

EFEITO A LONGO PRAZO DA INFECÇÃO PELOS VÍRUS DAS HEPATITES B E C NA SOBREVIDA DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI

JOSÉ ROBERTO MISSEL CORRÊA, FABRÍCIO DOMINGOS ROCHA, ALESSANDRO AFONSO PERES,
LUIZ FELIPE GONÇALVES, ROBERTO CERATTI MANFRO

Trabalho realizado na Unidade de Transplante Renal - Serviço de Nefrologia
do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS.

RESUMO – OBJETIVO. Avaliar o impacto da infecção pelo HBV (vírus da hepatite B) e pelo HCV (vírus da hepatite C) na sobrevida a longo prazo de pacientes transplantados renais e seus enxertos.

MÉTODOS. Cento e nove pacientes transplantados renais foram avaliados quanto à presença de anticorpos contra o HCV e presença do antígeno de superfície do HBV. Os pacientes foram divididos em quatro grupos, de acordo com os resultados das sorologias, e seguidos pelo período de 10 anos para avaliação das sobrevidas. As diferenças de idade, sexo, etiologia da insuficiência renal, tempo de diálise, e tempo pós-transplante renal foram avaliados nos grupos.

RESULTADOS. Os grupos diferiram apenas nos parâmetros de tempo de diálise prévio ao transplante renal, sendo este significativamente maior nos pacientes anti-HCV positivos. Houve maior número de pacientes re-transplantados nos grupos anti-HCV e HbsAg positivos. Não houve diferença significativa nas sobrevidas

de pacientes infectados pelos vírus B ou C (grupo anti-HCV positivo sobrevida de 10 anos: 71,0%; risco relativo: 1,13; IC 95%: 0,86 – 1,47. Grupo HbsAg positivo sobrevida de 10 anos: 77,8%; risco relativo: 1,03; IC 95%: 0,7 – 1,5). O grupo com co-infecção pelos vírus B e C apresentou sobrevida de 10 anos significativamente menor que os demais (37,5%; risco relativo: 2,13; IC 95%: 0,86 – 5,28). Todos os grupos foram comparados à sobrevida de 10 anos com o grupo índice (sem infecção pelo HbsAg ou anti-HCV), que foi de 80,0%. As sobrevidas dos enxertos não apresentaram diferenças com significância estatística.

CONCLUSÃO. No presente estudo evidenciou-se diferença significativa na sobrevida de pacientes transplantados renais infectados concomitantemente pelos vírus das hepatites B e C.

UNITERMOS: Transplante Renal. Hepatite B. Hepatite C.

INTRODUÇÃO

A doença hepática continua sendo um problema relevante após o transplante renal. Isto decorre principalmente de toxicidades por drogas ou de infecções por vírus hepatotrópicos, em especial os vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV). Enquanto a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B vem declinando continuamente em pacientes em tratamento dialítico e, em decorrência, nos pacientes transplantados renais, a prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C tem permanecido estável. As razões para estes achados parecem ser diversas. O melhor conhecimento da transmissibilidade do HBV e a disponibilidade de vacinas efetivas parecem ter contribuído significativamente para o seu declínio. Já no que

concerne à infecção pelo HCV, o quadro é menos promissor. Não existe, no momento, disponibilidade de vacinas efetivas, a transmissibilidade no ambiente da hemodiálise é alta, a prevalência de infecção no nosso meio supera os 30%¹ e a incidência é da mesma forma elevada, mantendo uma correlação significativa com a prevalência². Acredita-se que as principais causas de infecção pelo HBV e pelo HCV nos pacientes hemodializados, posteriormente submetidos a transplantes renais, seja o uso frequente de derivados de sangue pelo paciente renal crônico, a transmissibilidade no ambiente da diálise e a infecção de receptores por enxertos de doadores infectados. O uso imperativo de imunossupressão farmacológica nos pacientes transplantados renais pode potencialmente alterar a evolução da história natural destas infecções, propiciando um curso mais acelerado do dano hepático na medida em que possibilita maior replicação viral ou, alternativamente, diminuindo a resposta inflamatória e assim a agressão tecidual³. O objetivo do presente trabalho é determinar se a presença de infecção isolada pelo HBV ou pelo HCV, assim

como a concomitância destas infecções, produz efeito deletério na sobrevida, em longo prazo, de pacientes transplantados renais ou na sobrevida de seus enxertos. Os resultados iniciais deste estudo, com seguimento até cinco anos, não demonstraram diferenças significativas nas sobrevidas de pacientes e enxertos⁴. No presente relato ampliamos o tempo de seguimento para 10 anos.

