ARTIGO ORIGINAL
ISSN 1677-5090
DOI: http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v20i2.39008
© 2021 Revista de Ciências Médicas e Biológicas

Estudo das prevalências de distúrbios metabólicos em pacientes obesos e em portadores de hepatite C

Study of prevalence of metabolic disorders in obese patients and in patients with hepatitis C

Caroline de Jesus Correia[1], Simone Muniz Carvalho Fernandes da Cunha[2], Sidelcina Rugieri Pacheco[3], Leila Maria Batista Araújo[4], Vinicius Santos Nunes[5], Maria Isabel Schinoni[6*]

[1]Graduanda em Medicina. Faculdade de Medicina da Bahia. Universidade Federal da Bahia; [2]Médica preceptora das Residências de Gastroenterologia e Hepatologia no Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Universidade Federal da Bahia; [3]Doutora em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa. Coordenadora de Ensaios Clínicos do Núcleo de Hepatologia. Hospital Universitário Professor Edgar Santos. Universidade Federal da Bahia; [4]Doutora em Endocrinologia. Professora Titular da Universidade Federal da Bahia; [5]Médico preceptor de Clínica Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Universidade Federal da Bahia; [6]Doutora em Medicina e Saúde. Professora Associada do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Resumo

Introdução: a infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) e a obesidade podem induzir esteatose hepática e diabetes mellitus (DM). **Objetivo:** avaliar a prevalência de obesidade e de distúrbios metabólicos em pacientes com HCV; estudar a prevalência de HCV e os distúrbios metabólicos em pacientes obesos. Comparar o perfil glicêmico entre os grupos. **Metodologia:** estudo analítico, com pacientes acompanhados nos ambulatórios de Hepatite C e Obesidade. Variáveis analisadas: glicemia, hemoglobina glicada (A1C), esteatose hepática, HCV, estágio de fibrose hepática e dados sociodemográficos. **Resultados:** no ambulatório de obesidade 45 pacientes foram avaliados, dos quais 6,7% tinham hepatite C, 40% DM e 61-73% esteatose hepática. As médias das enzimas hepáticas (U/L) foram: AST 22,9; ALT 25,2; FAL 146,5 e GGT 63. Nos obesos com DM, 72,2% apresentavam A1C ≤ 7%. A segunda amostra continha 159 portadores de HCV do ambulatório de hepatologia: 17,9% tinham obesidade, 18,9% DM e 27% esteatose hepática. As médias das enzimas hepáticas (U/L) consistiram em: AST 70,5; ALT 90,6; FAL 108,5 e GGT 131,7. Entre os diabéticos com HCV, 52% não apresentavam A1C ≤ 7%. **Conclusão:** foi encontrada alta prevalência de hepatite C em pacientes com obesidade (6,7%) quando comparados com a população de Salvador (1,5-1,8%). Os distúrbios metabólicos foram mais frequentes entre obesos, porém os diabéticos com obesidade revelaram A1C menores do que os diabéticos com HCV, sugerindo, neste estudo, que pode existir interferência viral no controle glicídico. A esteatose hepática foi mais prevalente entre obesos.
Palavras-chave: Obesidade. Diabetes Mellitus. Hepatite C. Prevalência. Comorbidade.

Abstract

Introduction: *Hepatitis C virus infection (HCV) and Obesity can to induce hepatic steatosis and diabetes mellitus (DM).* ***Objectives:*** *to evaluate the prevalence of obesity and metabolic disorders in HCV viremic patients. To study the prevalence of hepatitis C and metabolic disorders in patients with obesity. To compare glycemic profile between the groups.* ***Methods****: analytical study, with patients followed up at hepatitis C and Obesity outpatient clinics patients. Variables studied: blood glucose, glycated hemoglobin (A1C), hepatic steatosis, HCV, hepatic fibrosis stage and sociodemographic data.* ***Results:*** *in Obesity clinic sample 45 patients were evaluated, 6,7% was hepatitis C, 40% DM and 61% -73% hepatic steatosis. Mean of liver enzymes levels (U/L) were: AST 22.9; ALT 25.2; FAL 146.5 and GGT 63. In obese with DM, 72.2% of them were able to maintain A1C ≤ 7%. The second sample contained 159 HCV carriers at the hepatology clinic, 17,9% was Obesity, 18,9% DM and 27% hepatic steatosis. Averages of serum liver enzymes level (U/ L) were: AST 70.5; ALT 90.6; FAL 108.5 and GGT 131.7. Among diabetics with HCV, 52% are unable to maintain A1C < 7%.* ***Conclusions:*** *found high prevalence of hepatitis C in patients with obesity (6.7%) when compared to the population of Salvador (1.5%-1.8%). Metabolic disorders were more frequent in the obese group, but diabetics with obesity have lower A1C values than diabetics with HCV, suggesting, in this study, that there may be a viral interference with glycid control. Liver steatosis is more prevalent among obese people.*
Keywords: *Obesity. Diabetes Mellitus. Hepatitis C. Prevalence. Comorbidity.*

