Outros autores também observaram associação

entre fator de risco parenteral e hepatite C nesse grupo de pacientes (Mitwalli et al., 1992; Ilcol et al., 1997; Bergman et al., 2005).

É importante ressaltar que essa elevada prevalência do anti-HCV entre pacientes em tratamento conservador pode repercutir na prevalência encontrada nos pacientes em hemodiálise, visto que esses pacientes já iniciariam o procedimento dialítico como portadores do HCV.

Na análise comparativa dos níveis séricos da ALT entre portadores de DRC em tratamento conservador com e sem infecção pelo HCV, observou-se que a ALT se mostrou mais elevada entre os portadores da infecção. A sensibilidade e especificidade da ALT para detecção de infecção pelo HCV foram elevadas (69% e 100%, respectivamente), com acurácia de 92%. Esses achados sugerem que esta enzima seja um bom marcador da infecção pelo HCV nesses pacientes.

No presente estudo, a grande maioria dos portadores de DRC em tratamento conservador apresentou viremia detectável. Em dois pacientes o anti-HCV foi reagente e o HCV-RNA foi indetectável em duas determinações; em ambos o RIBA foi indeterminado, reforçando ainda mais a baixa probabilidade de infecção ativa pelo HCV. A viremia intermitente vem sendo relatada freqüentemente entre os portadores de DRC submetidos à hemodiálise e é atribuída a diversos fatores, tais como interferência da heparina na PCR e baixas cargas virais do HCV (Halfon et al., 1998; Yokota et al., 1999; Fabrizi et al., 2000; Furusyo et al., 2000). Os portadores de DRC em tratamento conservador não são expostos a tais fatores, de forma que a viremia intermitente não é esperada nesse grupo.

Outro aspecto interessante é que 57% dos portadores de DRC em tratamento conservador apresentaram elevadas cargas virais, ou seja, superiores a 800.000 UI/mL. A maioria dos autores sugere que pacientes em HD apresentam baixas

cargas virais, embora alguns estudos não tenham demonstrado esta diferença (Sterling et al., 1999; Cotler et al., 2002). O clareamento das partículas virais que ocorre durante o procedimento hemodialítico seria o principal responsável pelas baixas cargas virais encontradas nesse último grupo (Halfon et al., 1998; Fabrizi et al., 2000; Furusyo et al., 2000; Fabrizi et al., 2003).

Em relação ao genótipo do HCV, houve um discreto predomínio do genótipo 1b, como é descrito entre portadores de hepatite crônica C sem comprometimento da função renal, na mesma região. Este achado é diferente do observado por Perez et al. que encontraram um predomínio do subtipo 1a entre pacientes em hemodiálise nessa região (Perez et al., 2003). Múltiplas exposições ao HCV, que podem ocorrer no ambiente de hemodiálise, predispõem a sucessivas contaminações que podem favorecer a emergência de infecções mistas, com vários subtipos virais. Já foi demonstrado que quando infecções mistas envolvem o subtipo 1a, este tende a prevalecer e persistir como único subtipo no curso da doença (Qian et al., 2000). Uma vez que os portadores de DRC em tratamento conservador não estão expostos ao risco ambiental e conseqüentemente a possíveis infecções mistas, seria esperado que o subtipo viral mais prevalente neste grupo fosse o mesmo encontrado entre portadores de infecção pelo HCV sem doença renal, fato esse confirmado no presente estudo. No único estudo anterior que avaliou aspectos virológicos da infecção pelo HCV entre portadores de DRC em tratamento conservador, houve um predomínio do genótipo 1, mas não foi avaliado o subtipo do genótipo viral (Martin et al., 2000).

O segundo estudo (***Hepatitis C in chronic kidney disease: predialysis patients present more severe histological liver injury than hemodialysis patients?***) descreveu as características histológicas da infecção pelo HCV entre

portadores de DRC em tratamento conservador e comparou achados epidemiológicos, laboratoriais e histológicos com um grupo controle de pacientes em hemodiálise.

Na análise comparativa da idade, observou-se que os portadores de DRC em tratamento conservador apresentavam idade mais avançada. Martin et al. não encontraram diferença de idade entre portadores de DRC em tratamento conservador e aqueles em hemodiálise; entretanto, o reduzido número de pacientes desse estudo pode ter limitado essa análise (Martin et al., 2000). No presente estudo, a diferença de faixa etária provavelmente reflete o perfil dessas populações, uma vez que parece existir uma maior proporção de pacientes com idade mais avançada entre os portadores de DRC em tratamento conservador. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia em 2005, a proporção de pacientes em hemodiálise no Brasil com mais de 65 anos era de 25% (Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo janeiro/2006). Entre os pacientes na fase pré-dialítica, entretanto, observou-se no primeiro artigo (*Elevated prevalence of chronic hepatitis C among predialysis patients: clinical characteristics of infected patients*) que 47% dos portadores de DRC em tratamento conservador, acompanhados no setor de Uremia da UNIFESP, apresentavam idade superior a 65 anos.

Embora os pacientes em hemodiálise estejam mais susceptíveis a receber hemotransfusão em decorrência da anemia relacionada à doença de base e ao procedimento dialítico, uma maior proporção de pacientes com DRC na fase pré-dialítica foi submetida à hemotransfusão antes de 1992. Como nesse estudo a média do tempo em hemodiálise do grupo controle foi de 6 ± 4 anos, a maioria dos pacientes não estava em hemodiálise no período de maior risco para aquisição de hepatite C pós-transfusional. Além disso, por apresentarem idade mais avançada,

era esperado que os portadores de DRC em tratamento conservador tivessem maior chance de exposição à hemotransfusão nesse período.

Na análise comparativa dos níveis séricos das aminotransferases entre os pacientes em hemodiálise e aqueles na fase pré-dialítica (DRC em tratamento conservador), observou-se que tais níveis foram mais elevados no último grupo. Já foi demonstrado que, nos indivíduos sem hepatite viral, os níveis de aminotransferases são mais elevados naqueles com função renal normal, intermediários em portadores de DRC em tratamento conservador e mais baixos em pacientes submetidos à hemodiálise (Fabrizi et al., 2001), sugerindo-se que algum fator presente em pacientes com função renal comprometida possa contribuir para o achado de níveis séricos mais baixos das aminotransferases. Os resultados do presente estudo demonstram que, também nos portadores de infecção crônica pelo HCV, os níveis séricos das aminotransferases são mais elevados entre os portadores de DRC em tratamento conservador do que nos pacientes em hemodiálise. O único estudo que comparou os níveis séricos de ALT e AST entre portadores de DRC em hemodiálise e na fase pré-dialítica, ambos com infecção pelo HCV, observou que os níveis séricos de AST eram mais elevados na fase pré-dialítica, mas não houve diferença nos níveis de ALT. Novamente, o reduzido número de pacientes deste estudo pode ter comprometido esta análise (Martin et al., 2000).

Não houve diferença quanto aos níveis séricos de GGT em ambos os grupos, o que era esperado, uma vez que não há relatos de níveis mais baixos de GGT entre pacientes com comprometimento da função renal.

Quanto às características histológicas, observou-se que uma maior proporção de portadores de DRC em tratamento conservador apresentava fibrose mais

avançada e atividade necro-inflamatória peri-portal mais intensa. O único estudo comparativo anterior, também observou lesão histológica mais grave entre portadores de DRC em tratamento conservador, quando comparados a pacientes em hemodiálise (Martin et al., 2000).

A maior gravidade histológica, observada no presente estudo, poderia se relacionar a uma evolução mais agressiva da infecção pelo HCV em portadores de DRC em tratamento conservador. Entretanto, este grupo apresentava idade mais avançada e maior tempo estimado de infecção, o que poderia justificar a maior proporção de casos com padrão histológico hepático mais grave. Para esclarecer esta questão, foi calculada a taxa de progressão de fibrose (TPF) entre portadores de DRC em tratamento conservador com tempo de infecção conhecido e comparada com a TPF dos pacientes em hemodiálise. Nesta análise, observou-se que os portadores de DRC em tratamento conservador apresentavam uma TPF semelhante à observada nos pacientes em hemodiálise. Não existem estudos prévios avaliando a TPF em portadores de doença renal crônica em tratamento conservador. Esses dados indicam que a presença de doença mais avançada nesse grupo de pacientes possivelmente está relacionada ao maior tempo de infecção, não havendo evidências de que a hepatite C apresente um curso mais agressivo entre portadores de DRC em tratamento conservador.