MÉTODOS

Em 1993 foi feito o estudo de prevalência inicial quando se estabeleceram, de acordo com o resultado dos testes sorológicos para os vírus das hepatites B e C, quatro coortes de pacientes transplantados renais⁵. No total 109 pacientes transplantados renais foram analisados. Os parâmetros de idade, raça, sexo, etiologia da insuficiência renal crônica terminal, tempo em diálise prévia ao transplante e tempo pós-transplante ao serem realizadas as sorologias foram avaliados e correlacionados com os resultados das mesmas. Da mesma forma, o número de transfusões sanguíneas,

*Correspondência:

Unidade de Transplante Renal Serviço de Nefrologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350 – Cep: 90035-003
Porto Alegre – RS – Tel. (51) 3316-8295
rmanfro@hcpa.ufrgs.br

transplantes renais prévios e origem do enxerto foram avaliados. No momento da análise inicial o tempo de seguimento médio pós-transplante era de $35,7 \pm 28,6$ meses. A partir de então avaliou-se o seguimento pós-transplante pelo período de oito anos, sendo estabelecidas as curvas de sobrevida de pacientes e enxertos. Assim, considerando-se o tempo total pós-transplante, incluindo os períodos pré e pós a avaliação sorológica, o tempo de seguimento médio pós-transplante supera 10 anos. A investigação sorológica foi realizada para a presença de anticorpos anti-HCV por um ensaio imunoenzimático de segunda geração (ELISA; Monolisa, Pasteur, França). Os pacientes foram adicionalmente testados quanto à presença do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HbsAg; Organon, Holanda). Pelo período que se estendeu de julho de 1993 a junho de 2001 analisou-se as causas das perdas de enxertos e as causas dos óbitos. A análise estatística foi realizada pelos testes qui-quadrado ou Fischer, além de testes t não pareados, ANOVA e Kruskal-Wallis sempre que apropriado. As análises de sobrevida foram feitas pelo teste de Kaplan-Meier e teste *Log Rank*. Valor de *p* menor que 0,05 foi requerido para significância estatística.

RESULTADOS

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à distribuição por raça e etiologia da insuficiência renal crônica. Estratificando-se os pacientes de acordo com os resultados das sorologias para os vírus B e C, conforme demonstrado na Tabela I, verifica-se maior prevalência de pacientes não infectados (52 indivíduos, 47,7%), alta prevalência de pacientes infectados unicamente pelo vírus da hepatite C (36 pacientes, 33%), treze pacientes (11,9%) infectados exclusivamente pelo vírus da hepatite B e oito pacientes (7,3%) co-infectados pelo HCV e HBV. Na Tabela I também estão demonstrados os resultados das variáveis que poderiam interferir nos desfechos principais. Observa-se que apenas nos itens tempo em tratamento dialítico e transplantes renais prévios foram encontradas diferenças com significância esta-

Tabela I – Comparações entre os quatro grupos de pacientes receptores de transplante renal estudados

HB/HCV	- / -	+ / -	- / +	+ / +	p****
Pacientes	52 (47,7%)	13 (11,9%)	36 (33,0%)	8 (7,3%)	
Idade (anos)	$42,0 \pm 10,0$	$36,2 \pm 11,8$	$43,9 \pm 14,3$	$39,2 \pm 9,6$	NS
Sexo (M/F)	37/15	9/4	16/20	5/3	NS
Doador (V/C)	25/27	6/7	17/19	6/2	NS
Tempo Diálise*	44,7	52,0	71,3	53,4	0,001
TR prévios**	0	3	3	0	0,021
Transfusões***	$3,7 \pm 3,7$	$8,3 \pm 9,3$	$7,5 \pm 9,6$	$7,6 \pm 7,5$	NS
Tempo de TR****	124 ± 55	125 ± 50	125 ± 43	129 ± 65	NS

