

## Impacto da hepatite C na mortalidade de pacientes em hemodiálise

Impact of hepatitis C in mortality in patients on hemodialysis

### Autores

Cristian Paul Leon Rabanal<sup>1</sup>

Dr. Javier Cieza Zevallos<sup>2</sup>

Roberto Cieza Cusato<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Peruana Cayetano Heredia

<sup>2</sup>Serviço de Nefrologia Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima – Peru

Data de submissão: 28/01/2010

Data de aprovação: 03/08/2010

### Correspondência para:

Dr. Cristian León Rabanal Hospital Nacional Cayetano Heredia. Servicio de Nefrología. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres Lima – Perú.  
E-mail: cristianleonr27@hotmail.com

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

### RESUMO

**Objetivo:** As causas mais importantes de mortalidade em pacientes com Doença Renal Crônica Terminal (DRCT) são as doenças cardiovasculares. No entanto, existem doenças infecciosas virais (hepatite B e C) que se tornaram uma questão de grande importância para pacientes em hemodiálise, pois afetam a sua sobrevivência aumentando a morbidade e a mortalidade. Nosso objetivo foi estudar a influência da hepatite C na mortalidade em pacientes em hemodiálise. **Métodos:** Realizamos um estudo de coorte não concorrente durante 10 anos. **Resultados:** Foram estudados 74 pacientes em cada coorte. A hepatite C não aumentou o risco de morte nos pacientes e a sobrevivência dos pacientes com essa infecção foi melhor do que no grupo sem hepatite C. A sobrevivência em pacientes não infectados no primeiro e quinto anos foi de 93,9% e 52,3%; e para os não infectados foi de 95,5% e 73,1%, respectivamente (*Log Rank Mantel Cox*,  $p = 0,02$ ). **Conclusão:** Não encontramos aumento no risco de mortalidade. A hepatite C não se correlaciona com aumento de mortalidade em pacientes com DRCT em programa de hemodiálise.

**Palavras-chave:** insuficiência renal crônica, hepatite C, mortalidade, diálise renal.

[J Bras Nefrol 2010;32(4): 337-341]©Elsevier Editora Ltda.

### ABSTRACT

**Objective:** Cardiovascular diseases are the most important causes of mortality in patients with end-stage renal disease. However, viral infections (hepatitis B and C) have acquired great importance for patients undergoing hemodialysis, because they affect patients' survival and increase morbidity and mortality. This study aimed at assessing the influence of hepatitis C on the mortality of patients undergoing hemodialysis. **Methods:** This is a non-concurrent cohort study during a period of ten years. **Results:** Each cohort comprised 74 patients. Hepatitis C did not increase the risk of death, and the survival of infected patients was better than that of patients without hepatitis C. The one-year and five-year survivals of non-infected patients were 93.9% and 52.3%, respectively, while those of non-infected patients were 95.5% and 73.1%, respectively (*Cox-Mantel log-rank*,  $p = 0.02$ ). **Conclusion:** No increase in mortality risk was observed. Hepatitis C did not correlate with an increase in mortality in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis.

**Keywords:** chronic kidney failure, hepatitis C, mortality, renal dialysis.

### INTRODUÇÃO

Reconhecendo que nos últimos 20 anos as causas mais importantes de mortalidade em hemodiálise (HD) têm sido as causas cardiovasculares, a presença de infecção crônica gerou uma série de especulações sobre a sua importância para o estado final dos pacientes com esta

forma de terapia renal substitutiva. Entre essas doenças crônicas, a infecção pelos diferentes vírus da hepatite obteve uma atenção especial. Com relação ao vírus da hepatite B, as políticas de vacinação sistemática e o estabelecimento de medidas rigorosas de biossegurança nas unidades de HD permitiram o êxito no controle da infecção, com virtual eliminação

do problema entre pacientes em diálise crônica. Não aconteceu o mesmo com a hepatite C, inicialmente descrita como hepatite não A, não B, e mais tarde em 1989, identificada como C.<sup>1,2</sup>

A precisão do teste para detectar o ADN da Hepatite C nos últimos anos permitiu identificar com sucesso a presença do vírus na cadeia epidemiológica dos bancos de sangue e limitar a transmissão em pacientes crônicos em HD. No entanto, não conseguiu evitar um período de rápida expansão da doença em unidades de HD, nem reconhecer outros aspectos relevantes para a transmissão que não dependam de transfusões de sangue e que são mais difíceis de intervir.<sup>2</sup>

