

Nutrição Brasil 2016;15(2):57-62

ARTIGO ORIGINAL

Esteatose hepática e estado nutricional em pacientes portadores de hepatite C *Hepatic steatosis and nutritional status in patients with hepatitis C*

Larissa Mateus Pessetti, M.Sc.*, Luna Mares Lopes de Oliveira, M.Sc.*, Eugênia Castro e Silva**, Juliana Sousa Closs Correia*, Juan Miguel Villalobos Salcêdo, D.Sc.***

*Nutricionista, Docente da Faculdade São Lucas, **Médica, Ambulatório de Hepatite do Centro de Pesquisa em Medicina Tropical de Rondônia, ***Médico, Ambulatório de Hepatite do Centro de Pesquisa em Medicina Tropical de Rondônia, Docente Universidade Federal de Rondônia

Recebido em 18 de setembro de 2012, aceito em 15 de junho de 2015

Endereço para correspondência: Larissa Mateus Pesseti, Ambulatório de Hepatites Virais do CEPEN, Avenida Guaporé, 215, 76812-329 Porto Velho RO, E-mail: lariazzi@yahoo.com.br, juanvillalobos@fiocruz.br

Resumo

O objetivo deste estudo foi determinar a presença de esteatose hepática em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) confirmada pela reação em cadeia da polimerase, correlacionando-a com o estado nutricional, genótipo do vírus e grau de fibrose hepática. Foram analisados 239 prontuários pela antropometria, presença de esteatose hepática, grau de fibrose hepática e genotipagem do vírus. A média de idade foi $47,5 \pm 10,6$ anos (18-81), 58,6% masculino. A esteatose hepática foi evidenciada em 27,6%. No grupo com esteatose houve maior prevalência de pré-obesidade, fibrose avançada e predomínio no genótipo 1 (74,6%). Nos pacientes sem esteatose houve maior prevalência de eutrofia e ausência de fibrose. Apesar da porcentagem elevada de esteatose hepática nos pacientes portadores de hepatite C, esta é menor que o documentado na literatura, provavelmente pelo número limitado de pacientes. Neste estudo existiram evidências que o binômio HCV/IMC elevado, contribuiu tanto para esteatose como para o avanço da fibrose.

Palavras-chave: esteatose hepática, hepatite C crônica, estado nutricional.

Abstract

To determine the presence of hepatic steatosis in patients with chronic infection of hepatitis C confirmed by polymerase chain reaction (PCR), and correlated with nutritional status, genotype of the virus and degree of hepatic fibrosis. 239 reports were assessed by anthropometry, existence of hepatic steatosis, degree of hepatic fibrosis and genotyping of the virus. The average age was 47.5 ± 10.6 years old (18-81), and 58.6% male. The hepatic steatosis was found in 27.6%. In the group with hepatic steatosis the pre-obesity and advanced fibrosis were more prevailing, as well the prevalence of genotype 1 (74.6%). Patients without steatosis demonstrated higher prevalence of normal weight and absence of fibrosis. Although there is a high percentage of steatosis in patients with hepatitis C, this is less than recognized in the literature. In this study there was evidence that the binomial Virus/high BMI contributed to both steatosis and advanced fibrosis.

Key-words: hepatic steatosis disease, chronic hepatitis C, nutritional status.

Introdução

As hepatopatias podem cursar com anormalidades metabólicas e nutricionais, as quais repercutem sobre a morbimortalidade dos pacientes [1]. O vírus da hepatite C (VHC), pertencente à família *Flaviviridae*, é um vírus RNA envelopado, de fita única com senso positivo, que codifica uma poliproteína de 3.100 aminoácidos. Os genótipos do vírus C são classificados numericamente de 1 a 6 e subdivididos em subtipos, sendo que sua prevalência varia nas diferentes regiões. A principal importância dos genótipos do vírus C está relacionada à eficácia do tratamento, sendo o genótipo 1 mais difícil de curar quando comparado com os genótipos 2 e 3 [2].

Estima-se que a infecção pelo HCV atinja 170 milhões de pessoas no mundo, com uma prevalência média de 3% [2]. No Brasil, estudos mais recentes em doadores de sangue,

revelam prevalência de anti-HCV de 1,2%, variando de acordo com as diferentes regiões, colocando o país como área endêmica.

A infecção crônica cursa com elevação persistente e flutuante dos níveis séricos de Alanino-aminotransferase (ALT). Os achados histológicos são representados por agressão de ductos biliares, agregados linfocitários e folículos linfóides, esteatose hepática (EH) macro e microvesicular. Cerca de 10-50% dos casos evoluem para cirrose após 10 a 30 anos. Atualmente, tenta-se definir melhor essa tendência evolutiva, levando em conta os diferentes genótipos e certos co-fatores, como por exemplo, a presença de EH [3].