5. Conclusões

1- Portadores de DRC em tratamento conservador apresentam uma elevada prevalência de infecção crônica pelo HCV, possivelmente relacionada à maior exposição parenteral. Esse dado reforça a necessidade de rastreamento sorológico para infecção pelo HCV nesse grupo;

2- A ALT parece ser um bom marcador da infecção pelo HCV nos portadores de DRC em tratamento conservador;

3- A maior parte dos portadores de DRC em tratamento conservador com anti-HCV reagente é virêmica, há predomínio do genótipo 1b e as cargas virais do HCV são elevadas em uma significativa proporção de pacientes;

4- Quando comparados aos pacientes em hemodiálise, observou-se que os portadores de DRC em tratamento conservador com infecção pelo HCV apresentam níveis de aminotransferases mais elevados e maior gravidade de lesão histológica, porém a taxa de progressão de fibrose entre os grupos foi semelhante, não havendo evidências de que a hepatite C apresente um curso mais agressivo entre portadores de DRC em tratamento conservador;

5- Tais achados sugerem que os portadores de DRC em tratamento conservador representam um grupo com características peculiares e, dessa forma, os achados relacionados à infecção pelo HCV observados nos pacientes em hemodiálise não devem ser extrapolados para esse grupo particular de pacientes.

6. ANEXOS

Anexo 1 - Dados referentes aos portadores de DRC em tratamento conservador com anti-HCV (+)

N	S	Etiol	ID	DIV	Ht	Cir	CICr	eDRC	ALT	AST	GGT	Cri	HBs	RNA	RNA2	CV	Gn	Sgn
1	F	DM	46	0	0	1	10	5	0,3	0,5	1,3	N	N	N	N	,	,	,
2	M	I	73	0	0	0	24	4	1,3	1,3	7,2	N	N	P	,	,	1	a
3	F	I	64	0	1	1	52	3	1,4	1,4	2,0	N	N	P	,	,	1	a/b
4	M	I	69	0	1	0	11	5	0,5	0,3	1,5	N	N	P	,	340000	1	a
5	F	I	66	0	1	1	12	5	0,6	0,6	1,2	N	N	P	,	678900	1	a
6	F	I	65	0	1	1	25	4	1,2	3,0	1,2	N	N	P	,	>850000	1	a
7	M	HAS	74	0	1	0	20	4	1,1	1,2	3,3	N	N	P	,	>850000	1	b
8	F	DM	60	0	0	0	46	3	1,4	0,9	1,6	N	N	P	,	,	1	b
9	M	DM	62	0	0	1	19	4	1,2	1,0	0,8	N	N	P	,	518115	1	a
10	M	I	55	0	1	1	12	5	0,8	0,7	1,4	N	N	P	,	109890	1	b
11	M	DM	56	0	1	1	57	3	2,5	2,3	3,0	N	N	P	,	,	1	b
12	M	I	55	0	1	1	50	3	1,3	1,1	1,6	N	N	P	,	>850000	1	a
13	M	DM	65	0	1	1	54	3	1,0	0,7	4,0	N	N	P	,	>850000	1	b
14	M	HAS	53	0	1	1	21	4	0,9	0,8	2,2	N	N	P	,	>850000	1	a
15	M	O	54	0	0	0	37	3	2,5	1,8	3,5	N	N	P	,	,	1	b
16	M	DM	51	0	1	0	16	4	1,3	1,3	1,3	N	N	P	,	739000	1	b
17	M	GNC	37	1	0	0	67	2	0,4	0,6	1,0	N	N	P	,	,	3	a
18	M	HAS	67	0	1	1	29	4	0,9	0,9	15,9	N	N	P	,	810824	1	a
19	F	I	57	0	1	1	33	3	0,9	0,9	1,5	N	N	P	,	,	2	,
20	M	HAS	53	0	1	0	30	3	1,3	1,3	2,6	N	N	P	,	814746	1	a
21	M	I	69	0	1	1	46	3	0,7	1,1	0,5	N	N	P	,	830000	1	a
22	M	I	72	0	0	1	36	3	4,5	4,6	4,3	P	N	P	,	,	1	b
23	M	I	60	1	0	0	41	3	1,9	3,6	3,0	N	N	P	,	2823	3	a
24	M	DM	48	0	0	0	67	2	1,2	1,3	0,4	N	N	P	,	>850000	1	b
25	M	HAS	47	0	0	0	58	3	1,4	1,3	11,3	N	N	P	,	>850000	1	b
26	M	DM	57	0	1	0	25	4	1,3	1,5	4,5	N	N	P	,	,	1	b
27	M	I	73	0	1	1	33	3	1,3	1,6	0,9	N	N	P	,	,	1	b
28	M	GNC	38	0	0	0	10	5	1,8	1,5	4,6	N	N	P	,	>850000	1	a
29	F	I	47	0	1	1	20	4	1,7	2,0	1,6	N	N	P	,	,	1	a
30	F	HAS	35	0	1	0	23	4	0,9	0,7	1,0	N	N	P	,	,	1	a
31	F	NL	53	0	1	1	13	5	1,1	0,9	1,0	N	N	P	,	204111	1	b
32	M	HAS	55	0	1	0	48	3	1,5	1,3	3,3	N	N	P	,	>850000	1	b
33	F	I	49	0	1	1	46	3	1,4	1,4	0,8	N	N	P	,	500000	1	b
34	F	I	73	0	0	1	31	3	1,5	0,6	3,5	N	N	P	,	22330	1	a
35	F	DM	60	0	1	1	24	4	1,8	2,7	0,6	N	N	P	,	,	1	b
36	M	I	56	0	1	0	10	5	0,2	0,3	0,9	N	N	P	,	629000	1	b
37	F	HAS	57	1	0	0	43	3	1,8	1,3	4,1	N	N	P	,	,	1	a
38	F	DM	76	0	0	1	18	4	0,6	0,4	0,7	N	N	P	,	,	1	b
39	F	NL	45	0	1	1	26	4	4,5	4,9	6,7	N	N	P	,	,	1	a
40	F	I	40	0	1	0	40	3	1,4	1,3	1,0	N	N	P	,	>850000	1	b
41	M	HAS	66	0	0	1	31	3	1,1	0,9	2,7	N	N	N	N	,	,	,

N= número do paciente; S=sexo; Etiol= etiologia da doença renal crônica; ID=idade; DIV=drogas intravenosas; Ht= hemotransfusão; Cir=cirurgias de grande porte; CICr=clearance de creatinina; eDRC= estágio de doença renal crônica; ALT= alanina aminotransferase (xLSN); AST= aspartato aminotransferase (xLSN); GGT= gama-glutamilttransferase (xLSN); Cri=crioglobulina; HBs= HBs-Ag; RNA=HCV-RNA; CV= carga viral do HCV; Gn= genótipo do HCV; Sgn= subtipo do genótipo do HCV, 0= não; 1= sim; F= feminino; M=masculino; N=negativo; P=positivo; I= indeterminada, DM= diabetes mellitus, HAS= hipertensão arterial sistêmica; GNC= glomerulonefrite crônica; NL= nefrolitíase; O= outros.

Anexo 2 - Dados referentes aos portadores de DRC em tratamento conservador sem infecção viral que foram pareados por sexo, idade e estágio de doença renal com os portadores de infecção ativa pelo HCV (anexo 1), relação 1:3

N	Npar	S	Eiol	ID	DIV	Ht	Cir	CICr	eDRC	ALT
1	16	M	HAS	53	N	N	S	20	4	0,6
2	26	M	HAS	55	N	N	N	25	4	1,0
3	34	F	I	76	N	N	N	34	3	0,5
4	34	F	I	76	N	N	N	55	3	0,5
5	16	M	HAS	50	S	N	N	19	4	0,4
6	18	M	HAS	68	N	N	N	26	4	0,4
7	19	F	DM	53	N	N	S	43	3	0,7
8	10	M	DM	59	N	N	S	14	5	0,4
9	13	M	HAS	66	N	N	S	53	3	1,0
10	3	F	DM	61	N	N	N	30	3	0,5
11	19	F	DM	53	N	N	N	32	3	0,6
12	34	F	HAS	78	N	S	N	36	3	0,6
13	38	F	O	75	N	S	N	24	4	0,5
14	38	F	O	75	N	N	N	28	4	0,5
15	25	M	DRP	45	N	N	N	41	3	0,5
16	9	M	HAS	61	N	N	N	27	4	0,5
17	17	M	DRP	38	N	S	N	72	2	0,4
18	28	M	GNC	37	N	N	N	15	5	0,3
19	26	M	I	58	N	N	N	28	4	1,0
20	7	M	DM	71	N	N	N	20	4	0,5
21	2	M	HAS	76	N	N	N	26	4	0,5
22	15	M	DM	58	N	N	N	46	3	0,4
23	13	M	HAS	62	N	N	N	37	3	0,3
24	11	M	DM	60	N	N	N	34	3	0,8
25	19	F	HAS	53	N	N	N	38	3	0,5
26	24	M	DM	50	N	N	N	83	2	0,6
27	6	F	O	69	N	N	N	26	4	0,4
28	11	M	HAS	53	N	N	N	51	3	0,3
29	12	M	I	53	N	N	S	36	3	0,8
30	38	F	HAS	81	N	N	N	24	4	0,5
31	23	M	GNC	59	N	N	N	37	3	0,2
32	17	M	DRP	40	N	N	S	69	2	0,7
33	27	M	I	73	N	N	N	55	3	0,5
34	3	F	HAS	64	N	N	S	54	3	0,5
35	6	F	DRP	34	N	N	N	26	4	0,3
36	2	M	HAS	70	N	N	N	20	4	0,3
37	39	F	GNC	45	N	N	N	18	4	0,3

N= número do paciente; Npar= número do paciente HCV(+) com o qual o paciente foi pareado; S=sexo; Etiol= etiologia da doença renal crônica; ID=idade; DIV=drogas intravenosas; Ht= hemotransusão antes de 1992; Cir=cirurgias de grande porte; CICr=*clearance* de creatinina; eDRC= estágio de doença renal crônica; ALT= alanina amonittransferase (xLSN); N=negativo; P=positivo; F= feminino; M=masculino; I= indeterminada, DM= diabetes mellitus, HAS= hipertensão arterial sistêmica; GNC= glomerulonefrite crônica; NL= nefrolitíase; O= outros; DRP=doença renal policística.