Embora estes problemas tenham sido resolvidos, estuda-se o efeito da infecção sobre a mortalidade de pacientes crônicos em HD e, aparentemente, este efeito é inexistente ou controverso. No entanto, alguns estudos mostram um aumento do risco da mortalidade em comparação com pacientes sem hepatite C. Este risco está associado ao aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes com menos de 65 anos. Ainda não está claro se este efeito é devido à inflamação ou doença associada ao fígado.<sup>3,4,5,6</sup>

Os pacientes crônicos em HD apresentam características próprias de cada país e população. Estas diferenças podem ser estabelecidas em níveis regional e local, e, dessa forma, o efeito sobre a letalidade pode ser diferente para cada situação.<sup>6</sup>

No Peru, algumas situações específicas relacionadas com a hepatite C em serviços de HD devem ser enfatizadas. Por exemplo, a epidemia caracterizada por taxas de infecção em até 70% ou mais, na década de 1990,<sup>12</sup> tem diminuído acentuadamente nos últimos anos devido a políticas de saúde instauradas para melhorar as unidades prestadoras de serviços laboratoriais em grupos potenciais de doadores de sangue infectados com o vírus da hepatite C. Outra medida foi o isolamento dos pacientes infectados com o vírus da hepatite C em unidades especiais, gerando unidades de hemodiálise que só tratam os pacientes infectados ou não infectados, limitando o número de pacientes infectados em cada unidade.<sup>12,13,14</sup>

Esta política, tomada de forma intuitiva no início, foi bem sucedida, como publicamos anteriormente.<sup>14</sup> Agora, temos necessidade de estudar em nossa população o efeito sobre a letalidade da soropositividade para hepatite C, controlando variáveis críticas, usando um estudo de coortes, uma vez que o estudo anterior analisou um pequeno número de indivíduos com baixa incidência na mudança de sorologia negativa para positiva.

É importante em populações como a nossa resolver o problema da prevalência da hepatite C e seu efeito no tempo. Assim, é possível iniciar ações farmacológicas para preservar o prognóstico de sobrevivência de nossos pacientes. Mesmo que tal intervenção seja controversa na literatura internacional.

O objetivo deste estudo foi o de observar se há uma associação entre a presença de marcadores positivos de hepatite C e da mortalidade em nossa população.

## MÉTODOS

Foram estudadas duas coortes de pacientes em hemodiálise crônica no modelo de coorte não concorrente. O estudo foi feito em pacientes internados em um centro de hemodiálise em Lima, no Peru, desde 1º de janeiro de 1985 a 31 de dezembro de 2007. Assumiu-se como hipótese de trabalho a probabilidade da hepatite C aumentar o risco relativo de morte em uma vez e meia, aceitando uma taxa de mortalidade da população em geral de 50% durante cinco anos de acompanhamento no programa de hemodiálise.

A amostra calculada foi de 65 pacientes em cada coorte, com um paciente exposto (infectado com hepatite C) por um paciente não exposto (não infectado com hepatite C) e acrescentou-se 10% da amostra para evitar os vieses na perda de dados. Sendo definido o tamanho de cada coorte em 74 pacientes.

Foi feita a análise de mortalidade ajustada às variáveis: sexo, idade e etiologia da doença de base, para evitar vieses que poderiam influenciar no resultado da mortalidade. A análise de sobrevivência foi realizada através da curva de risco de Kaplan Meier, teste log-rank e análise multivariada de Cox. Os resultados apresentados são aqueles que atingiram um valor estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ). Estão expressos em tabelas e curvas de sobrevivência.

## RESULTADOS

Foram estudados 74 pacientes em cada coorte. Os dados gerais das coortes são apresentados na Tabela 1. Não houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis de controle entre as coortes, sendo assim assegura-se ter dois grupos comparáveis para análise no modelo de mortalidade ajustada onde foram controladas as variáveis que poderiam influenciar no resultado final.

Como resultado do emparelhamento, observou-se que o período de internação dos pacientes em diálise foi diferente entre as coortes. Este é o efeito do aumento de pacientes infectados após o ano 2000 (Tabela 2).

