

## TRATAMENTO DA HEPATITE C NA INSUFICIÊNCIA RENAL

Paulo Almeida & Cristiane Valle Tovo

Secretaria Estadual da Saúde (RS); Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

A hepatite pelo vírus C afeta o rim de duas maneiras: pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise apresentam maior risco de adquirir infecção pelo vírus da hepatite C (VHC); além disso, o VHC está associado com o desenvolvimento de várias desordens extra-hepáticas, sendo que três tipos de doença renal têm sido associadas à infecção pelo VHC:

### Crioglobulinemia Mista

É uma vasculite sistêmica. Pacientes apresentam fadiga, artralgia/artrite, púrpura, necrose de pele nas áreas expostas, hepatoesplenomegalia e doença renal. As manifestações clínicas da doença renal podem incluir hematúria, proteinúria, inclusive nefrótica, e insuficiência renal moderada em 50% dos casos. Há crioglobulinas circulantes, mais frequentemente do tipo II (essencial mista) e, eventualmente, mista tipo III. Os níveis de complemento são geralmente baixos, mais intensamente de C4 e menos de C3;

### Glomerulonefrite Membranoproliferativa (GNMP)

A associação de infecção pelo VHC e GNMP idiopática tipo I (ausência de crioglobulinemia) é controversa. Embora alguns pacientes não apresentem crioglobulinas circulantes em GNMP associada ao VHC, subsequentemente a maioria desenvolve crioglobulinemia mensurável, mas não necessariamente manifestações extrarrenais de crioglobulinemia; e

### Nefropatia Membranosa

Alguns pequenos estudos sugerem que a nefropatia membranosa pode ser induzida pela infecção pelo VHC, embora os dados sejam conflitantes. Além disso, os níveis de complemento tendem a ser normais e nem crioglobulinas nem fator reumatóide estão presentes.

### Diagnóstico e Tratamento

Todos os pacientes com crioglobulinemia mista (IgG/IgM), GNMP tipo I e nefropatia membranosa deveriam ser avaliados sorologicamente para possível infecção pelo VHC. Por outro lado, pacientes infectados pelo VHC deveriam ser rastreados para proteinúria, hematúria, hipertensão e alteração da função renal, bem como para crioglobulinemia, complemento e fator reumatóide. Uma biópsia renal deveria ser realizada em

Recebido em 27/05/2009

Aceito em 08/06/2009

Endereço para correspondência: Dr. Paulo Almeida, Rua Cel. Aurélio Bitencourt N° 115 Apt° 201, CEP: 90.430-080, Porto Alegre, Rio Grande do Sul - Brasil E-mail: pauloalmeida@cpovo.net; paulorlmeida@terra.com.br.

vigência de proteinúria significativa e/ou perda de função renal.

Em nossa experiência, a presença de crioglobulinas foi observada em 27% dos pacientes portadores de infecção pelo VHC. No entanto, a síndrome clínica de crioglobulinemia mista se fez presente em apenas 11% desta população.

### Indicações para a Terapia Antiviral

Se o grau de lesão hepática e/ou outra manifestação extra-renal não são suficientes para definir a indicação de tratamento, a decisão de tratar deve ser baseada nos benefícios para a doença renal *versus* potencial toxicidade. As principais indicações para tratamento é doença com apresentação moderada ou grave: síndrome nefrótica, elevação de creatinina plasmática, hipertensão recente, fibrose ou doença tubulointersticial na biópsia renal, ou doença rapidamente progressiva.

### Interferon Alfa (IFN)

Vários relatos demonstram resultados benéficos à terapia antiviral com IFN alfa em pacientes com doença renal induzida pelo VHC. Naqueles que obtém a eliminação do VHC (50 a 60% dos casos), observa-se redução da proteinúria e da creatinina, bem como melhora da vasculite cutânea e dos títulos de crioglobulinas naqueles portadores de crioglobulinemia mista. A dose ótima e duração de tratamento não estão estabelecidas. O regime utilizado na crioglobulinemia mista é 3 milhões de UI 3x/semana durante 6 meses.

Todavia, a interrupção do IFN levou à recorrência da viremia e crioglobulinemia em quase todos os pacientes nestes estudos. Por outro lado, o IFN pode induzir e/ou exacerbar a glomerulonefrite associada à crioglobulinemia em alguns pacientes com hepatite C.