N	Npar	S	Eiol	ID	DIV	Ht	Cir	CICr	eDRC	ALT
38	39	F	GNC	47	N	N	N	18	4	0,4
39	3	F	I	60	N	N	N	50	3	0,3
40	25	M	HAS	49	N	N	N	34	3	0,5
41	20	M	I	50	N	N	N	48	3	0,7
42	24	M	HAS	46	N	N	S	62	2	0,4
43	10	M	DRP	58	N	S	N	11	5	0,2
44	39	F	DRP	48	N	N	N	25	4	0,5
45	8	F	DM	55	N	N	N	44	3	0,8
46	21	M	I	65	N	S	S	39	3	0,6
47	11	M	HAS	55	N	N	N	34	3	0,3
48	29	F	DM	51	N	N	N	18	4	0,4
49	33	F	DRP	48	N	N	N	33	3	0,3
50	35	F	DRP	62	N	N	N	21	4	0,3
51	33	F	HAS	51	N	N	N	51	3	0,3
52	16	M	O	49	N	N	N	17	4	0,4
53	35	F	I	61	N	N	N	22	4	0,3
54	20	M	DM	55	N	N	N	48	3	0,7
55	20	M	DRP	59	N	N	S	43	3	0,4
56	15	M	DM	53	N	N	N	38	3	0,5
57	15	M	HAS	49	N	N	N	56	3	0,5
58	31	F	HAS	58	N	N	N	11	5	0,3
59	5	F	DM	67	N	N	N	12	5	0,4
60	26	M	HAS	60	N	S	N	20	4	0,9
61	35	F	DRP	60	N	N	N	29	4	0,4
62	8	F	O	61	N	N	N	48	3	0,6
63	18	M	DM	56	N	N	N	32	3	0,7
64	21	M	NTIC	67	N	N	N	44	3	0,5
65	4	M	DM	66	N	N	N	13	5	0,3
66	22	M	NL	76	N	S	S	30	3	0,4
67	4	M	DM	72	N	N	N	13	5	0,3
68	18	M	O	65	N	N	N	22	4	0,3
69	9	M	HAS	65	N	N	N	29	4	0,2
70	36	M	I	55	N	N	S	11	5	0,5
71	23	M	HAS	58	N	N	N	29	4	0,7
72	22	M	I	69	N	N	N	39	3	0,4
73	28	M	HAS	43	S	N	N	13	5	0,3
74	12	M	O	54	N	N	N	46	3	0,5
75	24	M	HAS	53	N	N	N	65	2	0,9
76	14	M	DM	57	N	N	N	18	4	0,4
77	21	M	DM	65	N	N	N	55	3	0,3

N= número do paciente; Npar= número do paciente HCV(+) com o qual o paciente foi pareado; S=sexo; Etiol= etiologia da doença renal crônica; ID=idade; DIV=drogas intravenosas; Ht= hemotransfusão antes de 1992; Cir=cirurgias de grande porte; CICr=clearance de creatinina; eDRC= estágio de doença renal crônica; ALT= alanina amonitranferase (xLSN); N=negativo; P=positivo; F= feminino; M=masculino; I= indeterminada, DM= diabetes mellitus, HAS= hipertensão arterial sistêmica; GNC= glomerulonefrite crônica; NL= nefrolitíase; O= outros; NTIC= nefrite túbulo-intersticial crônica;DRP=doença renal policística.

N	Npar	S	Etiol	ID	DIV	Ht	Cir	CICr	eDRC	ALT
78	5	F	I	65	N	N	N	10	5	0,2
79	22	M	DM	68	N	N	N	46	3	0,4
80	10	M	GNC	60	N	N	S	11	5	0,4
81	17	M	DM	42	N	N	N	76	2	0,5
82	25	M	I	50	N	S	S	43	3	0,8
83	40	F	HAS	40	N	N	N	43	3	0,3
84	13	M	I	68	N	N	N	50	3	0,9
85	27	M	DM	71	N	N	S	38	3	0,5
86	4	M	DM	69	N	S	N	10	5	0,3
87	12	M	HAS	51	N	S	N	53	3	0,4
88	2	M	HAS	68	N	N	N	23	4	0,3
89	23	M	DM	55	N	N	N	44	3	0,7
90	30	F	GNC	41	N	S	N	18	4	0,5
91	31	F	HAS	58	N	N	N	14	5	0,3
92	37	F	O	52	N	N	N	47	3	0,5
93	33	F	DM	54	N	N	N	38	3	0,5
94	6	F	DRP	62	N	N	N	23	4	0,4
95	37	F	I	52	N	N	N	52	3	0,7
96	29	F	O	45	N	N	N	24	4	0,3
97	27	M	HAS	79	N	N	N	46	3	0,5
98	29	F	I	45	N	N	S	19	4	0,4
99	37	F	NTIC	52	N	S	N	34	3	0,3
100	14	M	NTIC	58	N	N	N	24	4	0,3
101	9	M	DM	58	N	N	N	18	4	0,3
102	28	M	DRP	48	N	N	N	11	5	0,4
103	7	M	O	70	N	N	N	26	4	0,6
104	30	F	GNC	31	N	N	N	24	4	0,3
105	30	F	O	31	N	N	N	18	4	0,3
106	31	F	HAS	51	N	N	S	13	5	0,4
107	32	M	O	56	N	N	S	51	3	0,7
108	40	F	O	35	N	N	N	31	3	0,5
109	32	M	HAS	56	N	N	N	50	3	0,7
110	5	F	GNC	66	N	N	S	13	5	0,4
111	14	M	I	58	N	N	S	22	4	0,3
112	36	M	I	61	N	N	N	12	5	0,3
113	8	F	DRP	57	N	N	N	32	3	0,4
114	40	F	I	44	N	N	N	36	3	0,5
115	32	M	DM	55	N	N	N	55	3	0,4
116	36	M	I	57	N	N	N	12	5	0,5
117	7	M	HAS	76	N	N	N	18	4	0,3

N= número do paciente; Npar= número do paciente HCV(+) com o qual o paciente foi pareado; S=sexo; Etiol= etiologia da doença renal crônica; ID=idade; DIV=drogas intravenosas; Ht= hemotransfusão antes de 1992; Cir=cirurgias de grande porte; CICr=clearance de creatinina; eDRC= estágio de doença renal crônica; ALT= alanina amonittransferase (xLSN); N=negativo; P=positivo; F= feminino; M=masculino; I= indeterminada, DM= diabetes mellitus, HAS= hipertensão arterial sistêmica; GNC= glomerulonefrite crônica; NL= nefrolitíase; O= outros; NTIC= nefrite túbulo-intersticial crônica;DRP=doença renal policística.

Anexo 3 - Dados referentes às variáveis analisadas nos portadores de DRC em tratamento conservador e em hemodiálise, com infecção crônica pelo HCV (N=156)