M/F = masculino/feminino; V/C = vivo/cadáver

* Tempo em tratamento dialítico antes do transplante renal (meses)

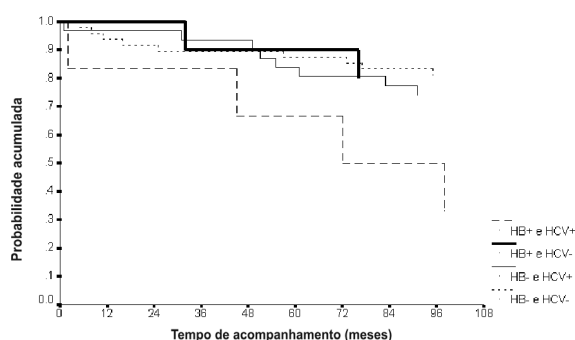
** Número de pacientes com transplante renal prévio

*** Número de unidades de sangue transfundidas

**** Tempo decorrido desde o transplante renal (meses)

***** Nível de significância: $p < 0,05$. Vide texto.

Figura 1 – Sobrevida dos pacientes de acordo com as sorologias para os vírus das hepatites B e C. Análise por Kaplan-Meier e Log Rank grupo de pacientes co-infectados pelos vírus B e C apresenta menor sobrevida ($p < 0,05$)



tística entre os grupos. O grupo de pacientes infectados pelo HCV foi o que apresentou maior tempo de permanência em diálise e os grupos de pacientes infectados pelo HCV ou pelo HBV apresentaram maior número de pacientes submetidos a um segundo (cinco pacientes) ou terceiro (um paciente) transplante renal, respectivamente.

A sobrevida global dos pacientes foi de 76,1% no período de 10 anos. Vinte e seis pacientes morreram no período de acompanhamento. A sobrevida global dos enxertos no mesmo período foi de 46,7%. Houve, no período de acompanhamento, cinquenta e uma perdas de enxerto, dezenove por óbito, 24 por nefropatia crônica do enxerto e oito por outras razões: pielonefrite recorrente com

perda progressiva e esgotamento da função renal em dois casos; rejeição após a suspensão da imunossupressão em um caso; nefrotoxicidade pela ciclosporina em um paciente e por razões que não ficaram claras em quatro outros casos.

Na Figura 1 estão demonstradas as sobrevidas dos pacientes e na Figura 2 estão demonstradas as sobrevidas dos enxertos, nos diferentes grupos no período de acompanhamento. Na análise estatística não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas nas sobrevidas dos enxertos (LogRank; $P=0,62$). No entanto, as sobrevidas dos pacientes foram significativamente menores nos pacientes com co-infecção pelos vírus B e C quando comparados aos pacientes não

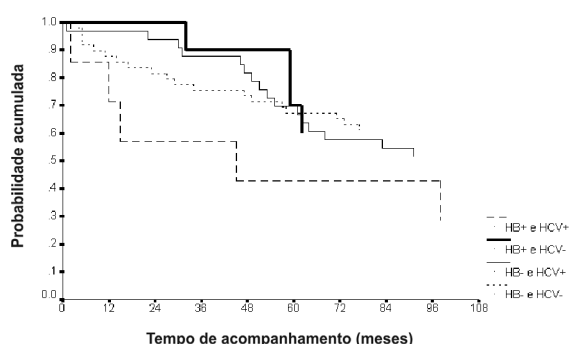
Tabela 2 – Causas de perdas de enxerto de acordo com a presença de infecção pelos vírus das hepatites B e C

HB/HCV	NCE*	Óbito	Outros	Total	RR(IC95%)**
- / - (52)	11	5	5	21	1
+ / - (13)	5	1	1	7	1,64 (0,73 – 3,70)
- / + (36)	8	9	1	18	1,19 (0,80 – 1,77)
+ / + (08)	0	5	0	5	1,59 (0,63 – 4,00)
Total (109)	24	19	8	51	1,12 (0,84 – 1,49)