Na análise univariada, nenhuma variável foi associada ao risco de morte ( $p > 0,05$ ). Entretanto, a análise multivariada de regressão de risco de Cox é apresentada na Tabela 3, na qual revelou uma relação inversa entre a infecção por hepatite C e risco de morte. Esta análise foi feita ajustando-se as variáveis que poderiam influenciar neste resultado.

Mesmo assim, a Figura 1 mostra a curva de sobrevivência global dos pacientes que estão infectados é a mesma que os dados da literatura internacional demonstram, mas a Figura 2 mostra as curvas de sobrevivência das gerações onde a sobrevivência dos pacientes com

hepatite C é melhor que dos pacientes sem hepatite C. A Figura 3 mostra o risco cumulativo de morte dos pacientes infectados e não infectados com HCV que é similar ao resultado anterior.

## DISCUSSÃO

Nossos resultados mostram que o risco de mortalidade entre os pacientes com insuficiência renal em hemodiálise não é negativamente relacionada com a hepatite C, e, em vez disso, paradoxalmente, a sobrevivência é mais elevada nestes pacientes. Ao contrário do que é visto em outros estudos sobre o tema,<sup>7,10,16,18</sup>

**Tabela 1** CARACTERÍSTICAS GERAIS DA COORTE

Variável	Pacientes expostos <sup>†</sup>	Pacientes-controle <sup>††</sup>	Valor de "p"
Sexo			> 0,05
Homens	46	44	
Mulheres	28	26	
Idade			> 0,05
< 60 anos	38	27	
> 60 anos	40	40	
Etiologia da DRC*			> 0,05
Glomerulonefrite primária	21	16	
Hipertensão	14	11	
Nefropatias intersticiais	11	6	
Nefropatia diabética	15	22	
Outras etiologias	13	8	

\* Doença renal crônica, <sup>†</sup> Infectados com hepatite C, <sup>††</sup> Não infectados com hepatite C.

**Tabela 2** TEMPO DA ENTRADA NA TERAPIA HEMODIALÍTICA ATÉ O INÍCIO DO SEGUIMENTO DAS COORTES

Período para o programa	Pacientes expostos <sup>†</sup>	Pacientes controles <sup>††</sup>
1985-1990	7	3
1991-1995	5	0
1996-2000	35	13
2001-2005	18	29
2005-2007	9	25

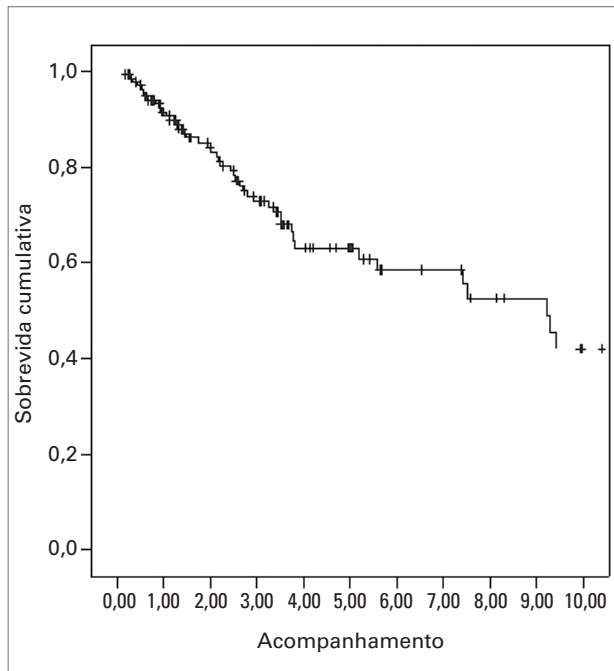
<sup>†</sup> Infectados com hepatite C, <sup>††</sup> Não infectados com hepatite C.