N	G	eDRC	Sx	Id	Idinf	Tinf	THD	Ht	ALT	AST	GGT	Ferrit	A-HBc	TPF	E	IIP	APP	AP	Sid
1	pré-HD	4	F	45	17	28	,	S	4,5	4,9	6,7	993	N	0,143	4	3	3	,	N
2	pré-HD	3	F	64	18	46	,	S	1,4	1,4	2,0	1761	N	0,043	2	2	3	2	S
3	pré-HD	5	M	69	54	15	,	S	0,5	0,3	1,5	309	N	0,067	1	2	1	2	N
4	pré-HD	3	M	69	51	18	,	S	0,7	1,1	0,5	270	N	0,167	3	3	3	2	N
5	pré-HD	4	F	65	26	39	,	S	1,2	3,0	1,2	730	N	0,103	4	2	2	2	N
6	pré-HD	3	F	57	45	22	,	S	0,9	0,9	1,5	,	,	0,045	1	2	0	1	N
7	pré-HD	3	F	60	,	,	,	N	1,4	0,9	1,6	,	N	,	0	2	0	0	N
8	pré-HD	4	M	62	,	,	,	N	1,2	1,0	0,8	317	,	,	1	1	0	0	N
9	pré-HD	4	M	67	37	30	,	S	0,9	0,9	1,6	270	N	0,133	4	3	3	2	N
10	pré-HD	3	F	40	1	39	,	S	1,4	1,3	1,0	396	N	0,077	3	2	1	2	N
11	pré-HD	3	M	54	,	,	,	N	2,5	1,8	3,5	599	N	,	1	2	0	1	N
12	pré-HD	3	M	60	,	,	,	N	1,9	3,6	3,0	47	N	,	4	4	3	3	N
13	pré-HD	2	M	37	,	,	,	N	0,4	0,6	1,0	400	N	,	0	1	0	1	N
14	pré-HD	3	M	55	38	17	,	S	1,5	1,3	3,3	200	N	0,118	2	2	3	2	N
15	pré-HD	3	M	56	7	49	,	S	2,5	2,3	3,0	930	N	0,061	3	3	3	3	N
16	pré-HD	4	M	51	9	42	,	S	1,3	1,3	1,3	500	N	0,048	2	3	2	2	N
17	pré-HD	3	M	65	49	16	,	S	1,0	0,7	4,0	208	,	0,063	1	2	2	2	N
18	pré-HD	5	M	55	41	14	,	S	0,8	0,7	1,4	365	P	0,071	1	2	1	2	N
19	pré-HD	4	M	74	43	36	,	S	1,1	1,2	3,3	890	N	0,056	2	1	1	2	N
20	pré-HD	3	M	53	36	17	,	S	1,3	1,3	2,6	500	N	0,176	3	2	3	2	N
21	pré-HD	5	F	66	45	21	,	S	0,6	0,6	1,2	432	P	0,095	2	0	0	1	N
22	pré-HD	3	M	55	37	18	,	S	1,3	1,1	1,6	450	N	0,111	2	2	2	1	N
23	pré-HD	3	M	72	,	,	,	N	4,5	4,6	4,3	167	P	,	3	3	4	2	N
24	pré-HD	4	M	57	37	20	,	S	1,3	1,5	4,5	450	N	0,150	3	2	2	2	N
25	pré-HD	3	M	47	,	,	,	N	1,4	1,3	11,3	,	N	,	2	2	0	1	N
26	pré-HD	2	M	48	,	,	,	N	1,2	1,3	0,4	872	,	,	4	3	3	2	N
27	pré-HD	3	M	73	45	28	,	S	1,3	1,6	0,9	1000	N	0,143	4	2	2	2	N
28	pré-HD	3	F	73	,	,	,	N	1,5	0,6	3,5	,	N	,	0	0	1	1	N
29	pré-HD	5	M	38	,	,	,	N	1,8	1,5	4,6	1596	N	,	3	3	3	2	S
30	pré-HD	3	F	57	,	,	,	N	1,8	1,3	4,1	223	P	,	2	2	2	1	N
31	pré-HD	5	F	53	32	21	,	S	1,1	0,9	1,0	,	N	0,190	4	2	2	1	S
32	pré-HD	4	M	53	23	30	,	S	0,9	0,8	2,2	,	N	0,066	2	3	2	0	N
33	pré-HD	4	F	60	39	21	,	S	1,8	2,7	0,6	44	N	0,000	0	2	2	0	N
34	pré-HD	4	F	47	22	25	,	S	1,7	2,0	1,6	790	P	0,160	4	2	3	2	N
35	pré-HD	3	F	49	27	22	,	S	1,4	1,4	0,8	88	N	0,045	1	2	1	1	N
36	pré-HD	4	M	73	,	,	,	N	1,3	1,3	7,2	,	,	,	2	2	3	2	N
37	pré-HD	4	F	35	2	33	,	S	0,9	0,7	1,0	690	N	0,091	3	2	2	2	N
38	pré-HD	5	M	56	36	20	,	S	0,2	0,3	0,9	602	N	0,100	2	2	2	1	N
39	pré-HD	3	M	56	28	28	,	S	2,5	1,4	5,7	,	,	0,143	4	3	3	2	N

N= número do paciente; G= grupo; eDRC= estágio de doença renal crônica; Sx=sexo;Id=idade (anos); Idinf= idade no momento da infecção (anos); Tinf=tempo de infecção (anos); THD=tempo em hemodiálise (anos); Ht= hemotransfusão; ALT= alanina aminotransferase (xLSN); AST= aspartato aminotransferase (xLSN); GGT= gama-glutamilttransferase (xLSN); Ferrit= ferritina; A-HBc= anti-HBc; TPF= taxa de progressão de fibrose; E= estadiamento; IIP= infiltrado inflamatório portal; APP= atividade periportal; AP= atividade parenquimatosa; Sid= siderose hepática; pré-HD= pré-hemodiálise; HD= hemodiálise; F= feminino; M=masculino,N=negativo; P=positivo;S= sim; N=não.

N	G	eDRC	Sx	Id	Idinf	Tinf	THD	Ht	ALT	AST	GGT	Ferrit	A-HBc	TPF	E	IIP	APP	AP	Sid
40	HD	5	M	65	59	6	6	N	1,4	1,2	3,5	288	P	0,167	1	2	2	3	N
41	HD	5	M	52	45	7	7	N	0,6	0,4	2,6	,	,	0,000	0	1	1	1	S
42	HD	5	M	49	14	34	2	S	0,5	0,7	0,7	681	,	0,118	4	2	2	1	N
43	HD	5	M	21	13	8	8	N	0,8	0,3	0,6	453	N	0,000	0	2	0	1	S
44	HD	5	M	52	47	5	5	N	0,8	0,5	0,8	,	P	0,200	1	2	1	1	S
45	HD	5	M	51	48	3	3	N	1,0	0,6	0,7	,	,	0,000	0	2	0	2	S
46	HD	5	M	41	38	3	3	N	0,6	1,2	3,1	,	N	0,000	0	1	0	2	S
47	HD	5	M	50	35	15	15	S	0,8	1,1	0,5	,	,	0,000	0	1	0	1	S
48	HD	5	M	40	33	7	7	N	3,0	2,4	9,4	1568	N	0,429	3	3	4	3	S
49	HD	5	M	60	41	19	8	S	0,2	0,2	1,5	,	,	0,000	0	0	0	0	N
50	HD	5	M	37	28	9	9	S	0,5	0,4	0,9	,	P	0,000	0	1	0	1	S
51	HD	5	M	59	56	3	3	N	1,1	0,4	1,0	,	,	0,333	1	2	3	2	S
52	HD	5	M	66	51	15	15	N	0,8	0,4	1,9	,	N	0,000	0	1	0	1	S
53	HD	5	M	53	47	6	6	N	0,7	0,5	1,2	1355	P	0,167	1	2	2	2	S
54	HD	5	F	51	33	18	1	S	0,5	0,4	1,7	305	N	0,056	1	2	2	1	S
55	HD	5	M	51	46	5	5	N	1,1	0,7	2,8	,	,	0,400	2	2	2	2	S
56	HD	5	M	55	47	8	8	N	1,1	1,4	0,7	129	N	0,250	2	3	3	1	N
57	HD	5	M	43	28	15	15	S	2,5	1,5	1,7	,	,	0,133	2	1	2	1	S
58	HD	5	M	54	39	15	15	N	1,0	0,6	4,1	147	,	0,067	1	2	2	2	N
59	HD	5	M	63	57	6	6	N	0,6	0,7	1,4	,	,	0,000	0	1	0	1	S
60	HD	5	M	25	20	5	5	N	1,7	0,7	1,7	967	,	0,200	1	3	2	1	S
61	HD	5	M	27	21	6	6	N	0,3	0,4	1,4	,	N	0,000	0	2	1	1	N
62	HD	5	M	52	45	7	7	N	0,5	0,8	1,4	1000	N	0,143	1	2	3	2	S
63	HD	5	F	37	31	6	6	N	0,5	0,7	1,3	690	N	0,000	0	0	0	1	S
64	HD	5	F	48	38	10	10	S	1,3	1,4	0,8	19	,	0,300	3	2	2	2	N
65	HD	5	M	37	26	11	11	S	1,0	0,5	1,1	,	,	0,091	1	1	1	1	S
66	HD	5	M	43	36	7	7	N	0,3	0,6	1,9	,	P	0,000	0	1	0	1	S
67	HD	5	M	45	22	23	5	S	0,4	0,5	0,4	99	,	0,000	0	2	2	1	S
68	HD	5	F	38	37	1	1	N	0,7	0,5	,	975	N	0,000	0	2	0	0	S
69	HD	5	F	52	48	4	4	N	1,8	1,6	2,7	3040	,	0,500	2	3	2	2	S
70	HD	5	F	43	37	6	6	N	1,7	1,6	1,9	,	N	0,000	0	2	2	1	S
71	HD	5	F	32	25	7	7	N	0,7	0,4	,	691	,	0,000	0	0	0	0	S
72	HD	5	M	32	26	6	6	N	1,6	0,8	0,7	2292	,	0,000	0	0	0	0	S
73	HD	5	M	33	25	8	8	N	0,3	0,2	0,9	500	P	0,250	2	1	1	2	S
74	HD	5	M	46	42	4	4	N	1,0	0,8	0,9	1107	P	0,000	0	2	1	1	S
75	HD	5	F	43	35	8	8	N	1,8	1,9	4,5	1409	P	0,125	1	1	0	2	S
76	HD	5	M	35	29	6	6	N	1,2	1,0	1,6	,	,	0,000	0	2	2	1	S
77	HD	5	F	34	32	2	2	N	0,3	0,4	0,7	1789	P	0,000	0	1	0	1	S
78	HD	5	F	46	37	9	9	N	2,2	1,5	2,4	416	,	0,111	1	2	2	2	S
79	HD	5	M	35	25	10	10	N	0,8	1,5	1,3	,	,	0,100	1	2	2	1	S

