

Hepatite C e nefropatia

Cinthia K. S. Vieira¹, Mariane Lacerda², Alexandre V. Mussato²,
Luiz Felipe Gonçalves³

OBJETIVOS: *Vários estudos associam a infecção crônica pelo vírus da hepatite C a manifestações extra-hepáticas, incluindo glomerulopatias. O objetivo deste artigo é fazer uma breve revisão da literatura sobre as manifestações renais da hepatite C e apresentar os resultados sumarizados de estudo que buscou avaliar a associação de alterações urinárias assintomáticas em doadores de sangue com anticorpos anti-VHCHC positivo.*

MATERIAIS E MÉTODOS: *Realizou-se um estudo transversal, contemporâneo, controlado e aberto no período de julho de 1997 a março de 1998 no Serviço de Nefrologia do HCPA para avaliar a prevalência de alterações urinárias assintomáticas em portadores do vírus da hepatite C. Foram incluídos no estudo os 58 doadores de sangue VHC+ e 128 doadores VHC- (grupo controle) que não apresentavam história de doença hepática ou renal ou outros marcadores virais positivos. Avaliou-se a prevalência de hematúria (> 5 hemácias/campo de grande aumento no E.Q.U), proteinúria [uma (+) no exame por fita do E.Q.U], microalbuminúria (índice microalbuminúria/creatininúria em amostra isolada > 15,6 mg/g), N-acetil-beta-D-glucosaminidase (> 5,6U/g creatinina).*

RESULTADOS: *Não foi constatada anormalidade urinária significativa no grupo VHC+, comparativamente com o grupo controle. A prevalência de hematúria e proteinúria nos grupos VHC+ e VHC- foi respectivamente 12,0% x 9,4% e 5,4% x 5,5% , sem diferença estatística entre os 2 grupos.*

CONCLUSÃO: *A prevalência de hematúria foi semelhante à da população geral, que oscila entre 3-20%.*

Unitermos: *Hepatite C; nefropatia; alterações urinárias assintomáticas.*

Hepatitis C and nephropathy

OBJECTIVE: *Many studies have associated hepatitis C virus infection with extra-hepatic manifestations, including glomerulopathies. Our objective is to present a brief review of the literature regarding renal manifestations of hepatitis C and the summarized results from a study aimed at evaluating the association of asymptomatic urinary abnormalities in anti-HCV positive blood donors .*

MATERIALS AND METHODS: *We carried out a cross-sectional, contemporary, controlled, open study from July 1997 to March 1998 at the Nephrology Services at Hospital de Clínicas de Porto Alegre in order to evaluate the prevalence of asymptomatic*

¹ Médica nefrologista.

² Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 2030, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8295; e-mail: lfelipeg@hcpa.ufrgs.br

urinary abnormalities in hepatitis-C virus carriers. We included 58 blood donors positive for HCV and 128 donors negative for HCV (control group) without history of hepatic or renal disease and without other positive viral markers. We assessed prevalence of hematuria (> 5 red blood cells per high power field in urinary sediment); proteinuria (1 dipstick positive); microalbuminuria (microalbuminuria/creatinine ratio from an isolated sample >15.6 mg/g); and N-acetyl-beta-glucosaminidase (> 5.6 U/g creatinine).

RESULTS: The data showed that the group positive for anti-HCV did not present significant urinary abnormalities when compared to a control group. The prevalence of hematuria and proteinuria in the HCV+ e HCV- groups was, respectively, 12.0% x 9.4% and 5.4% x 5.6% with no statistically significant differences.

CONCLUSION: The prevalence of hematuria was similar to that found in the general population (3-20%).

Key-words: Hepatitis C; nephropathy; asymptomatic urinary abnormalities.

Revista HCPA 2000;20(3):213-219

Introdução

Em 1989, graças aos estudos realizados por Choo et al. (1) e Kuo et al. (2), com a utilização de uma técnica de DNA complementar recombinante, utilizando o plasma de chimpanzés, tornou-se evidente a existência de uma forma de hepatite por vírus rotulada de hepatite não A, não B (HNANB), cujo diagnóstico até então se baseava na exclusão das hepatites A e B. Nestes estudos, verificou-se a presença do genoma de um dos vírus da HNANB, denominado vírus da hepatite C (VHC).