**Tabela 3** ANÁLISE MULTIVARIADA DE RISCO DE COX – TODAS AS VARIÁVEIS

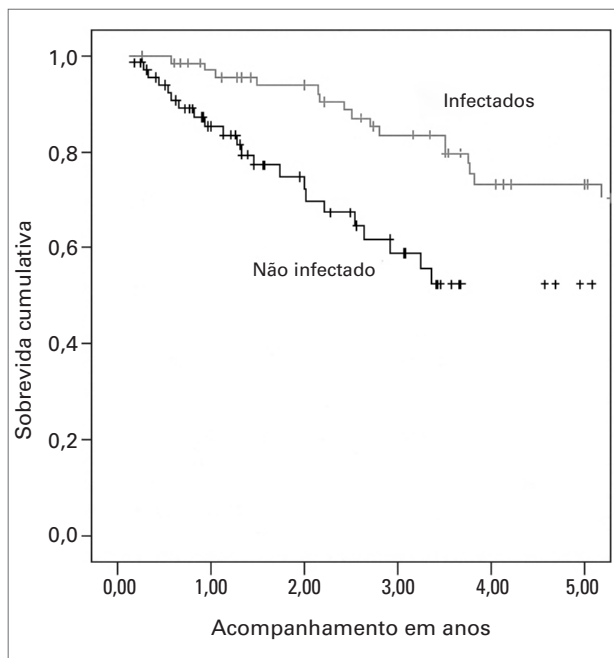
Variável	B	SE	p	Exponencial ( $\beta$ )
HVC	- 0,553	0,364	0,129	0,575
Sexo	0,330	0,318	0,300	1,391
Ano de entrada	0,042	0,038	0,267	1,043
Idade > 60	0,620	0,366	0,090	1,858
Diagnóstico	0,004	0,046	0,235	1,004

p = 0,035.

**Figura 1.** Sobrevida geral da população.

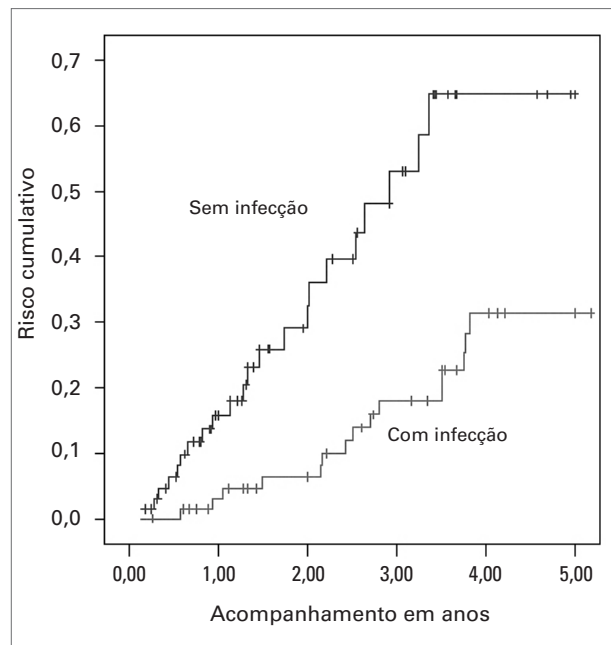


**Figura 2.** Supervivência em função de ter ou não infecção pelo VHC.



Nosso projeto permitiu controlar importantes variáveis de confusão que podem distorcer os resultados, como por exemplo a doença de base, o sexo e a idade. Os resultados mostraram que a infecção com a hepatite C não influenciou negativamente a sobrevida de nossos pacientes em hemodiálise crônica, conforme descrito em estudos anteriores<sup>7,10,16</sup> e, paradoxalmente, as curvas de sobrevida e risco de morte são melhores em pacientes infectados.

**Figura 3.** Risco cumulativo de morte nos pacientes com e sem infecção pelo VHC.



Tem sido demonstrado em pessoas sem doença renal que a infecção pelo VHC tem um efeito negativo na sobrevida das pessoas.<sup>2</sup> No entanto, em pacientes em hemodiálise crônica, a infecção pelo VHC não parece ter a mesma forma negativa do que em pacientes sem doença renal crônica. A literatura apresenta dados conflitantes a serem analisados cuidadosamente.<sup>6,7,8</sup>

Os mecanismos potencialmente envolvidos no efeito protetor da hepatite C ainda devem ser estudados, mas é possível que os pacientes com essa doença tenham um acompanhamento médico mais próximo e as possíveis complicações sejam detectadas cedo no acompanhamento.