INTRODUÇÃO

A hepatite C crônica é a inflamação sustentada do fígado, causada pelo vírus da hepatite C (HCV), transmitido através do contato com sangue contaminado. A cronicidade acontece em 70% a 85% dos casos, por diferentes falhas imunológicas, que não permitem eliminação do vírus[1]. A referida doença acomete cerca de 2 a 3 milhões de pessoas no Brasil e, muitos desconhecem seu diagnóstico, por ser geralmente assintomática ou possuir sintomas inespecíficos (cansaço, astenia)[1,2].

Correspondente/Corresponding: *Maria Isabel Schinoni – Hospital Universitário Prof. Edgard Santos. – End: Rua Augusto Viana, S/N, Canela, Salvador, Bahia, Brasil. CEP: 40.110-060. – Tel: (71) 3283-8395/9999-5359 – E-mail: mariaschinoni4@gmail.com

Essa inflamação hepática persistente estimula a diferenciação das células de Ito (células que armazenam vitamina A) para miofibroblastos, induzindo a fibrose hepática, e consequentemente outras complicações hepáticas[2,3]. Para a triagem da hepatite C pode-se utilizar exames sorológicos, que identificam o anticorpo contra o HCV – anti-HCV – em soro ou sangue, indicando contato prévio com o HCV. Assim, para confirmar diagnóstico é preciso realizar testes moleculares para a detecção do RNA viral[1,3].

Para o estadiamento da doença, a biópsia com estudo histológico do fígado é o exame "padrão-ouro", porém é um método invasivo. O escore METAVIR, é utilizado para graduar fibrose (de F0 a F4) e atividade necroinflamatória hepática (de A0 a A3)[3]. Outros métodos, não-invasivos, estão sendo utilizados, como o FibroScan® – Elastografia Hepática Transitória – que usa ondas elásticas para determinar a rigidez do tecido hepático, sendo relacionada ao grau de fibrose.[3,4] Existem também escores bioquímicos, que relacionam o valor encontrado com o grau de fibrose hepática, como o índice APRI e o *Fibrosis-4* (FIB-4) [1,4].

A obesidade é um estado mórbido, caracterizado pelo acúmulo exagerado de gordura corporal, definida pelo Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq$ 30 kg/m² [1,6]. Pessoas obesas têm grande possibilidade de desenvolverem Síndrome Metabólica (SM), representada clinicamente pela presença 3 dos 5 parâmetros: pressão arterial ≥ 130x85 mmHg; circunferência abdominal $\geq$102 cm (homens) ou 88 cm (mulheres); glicemia em jejum $\geq$ 100mg/dL (ou uso de tratamento farmacológico hipoglicemiante), colesterol HDL < 40 mg/dL (homens) ou 50 mg/dL (mulheres), triglicerídeos ≥ (150 mg/dL)[7].

Diabetes mellitus (DM) é uma alteração do metabolismo dos carboidratos que cursa com hiperglicemia. A aludida doença é causada por uma disfunção na secreção ou atuação do hormônio insulina[5.] Por sua vez, a esteatose hepática é caracterizada pela infiltração de gordura no fígado podendo evoluir para necroinflamação (esteato-hepatite). A referida moléstia pode ser identificada na ultrassonografia hepática, mas para a distinção entre esteatose e esteato-hepatite, é fundamental a biópsia hepática.[6] Com isso, auxiliando a identificação da esteatose, existem testes não invasivos (escores bioquímicos e antropométricos) como *hepaticsteatosis index* (HSI) e *fattyliver index* (FLI)[7].

Alterações no metabolismo hepático de lipídios e carboidratos, de pessoas infectadas com o HCV, podem levar à esteatose hepática e induzir a resistência à insulina e diabetes. Estudos realizados no Egito (país com alta prevalência de infecção pelo HCV) indicaram que há associação entre diabetes e a infecção crônica do HCV,[2] sugerindo, outrossim, que os diabéticos tinham maior dificuldade de eliminar a infecção pelo HCV. Além disso, acredita-se que há um efeito citotóxico direto do HCV nas células das ilhotas pancreáticas, reduzindo a liberação de insulina após o estimulo da glicose [2,3].

Nos indivíduos com obesidade, as citocinas pró-inflamatórias, produzidas pelo tecido adiposo, modulam a ação do sistema imunológico, podendo prejudicar o tratamento da hepatite C. Essas citocinas estimulam a produção de colágeno, aumentando o risco de desenvolvimento de fibrose. A associação destas enfermidades com a infecção pelo HCV pode piorar e antecipar a progressão da doença no fígado[4,11] .