A frequência mundial de hepatites pós-transfusões oscila entre 5-15%, sendo que mais de 90% são do tipo HNANB (3). A prevalência do anti-VHC em candidatos à doação de sangue na América Latina está representada na tabela 1 (4). A prevalência do anti-VHC em doadores de sangue nos EUA é da ordem de 0,7% (3).

A hepatite C caracteriza-se por um curso geralmente assintomático com alta probabilidade de evolução para hepatite crônica. As enzimas hepáticas tendem a flutuar em seus valores ao longo do tempo e não guardam uma correlação direta com os achados histopatológicos. A infecção crônica pelo VHC está associada a várias doenças extra-hepáticas e no rim destacam-se 3 entidades clínico-patológicas: glomerulonefrite proliferativa

crioglobulinêmica, glomerulonefrite membranoproliferativa e a glomerulonefrite membranosa, classificadas como doenças induzidas por imunocomplexos (5), com apresentação clínica geralmente manifesta por síndrome nefrótica. Dados de anormalidade no sedimento urinário em pacientes com infecção crônica pelo VHC são variáveis na literatura: 9,1% (hematúria microscópica) (6), 9,4% (hematúria microscópica glomerular e não glomerular) (7); 12,2% (micro-hematúria e proteinúria) (8).

A patogênese da doença renal associada à hepatite C permanece definida de forma incompleta, mas a maioria das evidências sugere que o comprometimento renal resulta do depósito de imunocomplexos no subendotélio e mesângio (9,10). Proteínas específicas relacionadas ao VHC foram recentemente detectadas em estruturas glomerulares ou túbulo intersticiais, em pacientes com crioglobulinemia mista tipo II com VHC-RNA (9). As glomerulonefrites membranoproliferativas, com ou sem crioglobulinemia, seriam as lesões mais comuns (10). A hepatite C associada à doença renal pode progredir para a insuficiência renal em estágio final com necessidade de diálise em cerca de 10% dos casos (10).

Estudos recentes, como o de Lopes (11), demonstram a associação de atividade

Tabela 1. Prevalência do anti-VHC em candidatos à doação de sangue na América Latina

País	n	%
Argentina	106.306	0,8
Brasil	7.557	1,6
Costa Rica	450	0,0
Chile	2.000	0,9
El Salvador	500	1,2
Guatemala	500	0,6
Honduras	500	0,8
México	9.566	1,0
Nicarágua	530	1,7
Venezuela	22.427	0,7
Uruguai	10.127	0,6

Modificado (4).

inflamatória hepática atribuída à hepatite C e glomerulopatia com hepatite C associada à glomerulonefrite membranoproliferativa em três pacientes, e glomerulonefrite mesangial em um paciente. A ocorrência de doença hepática ativa nestes casos e viremia com alterações urinárias que melhoraram após a terapêutica para hepatite C sugerem a etiologia viral no desenvolvimento da doença renal (11). Também no estudo de Johnson (12), no qual pacientes anti-VHC+ apresentavam proteinúria nefrótica e não nefrótica, com sinais clínicos infreqüentes de doença hepática (18%) e testes de função hepática alterados (66%), foi demonstrado alta prevalência de hepatite crônica ativa pela biópsia hepática (16/18 pacientes). Neste mesmo estudo, nos pacientes que receberam interferon alfa, houve redução da proteinúria, porém sem melhora da função renal. A biópsia renal revelou glomerulonefrite membranoproliferativa ou proliferativa aguda. Após a suspensão do alfa interferon, houve casos de recidiva da viremia e da proteinúria.

Estes dados de literatura sugerem existir uma relação causal entre hepatite C (especialmente com hepatite crônica ativa) e o desenvolvimento de glomerulopatia, principalmente glomerulonefrite membranoproliferativa (6,10,12-15). O objetivo deste artigo é fazer uma breve revisão da literatura

sobre as manifestações renais da hepatite C e apresentar os resultados sumarizados de estudo que buscou avaliar a associação de anormalidades urinárias assintomáticas com o estado de anti-VHC+.