() = Número de pacientes avaliados

*NCE = Nefropatia crônica do enxerto

**Risco relativo e intervalo de confiança de 95%

Figura 2 – Sobrevida dos enxertos renais de acordo com as sorologias para os vírus das hepatites B e C. Análise por Kaplan-Meier e Log Rank diferenças não significativas

Tabela 3 – Causas de óbito de acordo com a presença de infecção pelos vírus das hepatites B e C

HB/HCV	Infeccioso	CaV-CeV*	Hepática	Outros	Total	RR(IC95%)**
- / - (52)	7	1	0	2	10	1
+ / - (13)	0	2	0	0	2	0,95 (0,73-1,25)
- / + (36)	5	3	1	0	9	1,08 (0,86-1,36)
+ / + (08)	1	2	0	2	5	2,15 (0,87-5,32)
Total (109)	13	8	1	4	26	1,06 (0,90-1,26)

() = Número de pacientes avaliados

*CaV-CeV = cardíaco e cerebrovascular

**Risco relativo e intervalo de confiança de 95%

Tabela 4 – Resultados das biópsias hepáticas de acordo com a presença de infecção pelos vírus das hepatites B e C

BC	(n)	HCP*	HCA*	Esteatose	Cirrose	Outros
-/-	(52/04)	0	0	1	0	3
+/-	(13/01)	1	0	0	0	0
-/+	(36/14)	5	2	6	0	1
+/+	(08/02)	0	1	0	1	0
Total	109/21)	6	3	7	1	4

*Hepatite crônica persistente; # Hepatite crônica ativa

infetados, (Log Rank; $P < 0,05$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas sobrevidas dos pacientes não infectados comparados com os infectados pelo HCV ($P = 0,48$) ou infectados pelo HBV ($P = 0,71$).

O grupo de pacientes negativos para os vírus das hepatites B e C apresentou, no período de 10 anos, sobrevida de 80,7%. Nos grupos com positividade isolada para o HBV ou para o HCV, as sobrevidas ao término de dez anos foram de 84,6% e 77,1%, respectivamente. Por fim, o grupo que apresentou o maior risco de óbito ao longo de 10 anos foi o formado pelos pacientes infectados simultaneamente pelos vírus B e C, com 37,5% de sobrevida ao longo do período estudado ($P = 0,02$).

Ao se avaliar as sobrevidas dos enxertos renais ao longo de 10 anos, encontrou-se 59,6% no grupo não-infectado pelos vírus B e C. Já no grupo infectado apenas pelo HBV e no grupo infectado apenas pelo HCV foram encontradas sobrevidas renais de 46,1% e 50,0%, respectivamente. Finalmente, no grupo co-infectado pelos vírus B e C encontrou-se sobrevida de enxertos de 37,5%. As diferenças dos valores das sobrevidas não alcançaram significância estatística. (LogRank $P = 0,17$).

As causas de perdas de enxerto nos diferentes grupos, assim como as causas de óbito estão demonstradas nas Tabelas 2 e 3, respectivamente. As principais causas de perda em enxertos nos quatro grupos foram o desenvolvimento de nefropatia crônica do enxerto e óbito com rim funcionante. As principais causas de óbito foram as doenças infecciosas e doença cardiovascular ou doença cerebrovascular. Estabeleceu-se o risco relativo de perda de enxerto e de óbito usando-se como grupo índice (risco relativo = 1) o grupo de pacientes sem infecção pelos vírus das hepatites B e C. Apesar de os resultados para a perda de enxertos não terem alcançado significância estatística, observa-se um risco relativo aumentado na presença das infecções pelos vírus B e C.

No período do estudo 21 pacientes (19,3%) foram submetidos a biópsias hepáticas (Tabela 4). Observou-se a presença de hepatite crônica ativa, hepatite crônica persistente e esteatose como diagnósticos mais frequentes.