Diante do exposto, esse artigo objetiva avaliar a prevalência de obesidade e distúrbios metabólicos em pacientes com HCV virgens de tratamento, bem como estudar a prevalência de hepatite C e distúrbios metabólicos em pacientes com obesidade, e comparar o perfil glicêmico dos diabéticos com obesidade e dos diabéticos com hepatite C.

METODOLOGIA

Estudo analítico, seccional, de caráter descritivo e inferencial. Os participantes do estudo foram pacientes acompanhados no Ambulatório de Obesidade, e pacientes com hepatite C acompanhados do Ambulatório de Hepatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Complexo HUPES), da Universidade Federal da Bahia (UFBA), no período entre 2018 e 2019.

Critérios de inclusão

1. Pacientes maiores de 18 anos, acompanhados no ambulatório de obesidade do Complexo HUPES;
2. Pacientes portadores de hepatite C, virgens de tratamento, maiores de 18 anos, acompanhadas no serviço de hepatologia do Complexo HUPES;
3. Concordância em participar deste estudo mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Critério de exclusão

1. Discordância em participar deste estudo.

Os participantes do estudo responderam a um questionário, no qual foram coletados dados referentes à idade atual, sexo, raça, peso e altura (para o cálculo do Índice de Massa Corporal – IMC), medida de circunferência abdominal, tratamento utilizado para o diabetes (se aplicável) e exposição prévia a fatores de risco para infecção pelo HCV, tendo seus prontuários analisados. Participantes com IMC $\geq$ 30Kg/m² foram considerados obesos. Foram solicitadas sorologia e biologia molecular para diagnóstico de HCV. Participantes com positividade do RNA do vírus da hepatite C (HCV-RNA) na reação em cadeia da polimerase (PCR) foram confirmados ser portadores de hepatite C.

As variáveis estudadas nos prontuários foram: hemograma, glicemia em jejum e hemoglobina glicada (A1C), níveis de enzimas hepáticas séricas como aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FAL) e gama-glutamiltranspeptidase (GGT), provas de função hepática (como albumina, tempo de protrombina (TP)), carga viral e genótipo do HCV, estágio de fibrose hepática por análise do laudo de Fibroscan

ou biópsia hepática e presença de esteatose por meio de índices antropométricos e bioquímicos.

Cálculo dos escores bioquímicos e antropométricos

Índice APRI: escores que avalia o grau de fibrose hepática, calculado pela divisão do valor sérico da enzima AST pela dosagem de plaquetas, tendo o quociente multiplicado por 100. Resultado de APRI < 0,5 indica ausência de fibrose ou fibrose leve (F0, F1); resultados APRI > 1,5 sugere fibrose avançada/cirrose (F3, F4).

Fibrosis–4 (FIB-4) é um escore que também avalia o grau de fibrose hepática, analisando a idade do paciente, os valores séricos de AST, ALT e plaquetas (fórmula FIB-4 = $\frac{\text{idade . AST}}{\text{plaquetas . }\sqrt{\text{ALT}}}$. Valores de FIB-4 <1,45 indicam fibrose leve e valores FIB-4 > 3,25 sugerem fibrose avançada.

O Índice de Esteatose Hepática (*hepaticsteatosis index*) ou HSI é um biomarcador de esteatose hepática, calculado pela fórmula: 8 x (relação ALT / AST) + IMC (+2 se feminino, e +2 se diabetes mellitus). Valores do HSI <30.0 descarta a presença de esteatose, e valores de HSI > 36 sugere sua presença.

O Índice de Fígado Gorduroso (*Fatty Liver Index* – FLI), foi calculado com base na circunferência abdominal (CA), IMC, GGT e triglicerídeos (fórmula do FLI = [e 0.953 * loge (triglicerídeos) + 0.139 * IMC + 0.718 * log e (GGT) + 0.053 * CA – 15.745] / [1 + e 0.953 * loge (triglicerídeos) + 0.139 * BMI + 0.718 * loge (GGT) + 0,053 * circunferência da cintura – 15,745] * 100). Se o FLI > 60 sugere esteatose hepática, já valores FLI < 30 sugerem ausência de esteatose.

Análise estatística

Foi realizada a análise descritiva e inferencial dos dados, na qual o estudo das variáveis contínuas constituiu o cálculo da média, desvio padrão e teste T para a comparação das médias entre dois grupos. Para verificar a associação entre variáveis categóricas, foram utilizados os testes qui-quadrado e exato de Fisher; com nível de significância = 0,05. A regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar o efeito das variáveis independentes sobre a glicemia dos participantes. As análises estatísticas foram realizadas no Programa R e Excel. Por tratar-se de um estudo que avaliou pela primeira vez a prevalência de HCV em um ambulatório de obesidade, no nosso meio, o trabalho foi considerado estudo piloto.