A EH do tipo macrovesicular é uma alteração morfológica frequente entre os pacientes com hepatite C, que geralmente é resultante de alterações fisiopatológicas crônicas, envolvendo aumento da síntese hepática, oxidação deficiente e redução da secreção hepática de lipídeos [1]. Os sinais e sintomas estão relacionados com o grau de infiltração gordurosa, a duração de seu acúmulo e a causas subjacentes [4], podendo existir de duas formas: a esteatose metabólica (frequentemente associada com obesidade, hiperlipidemia e resistência à insulina) e esteatose induzida pelo VHC, cujo mecanismo exato ainda não é bem definido. Foi postulado que o acúmulo lipídico se daria pelo estresse oxidativo mitocondrial induzido pela proteína core [5].

Parece firmemente estabelecido que a presença do VHC por si só, pode induzir diretamente este fenômeno. Estudos têm demonstrado que o genótipo 3 parece ter um papel central no desenvolvimento da esteatose, sendo ele mais frequente entre os pacientes com VHC que apresentam esteatose à biópsia em comparação com os portadores de outros genótipos [6].

A prevalência de esteatose é estimada em 10 a 20% da população geral. Entretanto, ela é maior em alguns grupos de pacientes, como indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, obesos e dislipidêmicos [7]. Em pacientes com hepatite C, ela varia entre 41 a 70% das biópsias hepáticas [8-11].

Em suma, fatores de risco como a obesidade, diabetes, dislipidemia, características virais (genótipo e carga viral), aspectos histológicos (grau de fibrose) são correlacionados com a presença de esteatose hepática.

Este estudo visa determinar a presença de esteatose hepática na hepatite crônica pelo VHC, correlacionado-a com o estado nutricional, genótipo do VHC e grau de fibrose hepática.

Material e métodos

Foram analisados prontuários de pacientes com infecção crônica pelo VHC confirmada pelo PCR (polimerase chain reaction) atendidos no Ambulatório de Hepatites do Centro de Pesquisa em Medicina Tropical de Rondônia (CEPEM), que atende pessoas de todo o Estado e também de estados vizinhos.

O levantamento foi feito de março a julho de 2010, sobre dados de prontuário do período compreendido entre agosto de 1993 a dezembro de 2007. Os critérios de inclusão foram pacientes infectados pelo VHC com PCR positivo, sendo excluídos da pesquisa, os prontuários que não apresentavam ultra-sonografia abdominal (US) e/ou biópsia hepática (BH).

Após a revisão dos prontuários foram recolhidas informações referentes aos dados pessoais, estado nutricional, exames bioquímicos, US, BH e genotipagem.

O estado nutricional dos pacientes foi avaliado pelo índice de massa corporal (IMC), obtido a partir do peso dividido pelo quadrado da altura, classificado conforme WHO [12].

Os exames bioquímicos incluídos foram: glicose sanguínea, colesterol total, triglicerídeos e transaminases hepáticas (AST e ALT). A hiperglicemia foi determinada conforme as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes [13], a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia conforme os critérios estabelecidos na IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose [14].

O critério de diagnóstico da esteatose hepática foi feito através da US e quando necessário confirmado pela BH, onde foi possível constatar o grau da lesão hepática, segundo os critérios de METAVIR onde estabeleceu-se ausência de fibrose (F0), fibrose inicial (F1 e F2) e fibrose avançada (F3 e F4). A genotipagem do VHC foi realizada através da técnica de polimorfismo fragmentado de restrição (RFLP-PCR), onde foi verificada a presença dos genótipos 1, 2 e 3.

Os resultados obtidos no estudo foram expressos por frequências, percentuais, médias, desvios padrões, valores máximos e mínimos. Para a comparação dos grupos em relação às

variáveis dicotômicas, foram utilizados os testes qui-quadrado ou teste exato de Fisher, sendo o nível de significância considerado para análise estatística de valores de $p < 0,05$. Os dados foram organizados em planilha Excel e, para a análise estatística, foi usado o programa computacional Statistica/5.1. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do CEPem/IPEPATRO, nº CEP/094/09.