N= número do paciente; G= grupo; eDRC= estágio de doença renal crônica; Sx=sexo;Id=idade (anos); Idinf= idade no momento da infecção (anos); Tinf=tempo de infecção (anos); THD=tempo em hemodiálise (anos); Ht= hemotransfusão; ALT= alanina aminotransferase (xLSN); AST= aspartato aminotransferase (xLSN); GGT= gama-glutamyltransferase (xLSN); Ferrit= ferritina; A-HBc= anti-HBc; TPF= taxa de progressão de fibrose; E= estadiamento; IIP= infiltrado inflamatório portal; APP= atividade periportal; AP= atividade parenquimatosa; Sid= siderose hepática; pré-HD= pré-hemodiálise; HD= hemodiálise; F= feminino; M=masculino,N=negativo; P=positivo;S= sim; N=não.

N	G	eDRC	S	Id	Idinf	Tinf	THD	Ht	ALT	AST	GGT	Ferrit	A-HBc	TPF	E	IIP	APP	AP	Sid
80	HD	5	F	40	33	7	7	N	1,7	1,7	7,8	1000	,	0,143	1	2	0	1	S
81	HD	5	F	61	55	6	6	N	1,0	0,9	1,0	1500	N	0,167	1	2	2	1	S
82	HD	5	F	50	46	4	4	N	0,7	0,9	1,5	499	,	0,250	1	1	0	1	S
83	HD	5	M	48	43	5	5	N	1,1	0,7	2,2	,	,	0,200	1	2	2	2	S
84	HD	5	F	49	25	24	5	S	1,5	1,0	1,8	,	,	0,125	3	2	3	1	S
85	HD	5	F	53	42	11	11	N	0,8	0,7	1,6	,	P	0,091	1	2	2	0	S
86	HD	5	M	38	35	3	3	N	2,1	0,7	1,8	,	N	0,000	0	2	2	1	S
87	HD	5	M	48	25	23	5	S	1,2	0,5	2,5	528	N	0,087	2	2	3	2	S
88	HD	5	M	48	42	6	6	N	0,6	0,5	1,2	641	P	0,167	1	2	2	2	S
89	HD	5	M	47	42	5	5	N	0,8	0,4	1,8	,	,	0,200	1	2	1	1	S
90	HD	5	M	36	33	3	3	N	2,0	1,6	1,6	1000	N	0,333	1	2	2	1	S
91	HD	5	M	51	48	3	3	N	1,2	1,1	9,1	,	N	1,333	4	3	3	2	S
92	HD	5	M	44	35	9	9	N	0,4	0,5	,	,	P	0,000	0	2	0	0	S
93	HD	5	M	64	63	1	1	N	1,0	0,6	3,7	4290	N	1,000	1	3	3	2	S
94	HD	5	M	30	29	1	1	S	0,4	0,6	0,7	,	,	1,000	1	1	0	2	N
95	HD	5	M	24	21	3	3	N	1,8	1,3	1,2	660	,	0,333	1	2	2	1	N
96	HD	5	M	39	34	5	5	N	0,1	0,4	0,2	364	,	0,200	1	1	0	1	S
97	HD	5	M	44	36	8	8	N	2,6	1,0	5,3	1410	N	0,125	1	1	0	2	S
98	HD	5	M	50	45	5	5	N	0,4	0,3	2,1	,	N	0,200	1	2	2	1	N
99	HD	5	M	59	53	6	6	N	0,4	0,4	0,8	215	P	0,000	0	1	0	2	N
100	HD	5	M	29	24	5	5	N	1,5	0,8	0,7	,	,	0,000	0	1	0	1	S
101	HD	5	F	63	56	7	7	N	1,8	1,4	6,8	,	P	0,286	2	2	2	3	S
102	HD	5	M	57	56	1	1	N	0,5	0,6	3,2	,	P	1,000	1	2	2	1	S
103	HD	5	F	59	54	5	5	N	0,4	0,5	0,7	,	P	0,200	1	1	0	1	S
104	HD	5	M	42	37	5	5	N	0,4	0,4	0,7	855	P	0,000	0	1	0	1	S
105	HD	5	F	26	24	2	2	N	0,7	0,5	2,3	,	,	0,000	0	1	0	1	S
106	HD	5	F	52	29	23	2	S	2,8	2,7	5,8	,	,	0,174	4	1	3	2	N
107	HD	5	M	46	37	9	9	S	0,3	0,3	2,5	3284	P	0,111	1	2	1	1	S
108	HD	5	M	49	41	8	8	S	1,1	1,5	8,7	,	,	0,000	0	1	0	2	N
109	HD	5	M	45	25	20	2	S	1,7	0,9	2,1	,	,	0,000	0	2	0	2	N
110	HD	5	F	27	19	8	8	S	1,8	1,7	7,4	4380	,	0,125	1	2	3	2	S
111	HD	5	F	34	29	5	5	N	1,0	0,6	1,0	124	N	0,200	1	2	2	1	N
112	HD	5	M	25	24	1	1	N	0,7	0,8	1,6	288	,	0,000	0	2	0	0	N
113	HD	5	F	42	31	11	11	S	0,5	0,7	8,5	,	P	0,000	0	1	0	1	S
114	HD	5	F	61	36	25	1	S	1,6	1,4	3,2	1311	,	0,120	3	2	3	1	S
115	HD	5	F	42	36	6	6	N	0,5	0,7	1,6	,	N	0,000	0	1	0	0	S
116	HD	5	F	36	24	12	12	S	3,4	3,3	4,8	,	,	0,083	1	2	0	1	S
117	HD	5	F	55	42	13	13	N	1,4	1,0	7,3	60	,	0,000	0	2	0	1	S
118	HD	5	F	69	65	4	4	N	0,8	0,9	2,5	,	,	0,250	1	1	0	2	N
119	HD	5	F	57	48	9	9	N	0,5	0,7	1,0	,	N	0,000	0	0	0	0	S

N= número do paciente; G= grupo; eDRC= estágio de doença renal crônica; Sx=sexo; Id=idade (anos); Idinf= idade no momento da infecção (anos); Tinf=tempo de infecção (anos); THD=tempo em hemodiálise (anos); Ht= hemotransfusão; ALT= alanina aminotransferase (xLSN); AST= aspartato aminotransferase (xLSN); GGT= gama-glutamilttransferase (xLSN); Ferrit= ferritina; A-HBc= anti-HBc; TPF= taxa de progressão de fibrose; E= estadiamento; IIP= infiltrado inflamatório portal; APP= atividade periportal; AP= atividade parenquimatosa; Sid= siderose hepática; pré-HD= pré-hemodiálise; HD= hemodiálise; F= feminino; M=masculino; N=negativo; P=positivo; S= sim; N=não.