Considerações éticas

Em conformidade com o Conselho Nacional de Saúde e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo HUPES e depois de aprovado foi iniciado o estudo.

RESULTADOS

Neste estudo 204 pacientes foram analisados, desses 45 pertenciam ao grupo de obesidade e 159 pacientes formaram o grupo de portadores de hepatite C.

Grupo de pacientes com obesidade

Amostra de conveniência representando 100% dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Obesidade, o IMC médio foi 38,2 Kg/m^2 ($\pm$ 6,7). A idade média foi 50,5 ($\pm$ 12,5) anos, sendo a maioria do sexo feminino, pardos (Tabela 1). Em relação aos exames laboratoriais, as variáveis bioquímicas alteradas foram: glicemia em jejum e as enzimas fosfatase alcalina e gama-glutamiltranspeptidase (Tabela 2).

A comorbidade mais frequente nesta amostra foi hipertensão arterial sistêmica (HAS), presente em 68,2% dos pacientes (n=30); seguida pela síndrome metabólica (SM) em 54,5% e Diabetes Mellitus (DM) em 40% dos pacientes. Dentre os pacientes diabéticos, o hipoglicemiante mais usado foi Metformina (77,8%), apenas 11% (n=2) usavam insulina. A maioria dos diabéticos (72,2%) conseguiu manter a hemoglobina glicada (A1C) $\leq$ 7%, que é o valor desejado para pacientes com DM; entre os diabéticos obesos 77,8% possuíam SM e 50%-67% tinham esteatose hepática (segundo os índices HSI e FLI respectivamente).

A prevalência de esteatose hepática, calculada através dos escores bioquímicos e antropométricos foi pelo HSI de 73,3% (n=33), e pelo FLI de 61,4% (n=27). O grau de fibrose hepática foi calculado pelos índices APRI e FIB-4: 66,7% tinham um APRI <0,5 e 55,5% tinham FIB-4 <1,45, valores que indicam fibrose leve ou ausente (F0-F1), e nenhum paciente possuía fibrose avançada (os demais participantes ficaram na zona indeterminada dos índices). A maioria dos participantes acompanhados no ambulatório de obesidade (84,4%) tinha pelo menos um fator de risco para hepatite C (Figura 1).

Tabela 1 – *Variáveis do grupo Obesidade e do grupo Hepatite C.*

Variáveis	Obesidade n (%)	Hepatite C n (%)
Sexo		
Feminino	38 (84,4%)	79 (49,7%)
Masculino	7 (15,6%)	80 (50,3%)
Grupo racial		
Negro	8 (17,7%)	37 (34,6%)
Pardo	30 (66,7%)	34 (31,8%)
Branco	7 (14,6%)	36 (33,6%)
Estado Civil		
Solteiro (a)	14 (31,8%)	5 (20%)
Casado (a)	26 (59,1%)	17 (68%)
Divorciado (a)	3 (6,8%)	1 (4%)
Viúvo (a)	1 (2,3%)	2 (8%)
IMC		
18,5 a 24,9 (normal)	0 (0%)	34 (40,4%)

Variáveis	Obesidade n (%)	Hepatite C n (%)
25,0 a 29,9 (sobrepeso)	0 (0%)	35 (41,7%)
30,0 a 34,9 (obeso grau I)	16 (35,5%)	14 (16,7%)
35,0 a 39,9 (obeso grau II)	10 (22,3%)	1 (1,2%)
≥ 40,0 (obeso grau III)	19 (42,2%)	0 (0%)
Comorbidades		
Hepatite C	3 (6,7%)	159 (100%)
DM	18 (40%)	30 (18,9%)
HAS	30 (68,2%)	35 (22%)
SM	24 (54,5%)	10 (6,3%)
Esteatose hepática	10 (22,7%)	43 (27%)
Esteato-hepatite	---	12 (7,5%)
Hipoglicemiante		
Ins	1 (5,5%)	4 (13,3%)
Ins + metf.	1 (5,5%)	3 (10%)
Metf.	14 (77,8%)	15 (50%)
Sulf.	2 (11,2%)	8 (26,7%_

	Obesidade Média(SD)	Hepatite C Média (SD)
Albumina (g/dL)	4,1 (0,3)	4,1 (0,6)
TP %	95,7 (18,7)	92 (13,9)

IMC = índice de massa corporal. DM = Diabetes Mellitus. HAS = hipertensão arterial sistêmica. SM = síndrome metabólica. Ins = insulina. Metf = metformina. Sulf = sulfoniureia. TP = Tempo de protrombina. SD = Desvio padrão.