DISCUSSÃO

A avaliação das prevalências de infecção pelo HBV e pelo HCV nesta amostra de pacientes transplantados renais revela uma elevada prevalência da infecção pelo HCV (40%). Tal prevalência é semelhante à encontrada em outros levantamentos nacionais contemporâneos a este estudo, sendo também semelhante àquela descrita em pacientes em tratamento dialítico no Brasil^{1,6}. As taxas de soropositividade para o HBV são também elevadas, em torno de 20%, superiores às verificadas em outras séries publicadas, mas ainda assim inferior àquela relatada em um grande estudo brasileiro feito em São Paulo⁷. Estes achados são possivelmente devidos às altas taxas de infecção pelos vírus B e C verificadas nas unidades de diálise no Brasil. A necessária diminuição destes números deverá ocorrer, e possivelmente já venha ocorrendo, com a adoção de medidas preventivas como o rastreamento adequado do sangue, utilização de cuidados universais para prevenção de infecções nas unidades de diálise, isolamento de pacientes infectados e vacinação dos pacientes renais crônicos suscetíveis. Cabe salientar que a imensa maioria destes pacientes foi transplantada em uma época em que não se dispunha de testes para a detecção do HCV, assim como também não havia, como há presentemente, no sistema público de saúde, disponibilidade de vacinação para o HBV.

O curso clínico e os desfechos impostos pela infecção pelo HCV em pacientes transplantados renais têm sido alvo de muitos estudos. Muitos destes estudos publicados não têm demonstrado, de forma inequívoca, um efeito deletério desta infecção viral em pacientes transplantados renais a curto ou médio prazo^{3,8,9}. No entanto, em estudos com maior tempo de seguimento tem-se demonstrado pior sobrevida dos pacientes anti-HCV positivos quando comparados aos anti-HCV negativos^{10,11,12}. Neste estudo não encontramos diferenças significativas nas sobrevidas de pacientes e enxertos após

um acompanhamento médio próximo de 10 anos. Em consonância com os nossos resultados, dados de milhares de pacientes do registro científico norte-americano de transplantes renais não evidenciaram um efeito negativo da infecção pelo HCV na sobrevida de pacientes transplantados renais. Pelo contrário, a sobrevida dos pacientes foi maior no grupo infectado pelo HCV, embora tenha havido uma tendência a menor sobrevida, em longo prazo, dos enxertos dos pacientes infectados. No entanto, deve ser considerada a possibilidade de que o efeito deletério significativo da infecção pelo HCV só possa ser detectado na segunda década pós-transplante¹³.

A infecção pelo HBV tem classicamente sido apontada como um fator de risco significativo para o óbito pós-transplante renal^{14,15}. No entanto, um recente estudo de grande porte não evidenciou maior mortalidade ou perda de enxerto em pacientes infectados pelo HBV quando comparados aos não-infectados, o que está de acordo com os resultados do presente trabalho¹⁶. Por outro lado, neste mesmo estudo, encontrou-se importante progressão da doença hepática e desenvolvimento de cirrose e hepatocarcinoma nos pacientes infectados pelo vírus da hepatite B¹⁶. A discrepância nos resultados entre os estudos mais antigos e mais recentes pode ser atribuída a duas possibilidades: a primeira, que os estudos anteriores ao início da década de 90 tenham, inadvertidamente, incluído pacientes co-infectados pelo HCV e a segunda, a presença de infecção oculta pelo HBV em pacientes com hepatite crônica pelo HCV. Nesta situação o HBV pode só ser detectável pela pesquisa de seu DNA¹⁷.

Apesar do limitado número de observações em nossa amostra, é importante observar o prognóstico reservado apresentado pelos pacientes com co-infecção pelos vírus B e C. A exemplo do presente estudo, onde uma diminuição significativa da sobrevida dos pacientes co-infectados foi constatada, outros relatos na literatura apresentaram resultados semelhantes, de-

monstrando o prognóstico desfavorável destes pacientes quando comparados a pacientes não-infectados ou infectados isoladamente pelos vírus B ou C^{7,18,19}. Portanto, a indicação de transplante renal neste grupo de pacientes deve ser acompanhada de uma criteriosa avaliação da função hepática, incluindo a avaliação histológica do tecido hepático.