N	G	eDRC	Sx	Id	Idinf	Tinf	THD	Ht	ALT	AST	GGT	Ferrit	A-HBc	TPF	E	IIP	APP	AP	Sid
120	HD	5	F	53	49	4	4	N	1,2	1,0	2,3	296	,	0,250	1	3	3	3	N
121	HD	5	F	54	50	4	4	N	0,6	0,7	2,7	,	,	0,000	0	1	0	1	S
122	HD	5	F	43	33	10	10	S	0,7	0,6	1,4	384	N	0,100	1	2	2	1	S
123	HD	5	F	34	24	10	8	S	2,5	1,4	0,7	910	,	0,100	1	2	2	2	N
124	HD	5	M	44	42	2	2	N	1,0	1,5	1,7	,	,	0,500	1	2	2	1	S
125	HD	5	M	28	22	6	6	N	0,4	0,4	4,5	,	P	0,000	0	2	0	1	S
126	HD	5	M	31	30	1	1	N	0,6	0,2	0,5	1000	,	0,000	0	1	0	1	S
127	HD	5	M	40	28	12	12	S	1,4	0,6	0,4	12	P	0,083	1	2	2	2	N
128	HD	5	M	32	26	6	6	N	1,3	1,0	1,2	1000	N	0,167	1	2	0	1	S
129	HD	5	F	51	36	15	15	S	0,6	0,8	,	1000	,	0,133	2	3	3	2	N
130	HD	5	M	61	55	6	6	N	1,2	0,8	0,4	3586	P	0,000	0	2	1	2	S
131	HD	5	M	67	56	11	11	S	0,5	0,8	1,3	107	P	0,000	0	1	0	2	S
132	HD	5	M	60	56	4	4	N	1,5	0,8	5,5	123	,	0,500	2	2	2	2	S
133	HD	5	M	59	56	1	6	N	0,7	0,4	3,8	73	P	0,333	1	1	1	1	N
134	HD	5	M	42	33	9	5	S	0,3	0,4	0,4	1500	,	0,222	2	2	2	2	S
135	HD	5	M	56	54	2	2	N	0,7	0,6	2,6	,	N	0,000	0	1	0	1	N
136	HD	5	M	57	52	5	5	N	1,1	0,9	0,8	,	,	0,600	3	2	2	2	N
137	HD	5	F	45	33	12	12	N	0,7	0,6	15,0	,	,	0,083	1	1	0	0	S
138	HD	5	M	23	17	6	6	N	0,3	0,7	1,0	1084	N	0,000	0	1	0	2	N
139	HD	5	M	39	36	3	3	N	1,0	0,7	0,5	,	N	0,000	0	1	0	1	S
140	HD	5	F	38	30	8	8	N	1,9	0,9	1,0	,	,	0,125	1	2	2	2	S
141	HD	5	F	37	25	12	12	N	2,5	2,3	5,6	,	,	0,083	1	3	2	1	S
142	HD	5	F	34	31	3	3	N	2,5	3,0	9,3	950	,	0,000	0	1	2	1	N
143	HD	5	M	64	59	5	5	N	0,5	0,4	1,2	143	,	0,000	0	2	2	1	N
144	HD	5	M	49	42	7	7	N	0,6	0,6	3,2	277	P	0,143	1	2	2	1	S
145	HD	5	M	42	31	11	11	S	1,7	1,0	6,1	,	,	0,273	3	3	3	2	N
146	HD	5	F	44	39	5	5	S	0,7	0,4	0,5	1848	,	0,200	1	3	2	2	S
147	HD	5	F	50	41	9	9	N	0,7	0,8	3,4	,	P	0,000	0	1	0	1	S
148	HD	5	F	57	51	6	6	N	2,4	1,4	,	,	,	0,167	1	2	3	1	S
149	HD	5	M	22	8	14	1	S	0,9	0,5	1,3	,	,	0,000	0	1	0	1	S
150	HD	5	M	59	42	17	17	N	0,5	0,5	,	1076	P	0,000	0	2	1	0	S
151	HD	5	F	53	47	6	6	N	0,9	1,0	,	,	N	0,167	1	,	2	2	S
152	HD	5	M	52	42	10	10	S	3,2	1,4	3,8	,	,	0,000	0	1	1	2	N
153	HD	5	F	32	22	10	10	N	2,1	1,4	6,8	,	,	0,000	0	1	0	1	S
154	HD	5	F	67	63	4	4	N	3,3	1,4	1,5	,	,	0,250	1	2	0	1	S
155	HD	5	M	59	58	1	1	N	0,7	0,6	,	320	N	0,000	0	2	1	0	S
156	HD	5	F	27	21	6	6	N	2,5	1,4	7,3	1786	N	0,000	0	1	0	1	S

N= número do paciente; G= grupo; eDRC= estágio de doença renal crônica; Sx=sexo;Id=idade (anos); Idinf= idade no momento da infecção (anos); Tinf=tempo de infecção (anos); THD=tempo em hemodiálise (anos); Ht= hemotransfusão; ALT= alanina aminotransferase (xLSN); AST= aspartato aminotransferase (xLSN); GGT= gama-glutamilttransferase (xLSN); Ferrit= ferritina; A-HBc= anti-HBc; TPF= taxa de progressão de fibrose; E= estadiamento; IIP= infiltrado inflamatório portal; APP= atividade periportal; AP= atividade parenquimatosa; Sid= siderose hepática; pré-HD= pré-hemodiálise; HD= hemodiálise; F= feminino; M=masculino,N=negativo; P=positivo;S= sim; N=não.

7. Referências Bibliográficas

- Alfurayh, O., Sobh, M., Buali, A., Ali, M. A., Barri, Y., Qunibi, W., Taher, S. Hepatitis C virus infection in chronic haemodialysis patients, a clinicopathologic study. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 327-32.
- Angelico, M., Morosetti, M., Passalacqua, S., Chiappini, M. G., Botta, S., Ombres, D., Splendiani, G., Casciani, C. U. Low levels of hepatitis C virus RNA in blood of infected patients under maintenance haemodialysis with high-biocompatibility, high-permeability filters.[In Process Citation]. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 724-8.
- Arenas, M. D., Sanchez-Paya, J., Munoz, C., Egea, J. J., Martin, F., Gil, M. T., Sarro, F. [Nosocomial transmission of the hepatitis C virus in hemodialysis: monitors, personnel, or both?]. *Nefrologia* 2001; 21: 476-84.
- Bailey, G. L., Katz, A. I., Hampers, C. L., Merrill, J. P. Alterations in serum enzymes in chronic renal failure. *Jama* 1970; 213: 2263-5.
- Barrera, J. M., Francis, B., Ercilla, G., Nelles, M., Achord, D., Darner, J., Lee, S. R. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. *Vox Sang* 1995; 68: 15-8.
- Bergman, S., Accortt, N., Turner, A., Glaze, J. Hepatitis C infection is acquired pre-ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 684-9.
- Beutler, E., Gelbart, T., Kuhl, W. Interference of heparin with the polymerase chain reaction. *Biotechniques* 1990; 9: 166.
- Bukh, J., Wantzin, P., Krogsgaard, K., Knudsen, F., Purcell, R. H., Miller, R. H. High prevalence of hepatitis C virus (HCV) RNA in dialysis patients: failure of commercially available antibody tests to identify a significant number of patients with HCV infection. Copenhagen Dialysis HCV Study Group. *J Infect Dis* 1993; 168: 1343-8.

- Campiotto, S., Pinho, J. R., Carrilho, F. J., Da Silva, L. C., Souto, F. J., Spinelli, V., Pereira, L. M., Coelho, H. S., Silva, A. O., Fonseca, J. C., Rosa, H., Lacet, C. M., Bernardini, A. P. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 41-9.
- Caramelo, C., Ortiz, A., Aguilera, B., Porres, J. C., Navas, S., Marriott, E., Alberola, M. L., Alamo, C., Galera, A., Garron, M. P., et al. Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 822-8.
- Caramelo, C., Bartolome, J., Albalate, M., de Sequera, P., Navas, S., Bermejillo, T., Oliva, H., Marriott, E., Ortiz, A., Ruiz Tunon, C., Casado, S., Carreno, V. Undiagnosed hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: value of HCV RNA and liver enzyme levels. *Kidney Int* 1996; 50: 2027-31.
- Carithers, R. L., Jr., Marquardt, A., Gretch, D. R. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 159-71.
- Cendoroglo Neto, M., Manzano, S. I., Canziani, M. E., Silva, A. E., Cirenza, L. F., Sesso, R. d. C., Ajzen, H., Draibe, S. A. Environmental transmission of hepatitis B and hepatitis C viruses within the hemodialysis unit. *Artif Organs* 1995; 19: 251-5.
- Chan, T. M., Lok, A. S., Cheng, I. K., Chan, R. T. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology* 1993; 17: 5-8.
- Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A. J., Overby, L. R., Bradley, D. W., Houghton, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.

- Coelho, H. S. M. (1998). Detecção de anticorpos contra o vírus da hepatite C na prevenção da infecção pós-transfusional pelo vírus da hepatite C. Rio de Janeiro, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- Cotler, S. J., Diaz, G., Gundlapalli, S., Jakate, S., Chawla, A., Mital, D., Jensik, S., Jensen, D. M. Characteristics of hepatitis C in renal transplant candidates. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 191-5.
- Courouce, A. M., Bouchardeau, F., Chauveau, P., Le Marrec, N., Girault, A., Zins, B., Naret, C., Poignet, J. L. Hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysed patients: HCV-RNA and anti-HCV antibodies (third-generation assays). *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 234-9.
- Crofts, N., Jolley, D., Kaldor, J., van Beek, I., Wodak, A. Epidemiology of hepatitis C virus infection among injecting drug users in Australia. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51: 692-7.
- Dal Molin, G., D'Agaro, P., Ansaldi, F., Ciana, G., Fertz, C., Alberico, S., Campello, C. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *J Med Virol* 2002; 67: 137-42.
- Dalekos, G. N., Boumba, D. S., Katopodis, K., Zervou, E., Sferopoulos, G., Elisaf, M., Tsianos, E. V., Siamopoulos, K. C. Absence of HCV viraemia in anti-HCV-negative haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1804-6.
- de Lamballerie, X., Olmer, M., Bouchouareb, D., Zandotti, C., De Micco, P. Nosocomial transmission of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *J Med Virol* 1996; 49: 296-302.
- Desenclos, J. C. [Epidemiology of hepatitis C]. *Rev Prat* 2000; 50: 1066-70.