Fonte: Autoria própria

Tabela 2 – *Comparação entre o grupo Obesidade e grupo Hepatite C.*

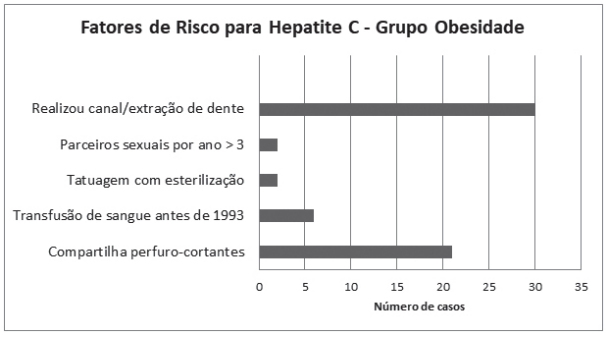
Variáveis	Obesidade n/ média (%/sd)	Hepatite C n/média (%/sd)	Teste estatístico	p-valor
A1C[1]				
Adequada (≤ 7%)	13 (72,2%)	12 (48%)	Qui-quadrado	0.0872
Inadequada (>7%)	5 (27,8%)	13 (52%)		
Hipoglicemiante[1]				
Insulina	2 (11%)	7 (23,3%)	Fisher	0,708
Oral	16 (89%)	23 (76,7%)		
Glicemia jejum (mg/dl)[1]	110 (± 33)	119 (± 39)	Teste T	0,0986
AST (U/L)	22,9 (± 7,8)	70,5 (± 50)	Teste T	<0,0001
ALT (U/L)	25,2 (± 14)	90,6 (± 69)	Teste T	<0,0001
FAL (U/L)	146,5 (± 90)	108,5 (± 65)	Teste T	0,04667
GGT (U/L)	63 (± 52)	131,7 (± 111)	Teste T	0,0016

Análise dos portadores de esteatose hepática	Obesidade	Hepatite C	Teste estatístico	p-valor
AST (U/L)[2]	22,6 (± 7,8)	80,1 (± 58)	Teste T	<0,0001
ALT (U/L)[2]	24,9 (± 14)	92,5 (± 51)	Teste T	<0,0001
FAL (U/L)[2]	147,9 (± 92)	109,4 (± 62)	Teste T	0,0625
GGT (U/L)[2]	63,9 (± 51)	169,7 (± 134)	Teste T	0,0019

[1]Análise feita apenas com os participantes diabéticos (18 do grupo Obesidade e 30 do grupo hepatite C).
[2]Análise feita apenas com os portadores de esteatose hepática.
Sd = desvio padrão. A1C = hemoglobina glicada. AST = aspartato aminotransferase. ALT = alanina aminotransferase. GGT = gama-glutamiltranspeptidase. FAL = fosfatase alcalina.

Fonte: Autoria própria

Figura 1 – *Fatores de risco para hepatite C em pacientes do grupo Obesidade*



Fonte: Autoria própria

A prevalência de hepatite C foi de 6,7% (n=3); nesses pacientes os principais fatores de risco para o HCV foram o compartilhamento de material perfurocortante e a realização de canal/extração dentária. Nestes três casos, a fibrose foi de grau leve (F0-F2), o genótipo viral foi 1b, nenhum dos 3 casos apresentaram SM ou DM, e apenas 1 tinha esteatose hepática.

Grupo de pacientes com hepatite C

Constituído por uma amostra de conveniência de 159 portadores de hepatite C, do Ambulatório de Hepatologia, nunca tratados (aguardando tratamento antiviral), a média de idade foi 56,6 (±10) anos, sendo a maioria do

sexo masculino, negros e casados (Tabela 1). A maioria dos pacientes tinha sobrepeso (41,7%), sendo que apenas 17,9% (n=15) tinham obesidade.

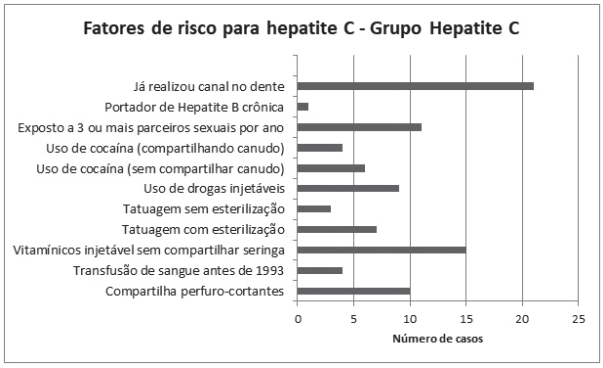
Em relação aos exames laboratoriais, as variáveis alteradas foram: glicemia em jejum e os níveis séricos de enzimas hepáticas AST, ALT, FAL e GGT (Tabela 2). Sendo os níveis de AST, ALT e GGT significativamente maiores nos portadores de hepatite C do que no grupo Obesidade ($p<0,05$) (Tabela 2).