Resultados

Dos 752 prontuários de pacientes portadores de hepatite C no período do estudo, 239 cumpriram os critérios de inclusão. A média de idade foi de $47,5 \pm 10,6$ anos, sendo 99 pertencendo ao sexo feminino (41,4%) e 140 ao masculino (58,6%). A esteatose hepática esteve presente em 66 pacientes, correspondendo a 27,6 % da amostra, desta 53,1% no gênero masculino

Os dados de peso e estatura para a verificação do estado nutricional foram recuperados em 130 prontuários (54,4%), onde foi possível verificar prevalências distintas quanto ao estado nutricional entre os grupos. O IMC médio foi de $25,8 \text{ kg/m}^2 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$, os resultados estão demonstradas na tabela I.

Tabela I - Classificação do estado nutricional dos pacientes com infecção crônica do VHC com presença e ausência de esteatose hepática.

Estado nutricional	HCV						
	Com EH		p	Sem EH		total	p
	n	%		n	%		
Desnutrição	1	2,70	> 0,05	2	2,15	3	> 0,05
Eutrofia	10	32,43	> 0,05	50	53,76	62	> 0,05
Pré-obesidade	12	27,03	< 0,05	13	13,98	23	< 0,05
Obesidade	14	37,84	< 0,05	28	30,11	42	< 0,05
Total	37	100		93	100	130	

Fonte: Ambulatório de Hepatites Virais do Estado de Rondônia, 1993 a 2007.

Os valores de colesterol sanguíneo e triglicerídeos nos pacientes com EH foram obtidos em 57 prontuários, onde hipercolesterolemia foi encontrada em 14% e 26,3% com hipertrigliceridemia. Valores inferiores foram observados no grupo sem esteatose, cujos dados foram encontrados em 159 prontuários, onde 9,9% tinham hipercolesterolemia e 18,8% hipertrigliceridemia.

Tabela II - Níveis séricos de colesterol, triglicerídeos e glicose de pacientes com infecção crônica do VHC com presença e ausência de esteatose hepática.

Dosagens séricas	HCV								p
	n(%)	Com EH			n(%)	Sem EH			
		média	DP	min-máx		média	DP	min-máx	
Colesterol	57 (86,3)	155,9	33,9	91-235	159 (91,9)	154,6	34,8	60-278	
Hipercolesterolemia	8 (14,0)	216,6	10,8	203-235	16 (9,9)	219,6	21,1	200-278	> 0,05
Triglicerídeos	57 (86,3)	120,1	60,5	35-297	159 (91,9)	114,8	62,2	40-414	
Hipertrigliceridemia	15 (26,3)	203,2	44,8	150-297	30 (18,8)	220,1	63,4	150-414	> 0,05
Glicose sanguínea	59 (89,3)	94,9	22,3	63-221	161 (93)	98,9	40,8	57-363	
Hiperglicemia	17 (28,8)	118,2	28,3	101-221	35 (21,7)	147,3	66,4	100-363	> 0,05

Fonte: Ambulatório de Hepatites Virais do Estado de Rondônia, 1993 a 2007.

A hiperglicemia se apresentou com percentuais semelhantes entre os grupos, visto que nos prontuários de pacientes com EH era de 28,8 e 21,7% na ausência de EH. Os percentuais, médias, desvios padrões, valores mínimo e máximos encontram-se na tabela II.

Em relação aos níveis séricos das transaminases hepáticas foram elevados tanto no grupo com EH como no grupo sem, cujos percentuais, médias, desvios padrões, valores mínimo e máximo encontram-se na tabela III.

Tabela III - Níveis séricos das transaminases hepáticas de pacientes com infecção crônica do VHC com presença e ausência de esteatose hepática.

Dosagens séricas	HCV									
	Com EH					Sem EH				
	n(%)	média	DP	min-max	p	n(%)	média	DP	min-max	p
AST	65 (98,4)	67,6	48,4	14-224		169 (97,6)	59,7	41,7	13-224	
AST elevado	45 (69,2)	85,7	47,8	40-224	> 0,05	102 (60,3)	81,3	40,6	23-224	> 0,05
ALT	65 (98,4)	75,6	57,2	14-270		171 (98,4)	63,2	45,2	12-250	
ALT elevado	47 (72,3)	94,7	56,5	41-270	> 0,05	104 (60,8)	86,4	43,4	41-250	> 0,05

Fonte: Ambulatório de Hepatites Virais do Estado de Rondônia, 1993 a 2007.

A frequência genotípica do VHC foi semelhante nos 2 grupos, sendo prevalente o genótipo 1. Foi possível verificar dados de genotipagem em 63 prontuários dos pacientes com EH e 159 nos prontuários sem EH, cuja distribuição percentual se encontra na tabela IV.