- Deuffic, S., Buffat, L., Poynard, T., Valleron, A. J. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999; 29: 1596-601.
- Dienstag, J. L. Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology* 1983; 85: 439-62.
- dos Santos, J. P., Loureiro, A., Cendoroglo Neto, M., Pereira, B. J. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2017-22.
- Dussol, B., de Lamballerie, X., Brunet, P., Roubicek, C., Chicheportiche, C., Cantaloube, J. F., Biagini, P., de Micco, P., Berland, Y. Is hepatitis C virus-RNA detection by nested polymerase chain reaction clinically relevant in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 1996; 45: 257-60.
- Espinosa, M., Martin-Malo, A., Alvarez de Lara, M. A., Soriano, S., Aljama, P. High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol* 2000; 54: 151-6.
- Espinosa, M., Martin-Malo, A., Alvarez de Lara, M. A., Aljama, P. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1669-74.
- Espinosa, M., Martn-Malo, A., Ojeda, R., Santamara, R., Soriano, S., Aguera, M., Aljama, P. Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 685-9.
- Fabrizi, F., Marcelli, D., Bacchini, G., Guarnori, I., Erba, G., Locatelli, F. Antibodies to hepatitis C virus (HCV) in chronic renal failure (CRF) patients on conservative therapy: prevalence, risk factors and relationship to liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 780-4.

- Fabrizi, F., Martin, P., Dixit, V., Brezina, M., Cole, M. J., Vinson, S., Mousa, M., Gitnick, G. Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 122-9.
- Fabrizi, F., Lunghi, G., Finazzi, S., Colucci, P., Pagano, A., Ponticelli, C., Locatelli, F. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1009-15.
- Fabrizi, F., Bunnapradist, S., Lunghi, G., Martin, P. Kinetics of hepatitis C virus load during hemodialysis: novel perspectives. *J Nephrol* 2003; 16: 467-75.
- Fabrizi, F., de Vecchi, A. F., Como, G., Lunghi, G., Martin, P. De novo HCV infection among dialysis patients: a prospective study by HCV core antigen ELISA assay. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 861-9.
- Farci, P., Purcell, R. H. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 103-26.
- Fehr, T., Ambuhl, P. M. Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1049-53.
- Ferreira, A. S., Perez, R. M., Lanzoni, V. P., Cendoroglo-Neto, M., Ferraz, M. L. G., Silva, A. E. B. Comparative analysis of liver tests and histology between end-stage renal disease (ESRD) patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection and those with normal renal function [abstract]. *Hepatology* 2002; 36: 354A.
- Fischer, L. R., Tope, D. H., Conboy, K. S., Hedblom, B. D., Ronberg, E., Shewmake, D. K., Butler, J. C. Screening for hepatitis C virus in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1665-73.

- Focaccia, R., da Conceicao, O. J., Sette, H., Jr., Sabino, E., Bassit, L., Nitrini, D. R., Lomar, A. V., Lorengo, R., Vieira De Souza, F., Kiffer, C. R., Santos, E. B., Gonzales, M. P., Saez-Alquezar, A., Riscal, J. R., Fischer, D. Estimated Prevalence of Viral Hepatitis in the General Population of the Municipality of Sao Paulo, Measured by a Serologic Survey of a Stratified, Randomized and Residence-Based Population. *Braz J Infect Dis* 1998; 2: 269-284.
- Fonseca, J. C. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. Relatório do grupo de estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *GED* 1999; 18: S3-S7.
- Froio, N., Nicastri, E., Comandini, U. V., Cherubini, C., Felicioni, R., Solmone, M., Di Giulio, S., Petrosillo, N. Contamination by hepatitis B and C viruses in the dialysis setting. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 546-50.
- Furusyo, N., Hayashi, J., Ariyama, I., Sawayama, Y., Etoh, Y., Shigematsu, M., Kashiwagi, S. Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 490-6.
- Furusyo, N., Hayashi, J., Kakuda, K., Ariyama, I., Kanamoto-Tanaka, Y., Shimizu, C., Etoh, Y., Shigematsu, M., Kashiwagi, S. Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients: a prospective 9- year study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1592-600.
- Furusyo, N., Kubo, N., Nakashima, H., Kashiwagi, K., Etoh, Y., Hayashi, J. Confirmation of nosocomial hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 584-90.

- Galan, F., Perez-Gracia, M. T., Lozano, A., Benavides, B., Fernandez-Ruiz, E., Rodriguez-Iglesias, M. A. A 3-year follow-up of HCV-RNA viraemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1211-4.
- Garcia-Valdecasas, J., Bernal, C., Garcia, F., Cerezo, S., Umana, W. O., von Albertini, B., Kimmel, P. L. Epidemiology of hepatitis C virus infection in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 186-92.
- Garcia, F., Mateos, M. L., Garcia-Valdecasas, J., Teruel, J. L., Bernal, C., Fernandez-Lucas, M. Relevance of investigating the presence of hepatitis C virus RNA in HCV antibody-negative hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000; 20: 166-7.
- Gonzalez-Peralta, R. P., Fang, J. W., Davis, G. L., Gish, R. G., Kohara, M., Mondelli, M. U., Urdea, M. S., Mizokami, M., Lau, J. Y. Significance of hepatic expression of hepatitis C viral antigens in chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2595-601.
- Gretch, D. R. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 43S-47S.
- Guh, J. Y., Lai, Y. H., Yang, C. Y., Chen, S. C., Chuang, W. L., Hsu, T. C., Chen, H. C., Chang, W. Y., Tsai, J. H. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995; 69: 459-65.
- Halfon, P., Khiri, H., Feryn, J. M., Sayada, C., Chanas, M., Ouzan, D. Prospective virological follow-up of hepatitis C infection in a haemodialysis unit. *J Viral Hepat* 1998; 5: 115-21.
- He, L. F., Alling, D., Popkin, T., Shapiro, M., Alter, H. J., Purcell, R. H. Determining the size of non-A, non-B hepatitis virus by filtration. *J Infect Dis* 1987; 156: 636-40.

- Hmaied, F., Ben Mamou, M., Saune-Sandres, K., Rostaing, L., Slim, A., Arrouji, Z., Ben Redjeb, S., Izopet, J. Hepatitis C virus infection among dialysis patients in Tunisia: incidence and molecular evidence for nosocomial transmission. *J Med Virol* 2006; 78: 185-91.
- Hoofnagle, J. H. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology* 1997; 26: 15S-20S.
- Hui, C. K., Belaye, T., Montegrando, K., Wright, T. L. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol* 2003; 38: 511-7.
- Iicol, B., Ozener, C., Avsar, M., Iicol, Y., Lawrence, R., Ozer, A., Cirakoglu, B., Akoglu, E. Hepatitis C infection in patients with chronic renal failure receiving conservative therapy [letter]. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 626.
- Izopet, J., Pasquier, C., Sandres, K., Puel, J., Rostaing, L. Molecular evidence for nosocomial transmission of hepatitis C virus in a French hemodialysis unit. *J Med Virol* 1999; 58: 139-44.
- Izopet, J., Sandres-Saune, K., Kamar, N., Salama, G., Dubois, M., Pasquier, C., Rostaing, L. Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: A prospective study. *J Med Virol* 2005; 77: 70-6.
- Jadoul, M., Cornu, C., van Ypersele de Strihou, C. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int* 1998; 53: 1022-5.
- Jadoul, M. Epidemiology and mechanisms of transmission of the hepatitis C virus in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 39-41.

- Kenny-Walsh, E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228-33.
- Ko, Y. C., Ho, M. S., Chiang, T. A., Chang, S. J., Chang, P. Y. Tattooing as a risk of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 1992; 38: 288-91.
- Kumar, H., Naqvi, S. A., Ahmed, A., Hamid, S. Hepatitis-C virus antibodies (anti HCV) in haemodialyzed vs non- dialyzed patients. *J Pak Med Assoc* 1994; 44: 28-30.
- Lauer, G. M., Walker, B. D. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
- Le Pogam, S., Le Chapois, D., Christen, R., Dubois, F., Barin, F., Goudeau, A. Hepatitis C in a hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3040-3.
- Lee, S. R., Wood, C. L., Lane, M. J., Francis, B., Gust, C., Higgs, C. M., Nelles, M. J., Polito, A., DiNello, R., Achord, D. Increased detection of hepatitis C virus infection in commercial plasma donors by a third-generation screening assay. *Transfusion* 1995; 35: 845-9.
- Lopez-Alcorocho, J. M., Barril, G., Ortiz-Movilla, N., Traver, J. A., Bartolome, J., Sanz, P., Selgas, R., Carreno, V. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, GB virus C/hepatitis G and TT viruses in predialysis and hemodialysis patients. *J Med Virol* 2001; 63: 103-7.
- Marcellin, P., Asselah, T., Boyer, N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S47-56.