Em relação às características do HCV, o perfil genotípico viral foi: 55,8% (n=82) com genótipo 1a, 32,6% genótipo 1b, 3,4% genótipo1, 6,8% genótipo 3, 0,7% genótipo 3ª e 0,7% genótipo 2. A maioria apresentou atividade necroinflamatória leve (67,4%) na escala METAVIR. Em relação ao grau de fibrose hepática: 60% tinha fibrose leve (F0-F2), 19% com F3 e 21% tinha grau F4 (avaliado por Fibroscan e/ou biópsia hepática).

A comorbidade mais comum foi a esteatose hepática (diagnosticada por USG ou biópsia hepática) presente em 27% dos pacientes (n=43); seguida de HAS em 22%, DM em 18,9% (n=30), SM em 6,3% e esteatohepatite em 7,5% (Tabela 1).

Os fatores de risco mais prevalentes para contagio com VHC, nessa amostra, foram: tratamento de realização de canal/extração dentária e o uso de polivitamínicos, mesmo sem o compartilhamento de seringas (Figura 2).

Figura 2 – *Fatores de risco para hepatite C nos pacientes do grupo Hepatite C.*



Fonte: Autoria própria

Entre os pacientes com hepatite C e esteatose hepática, o genótipo mais frequente foi 1a (53,5%), seguindo pelo 1b (32,5%), genótipo 1 (7%) e genótipo 3 (7%). Os participantes com genótipo 3 e esteatose não tinham DM, obesidade ou SM; porém entre os pacientes com genótipo 1 e esteatose 35% tinham DM, 20% obesidade e 10% SM.

Dentre os 30 portadores de HCV com diabetes, o hipoglicemiante mais usado foi Metformina (50% dos casos) e 23% usavam insulina. A maioria destes pacientes diabéticos (52%) não conseguiu manter uma boa curva glicêmica (manter hemoglobina glicada ≤ 7). Esses diabéticos com HCV apresentavam frequência de distúrbios metabólicos de: 16,7% (n=5) com obesidade, 23,3% com SM e 46,6% tinham esteatose hepática, 53% (n=16) tinham genótipo 1A e os demais, genótipo 1B.

Foi realizada regressão linear múltipla com todos os diabéticos do estudo (tanto os 30 portadores de hepatite C, quanto os 18 diabéticos do ambulatório de obesidade), para avaliar a relação entre a glicemia em jejum (variável dependente) com o grau de fibrose ($\beta=9,84$) e o IMC ($\beta=0,03$). A regressão apresentou valor-p de 0,086 do teste F de significância total, não sendo uma relação estatisticamente significante, e $R^2 = 0,13$, indicando que outras variáveis não analisadas, podem estar influenciando nos valores glicêmicos.

Avaliando os 129 (81,1%) pacientes com hepatite C sem diabetes, apenas 7,8% (n=10) tinham obesidade, 2,3% apresentavam SM e 22,5% tinham esteatose hepática. Foi encontrada associação estatisticamente significante entre o grau de fibrose hepática e a presença de DM nos pacientes com hepatite C, a maioria (64%) dos participantes diabéticos com HCV apresentava grau de fibrose hepática avançada/cirrose (F3 ou F4), enquanto a maioria (69%) dos pacientes com HCV, sem diabetes, apresentavam fibrose hepática leve/ausente (p=0,0043). Além disso, foi encontrada uma associação significante entre diabetes e a enzima gama-glutamiltranspeptidase (GGT), que apresentou valores mais altos em portadores de hepatite C diabéticos, quando comparados aos não diabéticos (Tabela 3).

Tabela 3 – *Comparação entre diabéticos e não diabéticos portadores de hepatite C.*

Variáveis	Não diabéticos n/média (%/sd)	Diabéticos n/média (%/sd)	Teste estatístico	p-valor
Fibrose hepática				
Leve (F0-F2)	48 (69%)	9 (36%)	Qui-quadrado	0,0043
Avançada (F3-F4)	22 (31%)	16 (64%)		
AST (U/L)	64,8 (± 50)	86,4 (± 50)	Teste T	0,0686
ALT (U/L)	81,2 (± 49)	117,1 (± 106)	Teste T	0,1136
FAL (U/L)	100,3 (± 62)	131,8 (± 71)	Teste T	0,0682
GGT (U/L)	108,2 (± 93)	199 (± 144)	Teste T	0,0119

AST = aspartato aminotransferase. ALT = alanina aminotransferase. GGT = gama-glutamiltranspeptidase. FAL = fosfatase alcalina. Sd = desvio padrão

Fonte: Autoria própria

DISCUSSÃO

O perfil dos pacientes que procuram atendimento médico no ambulatório de obesidade, a maioria do sexo feminino, casados, pardos, com obesidade grau III e média de idade de 50,5 (± 12,5) anos, corroboram com os estudos realizados no Brasil, que identificaram perfil semelhante[8,9].