É provável que os resultados conflitantes estejam sujeitos a variáveis de confusão que não tenham sido consideradas, como o estado nutricional ou estado funcional cardiovascular, que desempenham um papel diferente dependendo de onde a observação foi feita. Nossa população tem uma alta taxa de pacientes desnutridos, nos quais pode ter havido uma pré-seleção que gera vieses não detectáveis na amostra.

No Peru, a infecção pelo VHC é ainda um problema grave em unidades de hemodiálise, embora sua prevalência tenha diminuído acentuadamente nos últimos anos graças a políticas de saúde destinadas a controlar a doença.<sup>12,13</sup>

Um trabalho publicado anteriormente mostrou que a infecção está associada a determinados fatores de risco, típicos da política de saúde para o atendimento de pacientes em hemodiálise crônica no Peru,

onde eles recebem o mesmo serviço de hemodiálise pela iniciativa privada (contratada pelo Estado), que é diferente daquele que oferece prestação direta de serviços auxiliares públicos (uso de sangue, internação hospitalar, gerenciamento de acesso vascular e resolução de situações de emergência e tratamentos cirúrgicos). Isso, combinado com uma política que incentiva uma alta rotatividade de pacientes são fatores que afetam a alta prevalência da infecção pelo VHC em nosso país e que estão sendo progressivamente corrigidos.<sup>14</sup>

Outra observação, neste contexto de alta prevalência da infecção pelo VHC, é a importância de minimizar a carga de pacientes infectados em unidades de hemodiálise. Estes não devem ultrapassar um determinado limiar (próximo de 50%), porque desenvolve um rápido aumento na incidência de infecção pelo VHC, além de cumprir as medidas de biossegurança aceitas internacionalmente.

Uma possível limitação do estudo foi a de não considerar outras variáveis como a doença óssea metabólica ou o estado nutricional na análise, entretanto as variáveis mais importantes foram controladas.

Podemos concluir deste estudo que a sobrevida dos pacientes com hepatite C não mostra um agravamento da probabilidade de morrer. E é muito provável que outras variáveis específicas possam exercer maior efeito que a infecção com a hepatite C em pacientes de hemodiálise.

## REFERÊNCIAS

1. Terrés-Speziale AM. Hepatitis C. Historia natural y estado actual de su manejo. *Rev Mex Patol Clin* 2003; 50:179-89.
2. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345:41-52.
3. Zacks SL, Fried MW. Hepatitis B and C and renal failure. *Infec Dis Clin North Am* 2001; 15:877-99.
4. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008; 49:613-24.
5. Johnson W, Dent H. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1598-603.
6. Fabrizi F, Bunnapradist S, Lunghi G, Aucella F, Martin P. Epidemiology and clinical significance of hepatotropic infections in dialysis patients. Recent evidence. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56:249-57.
7. Santoro D, Mazzaglia G. Hepatitis status and mortality in hemodialysis population. *Renal Failure* 2009; 31:6-12.
8. Fabrizi F, Poordad FF. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36:3-10.
9. Fabrizi F, Lunghi G. Hepatitis C virus infection and the dialysis patient. *Semin Dial* 2007; 20:416-22.
10. Fabrizi F, Takkouche B. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2007; 14:697-703.
11. Mello LA. Hepatitis C serum prevalence in hemodialyzed patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40:290-4.
12. Javier Cieza Z, Pinares A. Factores de riesgo para infección por hepatitis C en dos unidades de diálisis de Lima-Perú. *Rev Med Exp* 2001; 18:5-8.
13. De los Ríos R, Miyahira J. Prevalencia de anticuerpos anti-hepatitis C en pacientes en hemodiálisis crónica. *Rev Medica Herediana* 1997; 8:67-71.
14. Valencia Y, Cieza Z. Factors associated with Hepatitis C infection in patients with chronic hemodialysis. *Rev Gastroenterol* 2009; 29:11-6.
15. Perico N, Cattaneo D. Hepatitis C infection and chronic renal diseases *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:207-20.
16. Butt AA, Skanderson M, McGinnis KA. Impact of hepatitis C virus infection and other comorbidities on survival in patients on dialysis. *J Viral Hepat* 2007; 14:688-96.
17. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:631-57.
18. Butt AA, Xiaoqiang W. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. *Clin Infect Dis* 2009; 49:225-32.