Materiais e métodos

Realizou-se um estudo transversal, contemporâneo, controlado e aberto no período de julho de 1997 a março de 1998 no Serviço de Nefrologia do HCPA para avaliar a prevalência de alterações urinárias assintomáticas em portadores do vírus da hepatite C. Foram incluídos no estudo os 58 doadores de sangue VHC+ e 128 doadores VHC- (grupo controle) que não apresentavam história de doença hepática ou renal ou outros marcadores virais positivos. Avaliou-se a prevalência de hematúria (≥ 5 hemácias/campo de grande aumento no exame qualitativo de urina - EQU) (16,17), proteinúria (uma cruz no exame por fita do EQU) (18,19), microalbuminúria (índice microalbuminúria/creatininúria em amostra isolada $> 15,6$) (20) e N-acetil-beta-D-Glucosaminidase urinária (NAG $> 5,6$) (21). Na análise estatística, empregou-se o método de Mann Whitney e a distribuição χ^2 ou teste exato de Fisher quando indicados,

adotando-se um nível de significância de 0,05.

Resultados

A amostra em estudo ficou constituída por 186 doadores de sangue, sendo 58 (31,2%) do grupo VHC+ e 128 (68,8%) do grupo VHC-. Verificou-se que a cor branca e o sexo masculino predominaram nos 2 grupos e que o grupo VHC+ apresentou uma freqüência significativamente aumentada em relação ao uso de antiinflamatório não esteróide (25,9% x 8,6%, $P = 0,003$), álcool (62,0% x 27,0%, $P = < 0,001$), transfusão de sangue (12,0% x 2,4%, $P = 0,006$) e uso de drogas (24,13% x 3,9%, $P = < 0,001$). Como era esperado, a freqüência de indivíduos com enzimas hepáticas elevadas (AST, ALT e GGT) foi significativamente maior no grupo VHC+ (AST: 15,5% x 3,2%, $P = 0,004$, Fisher; ALT: 13,8% x 0,8%, $P = 0,001$, Fisher; GGT: 29,3% x 13,5%, $P = 0,004$ χ^2). Observou-se também um aumento significativo da creatinina sérica no grupo VHC+, embora os valores estejam dentro dos limites de normalidade do teste ($0,8 \pm 0,1$ x $0,7 \pm 0,1$, $P = 0,004$).

Na tabela 2 são apresentados os dados relativos aos parâmetros urinários avaliados nos

grupos VHC+ e VHC-.

Constatou-se que a prevalência de hematuria e proteinúria nos grupos VHC+ e VHC- foi respectivamente 12,0% x 9,4% e 5,2% x 5,5%. Não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de hematuria e proteinúria isolados nos 2 grupos em estudo ($P = 0,57$ - χ^2 e $P = 1,0$ – Fisher). Também não houve diferenças com significância estatística na prevalência dos outros parâmetros urinários analisados.

Observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a presença de hematuria e proteinúria ($P = 0,011$), proteinúria e cilindrúria ($P < 0,001$), proteinúria e índice de microalbuminúria elevado ($P < 0,001$), assim como se verificou uma associação estatisticamente significativa entre a presença de NAG elevada e índice de microalbuminúria elevada ($P = 0,02$).

Discussão

O presente trabalho não comprovou a associação de alterações urinárias e presença

Tabela 2. Dados laboratoriais urinários

	VHC+	VHC-	P
Hematuria [S/N (%)]	7 /51(12,0%)	12/116 (9,4%)	0,574 ^a
Proteinúria [S/N (%)]	3/55(5,2%)	7/121 (5,5%)	1,000 ^b
Cilindrúria [S/N (%)]	2/56(3,4%)	6/122 (4,7%)	1,000 ^b
Microalbuminúria (média + dp)	10,5+ 22,5	8,7 + 12,2	0,560 ^c
UACR (média + dp)	11,7+42,9	11,4+ 26,3	0,058 ^c
UACRALT [S/N (%)]	5/53(8,7%)	20/108(15,6%)	0,249 ^b
NAG (média + dp)	3,2 + 1,8	4,2 + 3,3	0,232 ^c
NAGALT [S/N (%)]	7/51(12,0%)	3/105(18%)	0,311 ^a
HEMPROT [S/N (%)]	9/49(10,5%)	16/112(12,5%)	0,576 ^a
HEMUACR [S/N (%)]	11/47(19,0%)	28/100(22,0%)	0,652 ^a

^a χ^2

^b Fisher.

^cMann Whitney.

UACR = índice de microalbuminúria/ creatinínúria; UACRALT = índice de microalbuminúria/ creatinínúria elevado (> 15 mg/g); NAGALT = NAG elevada (> 5,6 U/g creatinínúria); HEMPROT= hematuria ou proteinúria; HEMUACR= hematuria e ou microalbuminúria elevada.

de anticorpos contra o VHC. Estes resultados suscitam algumas indagações que serão discutidas a seguir.