A prevalência de hepatite C encontrada no ambulatório de obesidade foi de 6,7% (n=3). Um resultado maior do que a prevalência esperada para a população de geral de Salvador, que varia entre 1,5% a 1,8%, e maior que a prevalência esperada para a população geral brasileira entre 20 a 69 anos é de 1,56%.[3] A obesidade, associada à hepatite C, prejudica o paciente a medida que favorece o desenvolvimento de resistência à insulina, esteatose hepática e progressão da fibrose hepática. O paciente obeso também pode apresentar menor resposta virológica sustentada (RVS), frente ao uso de fármacos como alfapeguinterferona e ribavirina, por redução da biodisponibilidade dos medicamentos[8]. Contudo, atualmente, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções (2019), preconiza o uso dos novos agentes antivirais de ação direta no tratamento do HCV, medicamentos que apresentam altas RVS, em torno de 90%, reduzindo a necessidade do uso de interferon peguilados.[1] Nos 3 casos de hepatite C identificados no ambulatório de obesidade, a fibrose hepática foi grau leve (F0-F2), nenhum tinha diabetes mellitus (DM) ou síndrome metabólica (SM), apenas 1 participante tinha esteatose hepática. O genótipo do HCV nesses pacientes foi 1b; visto que o genótipo 1 é mais frequente no Brasil[5,10].

Os principais fatores de risco para contágio do HCV observados nos pacientes obesos com hepatite C neste estudo foram o compartilhamento de material perfurocortante, a realização de tatuagem com esterilização e a realização de procedimento dentário invasivo. E entre os pacientes acompanhados no ambulatório de obesidade 84,4% possuíam pelo menos um fator de risco para hepatite C. Esse dado demostra a importância da conscientização da população sobre a prevenção dessa e de outras doenças transmissíveis por contato com sangue contaminado.

No ambulatório de obesidade, a comorbidade mais prevalente foi HAS (em 68,2% dos casos), seguida de SM (54,5%) e DM (40%). Dados que estão de acordo com estudos recentes realizados no Brasil que também relatam frequência análoga dessas doenças nos pacientes obesos[8,9]. A alta prevalência dessas enfermidades, possivelmente ocorre porque a obesidade é fator de risco para as mesmas, a resistência à insulina (RI) associada à obesidade favorece o desenvolvimento de HAS, DM tipo 2 e dislipidemias que, consequentemente, propiciam a síndrome metabólica [11].

Entre os pacientes diabéticos, do ambulatório de obesidade, o hipoglicemiante mais utilizado foi a metformina (biguanida), sendo esse o mais indicado em pacientes obesos, porque, além de ter mecanismos hipoglicemiantes (suprime a gliconeogênese e glicogenólise hepática, diminui a absorção gastrointestinal de glicose e aumenta a concentração da proteína transportadora de glicose), tendo efeito anorético, ajudando na redução de peso[17]. A maioria desses pacientes com DM tinha também SM e esteatose hepática (avaliada pelos índices HSI e FLI). Porém mesmo com alta frequência de distúrbios metabólicos, a maior parte desses diabéticos (72,2%) conseguiu manter a hemoglobina glicada (A1C) ≤ 7%, que é o valor desejado para pacientes com DM.

Para a avaliação da frequência de esteatose hepática neste grupo, foram utilizados escores bioquímicos e antropométricos, haja vista que nem todos os pacientes tinham realizado ultrassonografia de abdome superior ou biópsia hepática. Foi identificada uma prevalência de doença hepática gordurosa neste grupo de pacientes de 73,3% calculada pelo índice HSI e 61,4% pelo índice FLI. Valor inferior ao encontrado por Munhoz *et al.*[12], que identificou presença de esteatose em 91% dos pacientes com obesidade em São Paulo (município de Araçatuba). A prevalência de esteatose hepática em pacientes obesos é diretamente proporcional ao índice de massa corporal (IMC); isso ocorre porque a obesidade leva ao acúmulo de triglicerídeos no tecido adiposo e em outros órgãos, como o fígado[7].