- Martin, P., Carter, D., Fabrizi, F., Dixit, V., Conrad, A. J., Artinian, L., Peacock, V., Han, S., Wilkinson, A., Lassman, C. R., Danovitch, G. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation* 2000; 69: 1479-84.
- Mitwalli, A., al-Mohaya, S., al Wakeel, J., el Gamal, H., Rotimi, V., al-Zeben, A., al-Aska, A. Hepatitis C in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 1992; 12: 288-91.
- Nakayama, E., Akiba, T., Marumo, F., Sato, C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1896-902.
- Okuda, K., Hayashi, H., Kobayashi, S., Irie, Y. Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic hemodialysis patients. *J Hepatol* 1995; 23: 28-31.
- Olmer, M., Bouchouareb, D., Zandotti, C., de Micco, P., de Lamballerie, X. Transmission of the hepatitis C virus in an hemodialysis unit: evidence for nosocomial infection. *Clin Nephrol* 1997; 47: 263-70.
- Pawlotsky, J. M. Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 127-37.
- Perez, R. M., Ferraz, M. L., Figueiredo, M. S., Contado, D., Koide, S., Ferreira, A. P., Cendoroglo Neto, M., Medina Pestana, J. O., Silva, A. E. Unexpected distribution of hepatitis C virus genotypes in patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. *J Med Virol* 2003; 69: 489-94.
- Poynard, T., Bedossa, P., Opolon, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825-32.

- Poynard, T., Yuen, M. F., Ratziu, V., Lai, C. L. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362: 2095-100.
- Pradat, P., Trepo, C. HCV: epidemiology, modes of transmission and prevention of spread. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 201-10.
- Pradat, P., Alberti, A., Poynard, T., Esteban, J. I., Weiland, O., Marcellin, P., Badalamenti, S., Trepo, C. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002; 36: 973-7.
- Qian, K. P., Natov, S. N., Pereira, B. J., Lau, J. Y. Hepatitis C virus mixed genotype infection in patients on haemodialysis. *J Viral Hepat* 2000; 7: 153-60.
- Rampino, T., Arbustini, E., Gregorini, M., Guallini, P., Libetta, C., Maggio, M., Ranghino, A., Silini, E., Soccio, G., Dal Canton, A. Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus: role of hepatocyte growth factor. *Kidney Int* 1999; 56: 2286-91.
- Salako, B. L., Ayodele, O. E., Kadiri, S., Arije, A. Prevalence of hepatitis B and C viruses in pre-dialysis patients with chronic renal failure. *Afr J Med Med Sci* 2002; 31: 311-4.
- Sampietro, M., Badalamenti, S., Salvadori, S., Corbetta, N., Graziani, G., Como, G., Fiorelli, G., Ponticelli, C. High prevalence of a rare hepatitis C virus in patients treated in the same hemodialysis unit: evidence for nosocomial transmission of HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 911-7.
- Satsangi, J., Jewell, D. P., Welsh, K., Bunce, M., Bell, J. I. Effect of heparin on polymerase chain reaction. *Lancet* 1994; 343: 1509-10.

- Saxena, A. K., Panhotra, B. R., Sundaram, D. S., Naguib, M., Venkateshappa, C. K., Uzzaman, W., Mulhim, K. A. Impact of dedicated space, dialysis equipment, and nursing staff on the transmission of hepatitis C virus in a hemodialysis unit of the middle east. *Am J Infect Control* 2003; 31: 26-33.
- Seeff, L. B., Miller, R. N., Rabkin, C. S., Buskell-Bales, Z., Straley-Eason, K. D., Smoak, B. L., Johnson, L. D., Lee, S. R., Kaplan, E. L. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000; 132: 105-11.
- Seeff, L. B. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S35-46.
- Simjanovska, L. J., Porcu, K., Amitov, V., Efremov, G. D., Polenakovic, M. Reverse transcriptase/polymerase chain reaction analyses of hemodialysis ultrafiltrates and sera of hepatitis C virus positive patients. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 35-9.
- Simmonds, P., Holmes, E. C., Cha, T. A., Chan, S. W., McOmish, F., Irvine, B., Beall, E., Yap, P. L., Kolberg, J., Urdea, M. S. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 1993; 74: 2391-9.
- Stehman-Breen, C. O., Emerson, S., Gretch, D., Johnson, R. J. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 629-34.
- Sterling, R. K., Sanyal, A. J., Luketic, V. A., Stravitz, R. T., King, A. L., Post, A. B., Mills, A. S., Contos, M. J., Shiffman, M. L. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3576-82.

- Sypsa, V., Psychogiou, M., Katsoulidou, A., Skoutelis, G., Moutafis, S., Hadjiconstantinou, V., Kakavas, J., Kalapothaki, V., Boletis, J., Hatzakis, A. Incidence and patterns of hepatitis C virus seroconversion in a cohort of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 334-43.
- Tong, M. J., el-Farra, N. S., Reikes, A. R., Co, R. L. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-6.
- Umlauft, F., Gruenewald, K., Weiss, G., Kessler, H., Urbanek, M., Haun, M., Santner, B., Koenig, P., Keeffe, E. B. Patterns of hepatitis C viremia in patients receiving hemodialysis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 73-8.
- van der Poel, C. L. Hepatitis C virus and blood transfusion: past and present risks. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 101-6.
- Villano, S. A., Vlahov, D., Nelson, K. E., Cohn, S., Thomas, D. L. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29: 908-14.
- Wang, T., Wang, T. H., Shen, J. C., Lin, S. M., Chen, D. S. Effects of anticoagulants and storage of blood samples on efficacy of the polymerase chain reaction assay for hepatitis C virus. *J Chem Microbiol* 1992; 30: 750-3.
- Yano, M., Kumada, H., Kage, M., Ikeda, K., Shimamatsu, K., Inoue, O., Hashimoto, E., Lefkowitz, J. H., Ludwig, J., Okuda, K. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 1334-40.
- Yasuda, K., Okuda, K., Endo, N., Ishiwatari, Y., Ikeda, R., Hayashi, H., Yokozeki, K., Kobayashi, S., Irie, Y. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 1995; 109: 1295-300.

Yokota, M., Tatsumi, N., Nathalang, O., Yamada, T., Tsuda, I. Effects of heparin on polymerase chain reaction for blood white cells. *J Clin Lab Anal* 1999; 13: 133-40.

ABSTRACT

Background: The factors associated with hepatitis C virus (HCV) infection in predialysis patients and the clinical and histological characteristics of the infection in this group of patients need to be better investigated. It is not known whether the characteristics of this infection in hemodialysis patients can be extrapolated to predialysis patients. The aims of this study were to evaluate the prevalence, risk factors, clinical, laboratorial characteristics, and liver histology of chronic HCV infection in predialysis patients and to compare them with those observed in hemodialysis patients. **Methods:** Anti-HCV antibodies were determined in a large cohort of predialysis patients followed up between June 2004 and May 2005 at the Chronic Kidney Disease outpatient clinic. Biochemical and virological characteristics of HCV-infected patients were compared to those of a control group consisting of predialysis patients without viral infection (1:3) in terms of risk factors and ALT levels. Later on, thirty-nine HCV-infected predialysis patients were compared to HCV-infected hemodialysis patients (ratio of 1:3) in terms of laboratory and histological characteristics. The fibrosis progression rate (FPR) was calculated as the ratio between fibrosis stage and duration of infection. **Results:** A total of 1041 patients (61% males), with a mean age of 61 ± 15 years and mean creatinine clearance of 36 ± 18 mL/min, were included. Forty-one (3.9%) patients were anti-HCV positive. Thirty-nine (95%) patients presented viremia. Predialysis patients with HCV showed more frequently a history of blood transfusion before 1992 (66.7% vs 10.3%; $P < 0.001$) and major surgeries (53.8% vs 17.1%; $P < 0.001$), higher proportion of undetermined etiology of kidney disease (43.6% vs 17.1%; $P = 0.001$), and higher ALT levels (1.3 vs 0.4 xULN; $P < 0.001$). The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and accuracy of ALT in detecting HCV infection were 69%, 100%, 100%, 91% and 92%, respectively. The most prevalent HCV genotype was 1b (48.7%). When compared to hemodialysis patients, it was observed that predialysis patients were older (57 ± 10 vs. 45 ± 12 years; $P < 0.001$) and presented a higher proportion of cases with elevated ALT (71.8% vs. 41.0%; $P = 0.001$) and AST levels (64.1% vs. 26.5%; $P < 0.001$). Histological analysis revealed a higher proportion of interface hepatitis (66.7% vs. 47%; $P = 0.033$) and a more advanced fibrosis stage (71.8% vs. 16.2%; $P = 0.001$) in predialysis patients. Among patients for whom the duration of infection could be estimated, predialysis patients presented a longer duration of infection [22 (14-49) vs. 6 (1-34) years; $P < 0.001$] and no difference in FPR was observed between groups ($P = 0.692$). **Conclusions:** The prevalence of chronic HCV infection is high among predialysis patients and is related to increased parenteral exposure. These data suggest the need of HCV routine screening as part of the predialysis care. It should be also stressed that elevated ALT levels seem to be a good marker of this infection. Predialysis patients chronically infected with HCV present elevated aminotransferase levels and more severe histological injury than hemodialysis patients. However, since the FPR was similar in the two groups this greater histological severity probably reflects a longer duration of infection in predialysis patients, with no evidence indicating that hepatitis C presents a more aggressive course in this group.

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](#)