Neste estudo, as sobrevidas dos enxertos foram praticamente idênticas nos diferentes grupos, excetuando-se o grupo com co-infecção pelos vírus B e C onde encontrou-se redução da sobrevida, embora sem atingir significância estatística, talvez devido ao pequeno número de pacientes co-infectados. Da mesma forma como observado em relação à sobrevida de pacientes, a sobrevida dos enxertos também não parece ser afetada pela infecção com os vírus B ou C¹⁰. Em relação às perdas de enxerto, as principais causas encontradas foram óbito com rim funcionante e o desenvolvimento de nefropatia crônica do enxerto. Estas são, da mesma forma, as principais causas de perda de enxerto na literatura especializada^{20,21}. Entre as causas de óbito, as infecciosas foram as predominantes, seguidas das cardíovasculares, refletindo igualmente as etiologias mais encontradas na literatura²².

A presença de achados histopatológicos significativos na maioria da biópsias hepáticas realizadas relaciona-se, provavelmente, à presença de alterações nas provas de função ou dano hepático destes pacientes, uma vez que a indicação predominante de biópsia do fígado foi a presença de elevação significativamente prolongada (maior do que seis meses) das aminotransferases.

Finalmente, os dados do presente estudo sugerem que a infecção pelos vírus das hepatites B ou C não apresentam efeito deletério em longo prazo, até 10 anos, na sobrevida dos pacientes transplantados renais. Por outro lado, a co-infecção pelos vírus B e C parece apresentar efeito negativo significativo. Adicionalmente, é importante que se enfatize que pacientes anti-HCV positivos têm melhor sobrevida

quando transplantados do que permanecendo em tratamento dialítico^{12,23}. Uma limitação do presente estudo é que as coortes foram montadas a partir de um estudo de prevalência, sendo assim coortes de sobreviventes. Contudo, consideramos pouco provável que mortes ou perdas mais precoces de enxertos, no período que precedeu o arrolamento do presente estudo, tenham atenuado diferenças, pois o excesso de risco em pacientes infectados, se presente, ocorre bem mais tardiamente²⁴. Portanto, as infecções pelo HBV ou pelo HCV isoladamente não devem ser consideradas contra-indicações ao transplante renal, o que pode não ser verdadeiro para os pacientes co-infectados. Por fim, pacientes com infecções por vírus hepatotrópicos, especialmente aqueles com co-infecção, devem ser rigorosamente avaliados com vistas ao estadiamento da sua doença hepática e, assim, melhor selecionados quanto à possibilidade de submeter-se ao transplante renal³.

Dados preliminares deste trabalho foram publicados na Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Faculdade de Medicina da UFRGS e no periódico Transplantation Proceedings.

SUMMARY

LONG TERM EFFECT OF HEPATITIS B AND C VIRUS INFECTION ON THE SURVIVAL OF KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS

PURPOSE. To evaluate the impact of HCV (hepatitis C virus) and HBV (hepatitis B virus) infection on long-term graft and patient survival in renal transplantation.

METHODS. One hundred and nine kidney allograft recipients were evaluated regarding the presence of antibodies against HCV and hepatitis B surface antigen. Patients were divided into four groups according to their serologic status and followed for ten years for survival analysis. Age, gender, renal failure etiology, length of previous dialysis and post transplantation periods were evaluated.

RESULTS. Length on dialysis time was significantly longer in the anti-HCV positive group. There was also a higher number of patients with re-transplants in the HBV and HCV groups. There were no significant differences in 10-year patient survival in the anti-HCV positive group (71.0%; relative risk: 1.13; CI: 0.86 – 1.47) and in the HBV infected group (77.8%; relative risk: 1.03; CI: 0.7 – 1.5) compared to the not infected group (80%). However, the group of patients infected with both viruses presented a significantly lower 10-year patient survival (37.5%; relative risk: 2.13; CI: 0.86 – 5.28) compared to the index group. There were no significant differences on graft survival among the groups.

CONCLUSION. In the present study renal transplant patients infected concomitantly with HBV and HCV present a significantly lower long-term patient survival. [Rev Assoc Med Bras 2003; 49(4): 389-94]

KEYWORDS: Renal Transplantation. Hepatitis B. Hepatitis C.