### Interferon Peguilado (PEG-IFN) e Insuficiência Renal

Existem dúvidas quanto à segurança do PEG-IFN em pacientes com insuficiência renal, já que alguns autores mostraram redução na depuração de IFN em pacientes em hemodiálise. Os dados são limitados, principalmente naqueles com taxa de filtração glomerular (TFG) entre 15 e 59 mL/min por 1,73m<sup>2</sup>.

### Ribavirina (RBV)

A RBV melhora a taxa de Resposta Viroológica Sustentada (RVS) quando em combinação com IFN ou PEG-IFN. O uso da RBV, entretanto, é limitado pela insuficiência renal. Na maioria dos relatos publicados a RBV não foi utilizada neste contexto pois pode induzir anemia hemolítica severa, sobrecarga de

ferro no fígado e aceleração da fibrose hepática. Quando usada, exige cautela e deve ser limitada àqueles com insuficiência renal leve, sendo contraindicada naqueles com TFG < 50 mL/min.

#### Rituximab

Aqueles pacientes cujas manifestações não são controladas com IFN + RBV ou não podem usar este esquema, podem ser candidatos ao rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20).

#### **Recomendações**

O *guideline* para hepatite C em pacientes com doença renal crônica (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) foi publicado em 2008. Para pacientes com TFG > 50/60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> – PEG-IFN+RBV; naqueles com TFG entre 15 e < 50/60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> – monoterapia com PEG-IFN, no entanto, há sugestão de que a RBV possa ser utilizada em doses reduzidas e progressivas, com cuidadosa monitorização; naqueles com TFG < 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> – monoterapia com PEG-IFN. Naqueles em hemodiálise, IFN alfa é recomendado como monoterapia. A terapia antiviral é recomendada por pelo menos 48 semanas.

Já a AASLD, em *guideline* publicado em 2009, sugere que nos pacientes com TFG < 60 mL/min o PEG-IFN seja utilizado em dose reduzida (dois terços da dose). Da mesma forma quanto à RBV, que deve ser usada em dose reduzida (200 a 800 mg/dia) nesta situação, iniciando com a dose mais baixa e aumentando gradualmente, em conjunto com rigorosa monitorização da hemoglobina. Naqueles em hemodiálise, o tratamento é controverso, havendo recomendação de IFN alfa em monoterapia ou PEG-IFN com ou sem RBV, com doses reduzidas.

O tratamento da infecção pelo VHC não é recomendado naqueles submetidos a transplante renal sob risco de perda do enxerto, a não ser quando houver hepatite colestatia fibrosante.

Para aqueles com GNMP e proteinúria nefrótica e/ou rápida perda de função renal e flutuação aguda de crioglobulinemia, uma das seguintes alternativas deve ser considerada: plasmaferese (3 L plasma 3x/semana por 2 ou 3 semanas); rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/semana/4 semanas); ou ciclofosfamida (2 mg/kg/dia por 2 a 4 meses) associado a pulsos de metilprednisolona (0,5 a 1,0 g/dia por 3 dias). Recidivas de crioglobulinemia sistêmica e glomerulonefrite membranoproliferativa podem ser tratadas com doses adicionais de rituximab. Aqueles com doença glomerular associada ao VHC devem ser tratados com inibidores da enzima conversora da angiotensina e/ou bloqueadores de receptores da angiotensina para reduzir proteinúria.

#### **Referências**

1. Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med* 106: 347-354, 1999.
2. Fabrizi F, Lunghi G, Messa P, et al. Therapy of hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: current approaches. *J Nephrol* 21: 813-825, 2008.
3. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *AASLD practice guidelines. Hepatology* 49: 1335-1374, 2009.
4. Kamar N, Rostaing L, et al. Treatment of hepatitis C virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 69: 436-439, 2006.
5. Kamar N, Izopet J, Alric L, et al. Hepatitis C virus-related kidney disease: an overview. *Clin Nephrol* 69:149, 2008.
6. Kamar N, Rostaing L. Renal disease with hepatitis C virus infection. *Up to Date* 2008.
7. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 73 (Suppl): S1-S99, 2008.
8. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon alfa 2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Méd* 330: 751-756, 1994.
9. Souza AR, Tovo CV, Mattos AA, et al. Crioglobulinemia mista em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C (VHC). *Revista AMRIGS* 49: 160-164, 2005.