Tabela IV - Frequência genotípica entre os pacientes com infecção crônica do VHC com presença e ausência de esteatose hepática.

Genótipo	HCV						
	Com EH			Sem EH			
	n	%	p	n	%	total	p
1	47	74,60	< 0,05	121	76,10	168	< 0,05
2	0	0,00	> 0,05	5	3,15	5	> 0,05
3	16	25,40	> 0,05	33	20,75	50	> 0,05
Total	63	100		159	100	222	

Fonte: Ambulatório de Hepatites Virais do Estado de Rondônia, 1993 a 2007.

Quanto à fibrose analisada na BH, notou-se diferença entre os pacientes com EH e os que não apresentavam EH. Conforme consta na tabela II, a prevalência nos pacientes com EH foi de fibrose avançada (F3-F4). Em contrapartida, nos pacientes sem EH, a prevalência foi ausência de fibrose (F0).

Os dados referentes aos diferentes graus de fibrose da amostra encontram-se distribuídos na tabela V.

Tabela V - Grau de fibrose hepática entre os pacientes com infecção crônica do VHC com presença e ausência de esteatose hepática.

Fibrose hepática	HCV						
	Com EH			Sem EH			
	n	%	p	n	%	total	p
Sem fibrose	8	14,03	> 0,05	46	36,22	54	< 0,05
Fibrose inicial	22	38,60	> 0,05	36	28,35	58	> 0,05
Fibrose avançada	27	47,37	< 0,05	45	35,43	72	> 0,05
Total	57	100		127	100	184	

Fonte: Ambulatório de Hepatites Virais do Estado de Rondônia, 1993 a 2007.

Discussão

Vários estudos já foram realizados analisando a concomitância entre HCV e esteatose hepática. Neste estudo a prevalência de EH foi inferior ao demonstrado em vários outros estudos, com variação de 41,7% a 70% [8-11], porém semelhante quanto ao gênero.

O excesso de peso indicado pelo IMC > 25 kg/m², foi maior no grupo com esteatose hepática (p < 0,05), semelhante a outros estudos [8,15], maior prevalência de pré-obesidade no grupo com esteatose (p > 0,05) e eutrofia no grupo sem esteatose (p < 0,05), dados como estes também foram relatados em outros estudos [16]. Este fato confirma que o estado nutricional destes pacientes é um fator relevante, visto que a adiposidade pode contribuir para o avanço da doença hepática.

Os níveis séricos elevados de triglicerídeos e colesterol foram mais prevalentes (frequente) nos pacientes com esteatose hepática quando comparados com o grupo sem, sendo que não houve significância estatística (p > 0,05), achados semelhantes ao encontrado no estudo de Hwang *et al.* [15] e Minakari *et al.* [11], no entanto, estes obtiveram estatísticas significativas (p < 0,05). Estes dados tornam-se importante, pois embora a expressão da

proteína core do VHC tenha sido mostrada como a causa direta na gênese da esteatose hepática no sistema de culturas de células e ratos transgênicos [17], outros fatores tais como a hipertrigliceridemia deve ser considerada neste contexto. Quanto à média das transaminases hepáticas, ela foi relativamente alta nos dois grupos, vale ressaltar que no grupo com EH apresentou-se mais elevada (tabela III).

Vários estudos relatam a correlação significativa da presença do genótipo 3 em pacientes com esteatose hepática na hepatite C [8,10,11,18]. Resultados diferentes foram obtidos no presente estudo, visto que houve prevalência do genótipo 1 ($p < 0,05$). A esteatose no genótipo 1 tem sido associada com a presença da síndrome metabólica e resistência periférica a insulina [19]. Apesar destes fatores não terem sido avaliados, estudos orientados para esta finalidade encontram-se em fase de implantação. Em outros estudo a maior prevalência foi do genótipo 1, cujos resultados foram 60% (39/65) e 59% (56/95), respectivamente, semelhante ao encontrado neste estudo (74,6%) [15,20].

Em relação ao estudo histopatológico do fígado, verificamos que a fibrose avançada era mais comum entre os pacientes com esteatose ($p < 0,05$), enquanto nos pacientes sem esteatose, foi ausência de fibrose ($p < 0,05$). Com estes dados podemos inferir que nos pacientes com hepatite C crônica e infiltração gordurosa, dois fatores se associam para a progressão mais rápida para fibrose. Alguns estudos demonstram associação entre esteatose e fibrose a partir do grau 2 [15,21]. De acordo com estudo de Hourigan *et al.* [16], existe uma relação positiva entre IMC, esteatose e fibrose em pacientes com HCV e a obesidade tem um papel importante na patogênese da esteatose.