REFERÊNCIAS

- Karhol C, Manfro RC, Senger MB, Thomé FS, Gonçalves LF, Rigatto M, et al. Prevalência de anticorpos anti-vírus da hepatite C em pacientes em hemodiálise crônica em Porto Alegre. J Bras Nefrol 1995; 17:40-6.
- Nunes RS. Estudo da incidência de infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes em tratamento hemodialítico crônico [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1997.
- Morales JM, Campistol JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. J Am Soc Nephrol 2000; 11:1343-53.
- Rocha FD, Cauduro RL, Karohl C, Gonçalves LF, Manfro RC. Efeito da Infecção pelos vírus das hepatites B e C na sobrevida de pacientes transplantados renais. Rev HCPA Fac Med Univ fed Rio Gd do Sul 2000; 20:195-201.
- Manfro RC, Karhol C, Gonçalves LF, Senger MB, Thomé FS, Prompt CA. Liver function tests in hepatitis C infected kidney transplant patients. Transplant Proc 1995; 27:1821-2.
- Cendoroglo Neto M, Draibe SA, Silva AEB, Ferraz ML, Granato C, Pereira CAP, et al. Incidence and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. Nephrol Dial Transplant 1995; 10:240-6.
- Santos RF. Impacto das infecções pré-transplante pelos vírus das hepatites B e C nos resultados do transplante renal [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.
- Mahmoud IM, Sobh MA, Amer GMEI-Chenawy FA, Gazzareen SH, El-Sherif A, et al. A prospective study of hepatitis C viremia in renal allograft recipients. Am J Nephrol 1999; 19:576-85.
- Stempel CA, Lake J, Kuo G, Vincenti F. Hepatitis C, its prevalence in end-stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. Transplantation 1993; 55:273-6.
- Bouthot BA, Murthy BVR, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJG. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection among organ transplant recipients. Transplantation 1997; 63:849-53.
- Gentil MA, Rocha JL, Rodriguez-Algarra G, Pereira P, Lopez R, Bernal G. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. Nephrol Dial Transplant 1999; 10: 2455-60.
- Pereira BJG, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BVR, Ruthazer R, Schmid CH et al. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. Kidney Int 1998; 53:1374-81.
- Pirson Y, Alexandre GPJ, Van Ypersele de Strihou C. Long-term effect of HBs antigenemia on patient survival after renal transplantation. N Engl J Med 1977; 296:194-6.
- Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, Kyo M, Fukunishi T, Kokado Y, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. Transplantation 1998; 66:471-6.
- Sengar DPS, Couture RA, Lazarovits AI, Jindal SL. Long-term patient and renal allograft survival in HbsAg infection: a recent update. Transplant Proc 1989; 16:1106-8.
- Fornairon S, Pol S, Legendre C, Carnot F, Manzer-Bruneel MF, Brechot C, et al. The long term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. Transplantation 1996; 62:297-9.
- Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. N Engl J Med 1999; 341:22-6.
- Huang CC, Liaw YF, Lai MK, Chu SH, Chuang CK, Huang JY. The clinical outcome of hepatitis C virus antibody-positive renal allograft recipients. Transplantation 1992; 53:763-5.
- Durlik GM, Gaciong Z, Soluch L, Rancewicz Z, Rowinska D, Kolowska-Boszk B, et al. Clinical course of concomitant HBV and HCV infection in renal allograft recipients. Ann Transplant 1996; 1:11-2.
- Almond PS, Matas A, Gillingham KJ, Dunn DL, Payne WD, Gores P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. Transplantation 1993; 55:752-7.

21. Bia MJ. Nonimmunologic causes of late renal graft loss. *Kidney Int* 1995; 47: 1470-80.
22. Kasiske BL. Long term posttransplantation management and complications. In: Danovitch GM, editor. *Handbook of kidney transplantation*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 182-220.
23. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curtis JJ. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:608-14.
24. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29:257-63.

Artigo recebido: 20/08/2002
Aceito para publicação: 04/08/2003

À BEIRA DO LEITO

Envie sua contribuição para esta nova seção da RAMB, que apresenta perguntas com respostas objetivas sobre condutas práticas. Sua colaboração é muito importante para nós.

**Ramb - Rua São Carlos do Pinhal, 324 - CEP 01333-903
São Paulo - SP - Tel.: (11) 3266-6800 - ramb@amb.org.br**