Existe associação entre nefropatia e hepatite C? Nas revisões que geraram todas as discussões em foco, dois delineamentos principais são utilizados. Em um deles, avaliam-se inicialmente pacientes portadores de nefropatia e, posteriormente realiza-se a investigação quanto à presença de marcadores para infecção pelo vírus da hepatite C (6,11,12,14,22-28). Na outra abordagem, selecionam-se inicialmente portadores de doença hepática crônica atribuída ao vírus C, avaliando subseqüentemente a presença de doença renal, como proteinúria nefrótica ou não nefrótica e insuficiência renal (8-10,13,22,29). Estes estudos utilizaram pacientes portadores de anticorpos contra o VHC com doença hepática estabelecida, alguns com cirrose, e nefropatia clinicamente manifesta com insuficiência renal e síndrome nefrótica, cujas biópsias renais revelavam principalmente glomerulonefrite membranoproliferativa. Seus resultados sugerem fortemente a associação entre nefropatia e hepatite C. No presente estudo, partiu-se do sentido inverso: foram utilizados doadores de sangue, pessoas consideradas sadias, sem história de nefropatia ou hepatopatia, fatores de exclusão do trabalho e desta forma selecionados os dois grupos VHC+ e VHC-. Procurou-se avaliar uma possível manifestação inicial de doença renal através da detecção de alterações urinárias assintomáticas seja por proteinúria, microalbuminúria e/ou hematúria. Observou-se que não houve diferença com significância estatística na análise destas prevalências entre os grupos VHC+ e VHC-. Tal enfoque é original, encontrando-se poucos dados semelhantes na literatura. Uma publicação recente de pesquisa realizada no Brasil (7) descreve os resultados de um acompanhamento de alterações urinárias em 53 pacientes com hepatite C crônica, num período de 6 meses, complementado pelas biópsias hepática e renal. Como conclusão, foi encontrada uma prevalência de hematúria microscópica de 9,4%. Tais dados são semelhantes aos encontrados no presente estudo. Portanto, a prevalência de hematúria microscópica em

indivíduos anti-VHC+ não parece diferir da população geral, que é de 3-20% (30,31).

Tal associação seria causal? Enquanto os estudos relacionados nos parágrafos anteriores, com fortes argumentos baseados em achados clínicos, laboratoriais, histológicos e com ensaios terapêuticos, sugerem esta associação causa e efeito (6,10-12,14,22,32-34), o extenso estudo de Wang (35) conclui haver coincidência entre doença glomerular e infecção pelo vírus da hepatite C, e não causa e conseqüência. Adicionalmente, alguns trabalhos demonstram depósitos de imunocomplexos nos glomérulos (22) associados a proteínas do VHC nos glomérulos (9) e o antígeno VHC (*core*) detectado por imunofluorescência em glomérulos (28). Em conclusão, os nossos resultados, embora não confirmem, também não contrariam a provável associação entre hepatite C e nefropatia, pois na amostra estudada é desconhecida a fase evolutiva da doença hepática: esta provavelmente se encontra em fase inicial, quando ainda não ocorreu o desenvolvimento de hepatopatia ou nefropatia.

Referências

1. Choo Q, Kuo G, Weiner AJ, Overby Bradley DW, Houghton M. Isolation of c DNA clone derived from a blood born non A, non B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
2. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redecker AG, Purcell RH, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non A, non B hepatitis. *Science* 1989;244:362-4.
3. Silva LC. Epidemiologia. In: Silva LC. Hepatites agudas e crônicas. 2ª edição. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 73-87.
4. Fay O, Schatzmayer H, Visona C, Brahn J, Garrassini N, Russi C, et al. Prevalence of HCV antibodies in Latin America. *Hepatology* 1984;19:601-3.
5. Morales JV. Glomerulopatias primárias. In: Barros E, Manfro R, Thomé F, Gonçalves LF. Nefrologia, rotinas, diagnóstico e tratamento. 1ª edição. Porto Alegre: Artes Médicas; 1994. p. 67-77.
6. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al.

- Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993;328(7):465-70.
7. Lopes LV, Lopes EPA, Ferraz ML, Silva A E, Kirsztajn G, Sesso R, et al. Urinary abnormalities in chronic hepatitis C – a follow -up study [letter]. *Nephron* 1998;78:237.
 8. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 1998;37(10):836-40.
 9. Sansonno D, Gesualdo I, Manno C, Schena FP, Dammaco F. Hepatitis C virus-related in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 1999;25(5):1237-44.
 10. Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med* 1999;106(3):347-54 .
 11. Lopes LM, Lopes EP, Silva AE, Abreu PF, Kirsztajn GM, Pereira AB, et al. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999;32(1):1-6.
 12. Jonhson RJ, Gretch DR , Couser WG, Alpers CE, Wilson J, Chung M, et al. Hepatitis C virus – associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 1994;46(6):1700-4.
 13. Ezaki Y , Tanaka U, Minoshima S, Endou M, Kuwaki K, Arimura Y, et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with type C virus hepatitis and decrement of proteinuria by interferon-alpha therapy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1999;41(2)83-8.
 14. Fabrizi F, Pozzi C, Farina M, Dattolo P, Lunghi G, Badalamenti S, et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(8):1991-7.
 15. Hiranaka K, Mizushima M, Tsuji O, Matsuki T, Matsuda M, Makino H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with hepatitis C virus infection and IgA deficiency. *Nephron* 1997;76:222-4.
 16. Fogazzi GB , Ponticelli C. Microscopic hematuria diagnosis and management. *Nephron* 1996;72:125-34.
 17. Ximenes S, Claro JA. Hematúria. *Rev Bras Med* 1998;55(8):556-66.
 18. Davidson MB, Smiley JF. Relationship between dipstick positive proteinuria and albumin-creatinine ratio. *J Diabetes Complications* 1999;13(1):52-5.
 19. Norman ME. An office approach to hematuria and proteinuria. *Pediat Clin North Amer* 1987;34(3):545-60.
 20. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A , Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997;20(4):516-19.
 21. Horak E. Spectrophotometric assay for urinary N acetyl glucosaminidase. *Clin Chem* 1984;27:1180-5.
 22. Altraif IH, Abdulla AS, Al Sebayel MI, Said RA, Al Suhaibani MO, Jones AA. Hepatitis C associated glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1995;15(5):407-10.
 23. Cosio F, Roche Z, Agarwal A, Falkenhain M, Sedmak D, Ferguson R. Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplant kidney . *Am J Kid Dis*1996;28:752-8.
 24. Stehman-Breen C, Alpers CE, Couser WG, Wilsom R, Johnson RJ. Hepatitis C virus associated membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1996;44:(3):141-47.
 25. Stehman–Breen C, Wilson R, Alpers CE, Gretch D, Jonhson RJ. Hepatitis C virus associated glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4(3):28-94.
 26. Stehman–Breen C, Alpers CE, Fleet WP, Jonhson RJ. Focal segmental glomerular sclerosis among patients infected with hepatitis C virus. *Nephron* 1999;81(1):37-40.
 27. Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, Fukushi K, Osawa H, Miyata M, et al. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(2):220-3.
 28. Yamabe H, Inuma H, Osawa H, Kaizuma M, Tamura N, Tsunoda S, et al. Glomerular deposition of hepatitis C virus in membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1996;72:741-3.
 29. Kendrick EA, Mcvicar JP, Kowdley KV, Bronner MP, Emond MJ, Alpers CE, et al. Renal disease in hepatitis C-positive liver transplant recipients. *Transplantation* 1997;63(9):1287-93.

30. Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 1992;148:788-90.
31. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA* 1986;256:224-9.
32. Lopes LM, Lopes EP, Silva E, Kirsztajn GM, Pereira A B, Sesso RC, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in primary glomerulonephritis in Brazil. *Am J Nephrol* 1998,18(6):195-7.
33. Mazzaro C, Pozzato G, Zorat F, Panarello G, Silvestri F, Barillari G, et al. Cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C virus infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(1):45-53.
34. Pucillo LP, Agnello V. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis B and C viral infections from viruslike particles in the cryoprecipitate to viral localization in para mesangial deposits, problematic investigations prone to artifacts. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3(4):465-70.
35. Wang HY, Wang L, Zhang GQ. Is there hepatitis C virus associated glomerulonephritis? *Chung Hua Nei Tsa Chih* 1994;33(6):402-4.