

Tratamento das Hepatites B e C no Paciente Transplantado Renal

Hepatitis B and C Treatment in Renal Transplanted Patient

Renata de Mello Perez

Professora adjunta do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Hepatologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ - sala 9E16; Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: rmperez@matrix.com.br

Em transplantados renais com anti-HCV ou HBsAg positivo, o tratamento está indicado nos casos que apresentam evidências de replicação viral e padrão histológico de hepatite crônica com atividade necro-inflamatória e fibrose septal. O tratamento também está indicado nos pacientes com reativação da hepatite B após o transplante renal. Até o momento, a lamivudina tem sido a principal droga utilizada para o tratamento da hepatite B em transplantados renais. O adefovir pode representar uma opção para os casos com resistência à lamivudina. Nestes casos, é fundamental manter cuidadosa monitorização da função renal para detecção precoce de eventual nefrotoxicidade. O entecavir poderá representar uma melhor opção terapêutica para o tratamento inicial de transplantados renais, devido ao menor risco de nefrotoxicidade e de resistência ao tratamento. Entretanto, a experiência com o uso de adefovir e entecavir nesse grupo específico de pacientes ainda é muito limitada. Não está estabelecido o tratamento da hepatite C em transplantados renais. A ribavirina pode ser uma alternativa terapêutica para os casos com maior gravidade histológica. Nos casos em que for utilizada, é fundamental monitorizar os níveis de hemoglobina. A ribavirina não deve ser administrada quando o clearance creatinina for menor que 50mL/min.

Palavras-chaves: hepatite B, hepatite C, transplante renal.

In HCV or HBV infected renal transplanted patients, treatment is indicated in those cases with evidence of viral replication and histological pattern of chronic hepatitis with necro-inflammatory activity and septal fibrosis. Treatment is also indicated in this group when HBV reactivation occurs after renal transplant. Up to now lamivudine has been the drug of choice for hepatitis B treatment in renal transplantation. Adefovir may represent an alternative for the lamivudine resistant cases. In this situation, a careful follow-up of the renal function is required for the early detection of renal toxicity. Entecavir may represent a better choice for the initial treatment in renal transplanted patients, owing to the lower risk of nephrotoxicity and treatment resistance. However, the experience with adefovir and entecavir management in this group is still scarce. The treatment of hepatitis C is not yet established in renal transplanted patients. Ribavirin may be an option for those cases with more advanced histological lesion. It is important to monitorize the hemoglobin levels when this drug is used. Ribavirin is contra-indicated when creatinine clearance is inferior to 50mL/min.

Key words: hepatitis B, hepatitis C, renal transplant.

Pacientes transplantados renais apresentam prevalência elevada de infecção pelos vírus das hepatites B e C. Na maioria dos casos, a infecção foi adquirida no período pré-transplante, como resultado da contaminação ambiental na hemodiálise ou por transfusões de sangue. Raramente pode haver transmissão pelo órgão transplantado. Nestes casos, quando a infecção aguda se instala em um período de

intensa imunossupressão, a hepatite pode apresentar um curso clínico mais agressivo⁽⁵⁾.

As hepatites virais representam importante comorbidade para os transplantados renais, uma vez que já foi demonstrado que tanto a infecção pelo HBV^(17,19) como a infecção pelo HCV^(7,11,16) podem apresentar impacto negativo na sobrevida do paciente e do enxerto renal.

Em portadores de doença renal crônica, o momento ideal para o tratamento da hepatite B e/ou C é antes da realização do transplante renal. Após o transplante, as opções terapêuticas se tornam muito limitadas, porque o interferon, que é a principal droga atualmente disponível para o tratamento das hepatites virais, sobretudo a hepatite C, é contra-indicado em transplantados renais. Por ser uma droga imunomoduladora, pode induzir rejeição do enxerto⁽²¹⁾. Além disso, após o transplante, em geral a carga viral tende a se elevar em decorrência da imunossupressão, o que torna ainda mais difícil o tratamento das hepatites virais após a realização do transplante renal.

Abordagem da Hepatite B após o Transplante Renal

Transplantados renais com infecção pelo HBV devem ser inicialmente avaliados quanto à presença de replicação viral. Em renais crônicos com HBsAg positivo, deve ser pesquisado HBeAg e, se negativo, deve ser feita determinação do HBV-DNA por método quantitativo para identificação dos casos de infecção pela variante mutante pré-core do HBV. Pacientes com replicação viral (HBeAg positivo e/ou HBeAg negativo com HBV-DNA ≥ 10.000 cópias/ml) devem ser submetidos à biópsia hepática para avaliar necessidade de tratamento.

Em transplantados renais com infecção crônica pelo HBV, o tratamento está indicado nos casos que apresentam evidência de replicação viral e padrão histológico de hepatite crônica com atividade necro-inflamatória periportal e presença de fibrose septal. O tratamento também está indicado nos casos com reativação da hepatite B após o transplante renal e, nestes casos, o tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, pelo risco de evolução fulminante⁽¹⁵⁾.