Concluimos que apesar de existir na nossa casuística uma porcentagem elevada de esteatose hepática nos pacientes portadores de hepatite C, esta é menor ao documentado na literatura em geral. Estes pacientes apresentam maior índice de massa corporal e fibrose mais avançada. Estes resultados sugerem que na HCV genótipo 1, entre outros fatores a adiposidade em particular contribui tanto para esteatose hepática como para fibrose. Com estes achados pressupõe-se que a redução ponderal através de uma assistência clínica e nutricional específica, possa prover uma importante estratégia tanto prognóstica como terapêutica para os pacientes com hepatite crônica pelo vírus C.

Agradecimentos

Agradecemos ao Centro de pesquisa em Medicina Tropical de Rondônia – CEPEM e em especial aos pacientes e familiares.

Referências

1. Mazza RPJ, Pereira CCA, Waitzberg DL. Doenças hepáticas. In: Cuppari L, ed. Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto. 2 ed. São Paulo: Manole; 2005.
2. Cordovani NTB, Coelho CR. Hepatopatias crônicas. In: Barbieri D, Palma D, eds. Gastroenterologia e nutrição. São Paulo: Atheneu; 2001.
3. Silva AO, Cardozo VDS, Rocha BS, Ariello DVB, Néspoli RCW, Mattar RM, Ribeiro CMF. Hepatite viral crônica. In: Dani R, ed. Gastroenterologia essencial. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
4. Podolsky DK. Doenças infiltrativas, genéticas e metabólicas que acometem o fígado. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, eds. Harrison, Medicina Interna. 16ª ed. v2. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill; 2006.
5. Yoon EJ, Hu QK. Hepatitis C Vírus (HCV) infection and hepatic steatosis. *Int J Med Sci* 2006;3(2):53-6.
6. Pereira JE, Paraná R, Cotrim HP. Esteatose relacionada ao vírus da hepatite C. *Prática Hospitalar* 2005;7(42).
7. Carvalho L, Parise ER, Elias MC. Terapia Nutricional em Hepatologia. In: Silva SMCS, Mura JDP, eds. Tratado de alimentação, nutrição & dietoterapia. São Paulo: Roca; 2007.
8. Asselah T, Boyer N, Guimont M-C, Cazals-Hatem D, Tubach F, Nahon K, Daikha H, Vidaud D, Martinot M, Vidaud M, Degott C, Valla D, Marcellin P. Liver fibrosis is not associated with steatosis but with necroinflammation in French patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52(11):1638-43.

9. Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S, Leandro G, Male P-J, Giostra E, Carlotto A, Bozzola L, Smedile A, Negro F. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut* 2004;53(3):406-12.
10. Coral G, Mattos AA, Mattos AZ, Santos DE. Steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in patients with chronic hepatitis due to hepatitis C virus infection. *Arq Gastroenterol* 2006;43(4):265-8.
11. Minakari M, Sameni Fk, Shalmani Hm, Molaei M, Reza M. Hepatic Steatosis In: Iranian Patients with chronic hepatitis C. *Med Pric Pract* 2008;17(2):126-30.
12. WHO (World Health Organization). Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series 854. Geneva: WHO; 1995.
13. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2007.
14. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(Supl1).
15. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, Lai CR, Lu CL; Tsay CL, Wu JC, Chang FY, Lee SD. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(2):190-5.
16. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, Powell EE. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29(4):1215-9.
17. Moriya K, Nakagawa K, Santa T, Shintani Y, Fujie H, Myoshi H, Tsutsumi T, Miyazawa T, Ishibashi K, Horie T, Imai K, Todoroki T, Kimura S, Koike K. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2001;61(1):4365-70.
18. Younossi ZM, McCullough AJ, Ong JP, Barnes DS, Post A, Tavill A, Bringman D, Martin LM, Assmann J, Gramlich T, Mullen KD, O'Shea R, Carey WD, Ferguson R. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(8):705-9.
19. Zekry A, Mchutchison JG, Diehl AM. Insulin resistance and steatosis in hepatitis C virus infection. *Gut* 2005;54(7):903-6.
20. Clouston AD, Jonsson JR, Purdie DM, Macdonald GA, Pandeya N, Shorthouse C, Poewll EE. Steatosis and chronic hepatitis C: analysis of fibrosis and stellate cell activation. *J Hepatol* 2001;34(2):314-20.
21. Poynard T, Ratziu V, Mchutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, Younossi Z, Albrecht J. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(1):75-85.