O tratamento da hepatite B em transplantados renais se baseia no uso de drogas antivirais, uma vez que o interferon, por ser droga imunomoduladora, pode induzir rejeição do enxerto. Até o momento, a principal droga avaliada foi a lamivudina. Uma meta-análise de 14 estudos de tratamento com lamivudina em transplantados renais demonstrou taxas de resposta virológica e de clearance do HBeAg de 91 e 27%, respectivamente, com bom perfil de tolerância⁽⁶⁾.

Nos transplantados renais com alteração da função renal, a dose de lamivudina deve ser corrigida conforme o clearance de creatinina, sendo recomendada dose de manutenção de 100-150 mg/dia para cl.creat ≥ 50 ml/min, 50 mg/dia para cl.creat 30-49 ml/min, 25 mg/dia para cl.creat 15-29 ml/min, 15 mg/dia para cl.creat 5-14 ml/min e 10 mg/dia para cl.creat < 5 ml/min⁽¹³⁾. A dose reduzida pode ser obtida pelo uso da solução oral.

Em transplantados renais, o tratamento com lamivudina deve ser por tempo indeterminado. Pacientes com resposta bioquímica e virológica (desaparecimento do HBV-DNA e surgimento do anti-HBe) podem apresentar recidiva após retirada da droga, eventualmente associada à descompensação da doença hepática e, mais raramente, evolução fulminante⁽²⁰⁾.

O uso prolongado de lamivudina pode levar ao surgimento da mutação YMDD e desenvolvimento de resistência, cuja prevalência aumenta progressivamente com o tempo de tratamento. Nestes casos, deve ser considerado o tratamento com adefovir⁽⁸⁾, com cuidadosa monitorização da função renal para detecção precoce de eventual nefrotoxicidade. O adefovir também requer ajuste de dose pelo clearance de creatinina.

O entecavir foi descrito recentemente como uma nova opção terapêutica para o tratamento da hepatite B, com resultados superiores à lamivudina em imunocompetentes^(3,14). O entecavir poderá representar uma melhor opção terapêutica para o tratamento inicial da hepatite B em transplantados renais, pois apresenta menor taxa de resistência do que a lamivudina e menor risco potencial de nefrotoxicidade do que o adefovir. Porém, até o momento, a experiência com o uso de adefovir e entecavir em transplantados renais ainda é muito limitada e os dados sobre eficácia e tolerância destas drogas nesse grupo específico de pacientes ainda são escassos.

Abordagem da Hepatite C após o Transplante Renal

O diagnóstico da hepatite C em transplantados renais apresenta algumas peculiaridades. Diferentemente do observado nos portadores de

insuficiência renal crônica em hemodiálise, a viremia intermitente não é uma ocorrência freqüente em transplantados renais. Ao contrário, foi descrita elevação da carga viral após o TxR^(12,22) e, em pacientes infectados, a pesquisa do HCV-RNA por PCR geralmente identifica a presença de viremia.

A principal dificuldade no diagnóstico da hepatite C reside na ocorrência de resultados falso-negativos do anti-HCV, que é o exame utilizado na investigação inicial dos casos com suspeita de infecção pelo HCV. Utilizando kits de segunda geração foi observado falso-negativo do anti-HCV em até 30% dos transplantados com HCV-RNA positivo⁽¹⁸⁾. Testes anti-HCV de terceira geração apresentaram maior sensibilidade na detecção de infecção pelo HCV em transplantados renais⁽²³⁾. Entretanto, apesar do aumento de sensibilidade apresentado pelos testes anti-HCV de terceira geração, resultados falso-negativos do anti-HCV ainda representam uma limitação na investigação de infecção pelo HCV nesse grupo de pacientes. Por isso, deve ser feita pesquisa do HCV-RNA em todos os transplantados renais com elevação de ALT e nos pacientes com sorologia anti-HCV positiva pré-transplante que evoluíram com desaparecimento do anticorpo. Nestes casos, a hipótese mais provável é a existência de infecção atual pelo HCV e falso-negativo da sorologia, porque a resolução espontânea de infecção é muito incomum, sobretudo em pacientes imunossuprimidos.

Pacientes com replicação viral (HCV-RNA positivo) devem ser submetidos à biópsia hepática para avaliar necessidade de tratamento. Embora o tratamento da hepatite C em transplantados renais ainda não esteja estabelecido, alguns estudos demonstraram benefício com uso da ribavirina^(9,10). Portanto, deve ser considerado o tratamento com esta droga nos casos com maior gravidade histológica. A ribavirina não deve ser administrada quando o clearance creatinina for menor que 50ml/min.

Nos pacientes tratados com ribavirina é fundamental monitorizar os níveis de hemoglobina, porque a administração concomitante de drogas imunossupressoras, com potencial ação mielossupressora, pode reduzir a tolerância à hemólise induzida pela ribavirina.

Nos casos com hepatite crônica ativa com intensa atividade inflamatória e evolução agressiva, deve ser considerada a suspensão da azatioprina, se possível. Foi demonstrado que a azatioprina pode agravar o curso clínico de transplantados renais com hepatite C. Pacientes com hepatite C e alterações enzimáticas que suspenderam azatioprina apresentaram significativa redução dos níveis de ALT, γ -GT e bilirrubinas, menor prevalência de cirrose e menor mortalidade por insuficiência hepática⁽⁴⁾.

Tratamento da Hepatite Colestática Fibrosante

A hepatite colestática fibrosante é uma forma agressiva de hepatite viral descrita raramente em transplantados renais, que se caracteriza por quadro de colestase associada à fibrose hepática progressiva. Estes pacientes podem evoluir rapidamente para insuficiência hepática. A hepatite colestática fibrosante apresenta alta mortalidade e, quando diagnosticada, deve ser feito ajuste do esquema imunossupressor e tratamento da infecção viral subjacente.

Pacientes com hepatite B podem ser tratados com lamivudina^(1,2). Nos pacientes com hepatite C, deve ser considerado o tratamento com interferon, apesar do risco de rejeição e perda do enxerto renal⁽²⁴⁾. Recomenda-se a suspensão da azatioprina, nos casos em que estiver sendo utilizada⁽⁵⁾.

Referências Bibliográficas

1. Al Faraidy K, Yoshida EM, Davis JE, Vartanian RK, Anderson FH, Steinbrecher UP. Alteration of the dismal natural history of fibrosing cholestatic hepatitis secondary to hepatitis B virus with the use of lamivudine. *Transplantation* 1997;64(6):926-8.
2. Chan TM, Wu PC, Li FK, Lai CL, Cheng IK, Lai KN. Treatment of fibrosing cholestatic hepatitis with lamivudine. *Gastroenterology* 1998;115(1):177-81.
3. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354(10):1001-10.
4. David Neto E, Americo da Fonseca J, Jota de Paula F, Nahas WC, Sabbaga E, Ianhez LE. The impact of azathioprine on chronic viral hepatitis in renal transplantation: a long-term, single-center, prospective study on azathioprine withdrawal. *Transplantation* 1999;68(7):976-80.

5. Delladetsima JK, Boletis JN, Makris F, Psychogiou M, Kostakis A, Hatzakis A. Fibrosing cholestatic hepatitis in renal transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Liver Transpl Surg* 1999;5(4):294-300.
6. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus-related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials. *Transplantation* 2004;77(6):859-64.
7. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005;5(6):1452-61.
8. Fontaine H, Vallet-Pichard A, Chaix ML, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency. *Transplantation* 2005;80(8):1086-92.
9. Fontaine H, Vallet-Pichard A, Equi-Andrade C, et al. Histopathologic efficacy of ribavirin monotherapy in kidney allograft recipients with chronic hepatitis C. *Transplantation* 2004;78(6):853-7.
10. Garnier JL, Chevallier P, Dubernard JM, Trepo C, Touraine JL, Chossegros P. Treatment of hepatitis C virus infection with ribavirin in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1997;29(1-2):783.
11. Gentil MA, Rocha JL, Rodríguez Algarra G, et al. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(10):2455-60.
12. Izopet J, Rostaing L, Sandres K, et al. Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2000;181(3):852-8.
13. Jarvis B, Faulds D. Lamivudine. A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs* 1999;58(1):101-41.
14. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354(10):1011-20.
15. Lee WC, Wu MJ, Cheng CH, Chen CH, Shu KH, Lian JD. Lamivudine is effective for the treatment of reactivation of hepatitis B virus and fulminant hepatic failure in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(5):1074-81.
16. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29(1):257-63.
17. Parfrey PS, Forbes RD, Hutchinson TA, et al. The impact of renal transplantation on the course of hepatitis B liver disease. *Transplantation* 1985;39(6):610-5.
18. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med* 1992;327(13):910-5.
19. Pirson Y, Alexandre GP, Ypersele C. Long-term effect of hbs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 1977;296(4):194-6.
20. Rostaing L, Henry S, Cisterne JM, Duffaut M, Icart J, Durand D. Efficacy and safety of lamivudine on replication of recurrent hepatitis B after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997;64(11):1624-7.
21. Rostaing L, Modesto A, Baron E, Cisterne JM, Chabannier MH, Durand D. Acute renal failure in kidney transplant patients treated with interferon alpha 2b for chronic hepatitis C. *Nephron* 1996;74(3):512-6.
22. Roth D, Zucker K, Cirocco R, et al. A prospective study of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1996;61(6):886-9.
23. Soffredini R, Rumi M, Lampertico P, et al. Increased detection of antibody to hepatitis C virus in renal transplant patients by third-generation assays. *Am J Kidney Dis* 1996;28(3):437-40.
24. Toth CM, Pascual M, Chung RT, et al. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: response to interferon-alpha therapy. *Transplantation* 1998;66(9):1254-8.