A amostra analisada, no ambulatório de obesidade, apresentou valores médios das enzimas fosfatase alcalina (FAL) e gama-glutamiltranspeptidase (GGT) acima do valor desejado. Essas enzimas estão presentes no tecido hepático, em ductos biliares e em outros órgãos como pâncreas e rins, seu aumento pode indicar dano hepatobiliar, mas não são muito específicas. Além disso, a FAL também está presente nos adipócitos, apresentando atividade aumentada na obesidade, sendo liberada em maior quantidade para a circulação. Nesse grupo analisado, os níveis séricos das aminotransferases (AST e ALT) ficaram dentro do valor normal, demonstrando que estes pacientes, apesar de serem obesos e terem altos índices de esteatose hepática não apresentaram indícios bioquímicos de lesão hepática[11].

Como os participantes não tinham registrados resultados de Fibroscan ou biópsia hepática, o grau de fibrose hepática foi avaliado pelos escores bioquímicos e antropométricos APRI e FIB-4, os quais identificaram que a maioria dos pacientes tinha fibrose ausente ou leve (F0-F2 na escala METAVIR). Na obesidade, com o acúmulo de gordura no fígado e a diminuição da oxidação de ácidos graxos, há um aumento na produção de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e interleucina-6 (IL-6), que favorecem a lesão celular e fibrose[12,13].

Por sua vez, o segundo grupo analisado era composto por pacientes portadores de hepatite C virgens de tratamento (virêmicos). A maioria dos participantes era do sexo masculino, negros, casados e com idade média de 56,6 anos; perfil similar ao descrito no Boletim Epidemiológi-

co de Hepatites Virais[3]. Esta média de idade indica uma população da geração "*baby boomers*" (nascidos entre 1945 e 1965, geração pós-segunda guerra mundial), uma população que tem demostrado maior prevalência da hepatite C que a população em geral[10,13].

A prevalência de obesidade entre os paciente com hepatite C foi de 17,9%, a maioria dos participantes tinham sobrepeso. Um valor muito próximo ao esperado para a população geral de Salvador, que é de 19,9%; e foi semelhante ao estimado por Charlton, Pockros e Harriosn[11] que cerca de 20% dos infectados pelo HCV são obesos[8].

O genótipo do HCV mais frequente nesse grupo foi o 1a, seguido do 1b, a maioria tinha fibrose e atividade necroinflamatória leves. Esse resultado condiz com o estudo de Corvino *et al.*[14], no qual os genótipos mais encontrados no Brasil são o 1 e o 3, sendo o 1a e 1b os mais prevalentes[14]. As enzimas hepáticas séricas (AST, ALT, FAL, GGT) nesse grupo apresentaram-se alteradas; indicando que há lesão hepática. E os marcadores de função hepática – albumina e tempo de protrombina – estavam dentro da normalidade, dados que estão de acordo com o baixo grau de fibrose encontrado nessa amostra. A alteração nos valores das enzimas hepáticas (AST, ALT, FAL e GGT) foi significativamente maior nos pacientes com hepatite C, quando comparada aos valores nos pacientes com obesidade (apesar dos pacientes obesos apresentarem maior frequência de distúrbio metabólico). Indicando que, nesses grupos estudados, a hepatite C demostrou maior lesão hepática do que a obesidade[13].

A esteatose hepática foi o distúrbio metabólico mais comum, presente em 27% dos infectados pelo HCV e a esteato-hepatite em 7,5% dos casos. Nos pacientes com esteatose o genótipo do HCV mais frequente foi o 1a (53,5%), seguido pelo 1b (32,5%), sendo que destes 35% apresentavam também DM, 20% obesidade e 10% SM. Já o genótipo 3 esteve em 7% dos participantes e eles não tinham comorbidades associadas. Resultado similar ao de Pereira *et al.*[16], que também analisou os portadores de hepatite C acompanhados no HUPES, e evidenciou que o genótipo 1 é mais frequente na esteatose hepática. A relação entre a esteatose hepática e o genótipo viral foi demostrada por estudos anteriores, principalmente com o genótipo 3, por ter efeito citotóxico direto do vírus, com melhora da esteatose após tratamento e eliminação viral. Já o genótipo 1 está relacionada à esteatose quando há sobreposição de outros fatores de risco para o desenvolvimento de esteatose, principalmente os relacionados com a resistência à insulina[3, 6].

A síndrome metabólica estava presente em 6,3% dos participantes portadores de hepatite C. O estudo de Michalczuk[17] evidenciou prevalência de 12% de SM em pacientes com HCV. Pessoas com hepatite C têm maior risco desenvolverem SM, pois o HCV pode induzir resistência à insulina, fator predisponente para a SM[17].

A prevalência de diabetes mellitus (DM) nos participantes com hepatite C foi 18,9%, todos esses casos eram DM tipo 2. Resultado semelhante ao encontrado por Lordão *et al.*[13], que relatou prevalência de 18,4%; e Pereira *et al.*[16], que encontrou DM em 16,7% dos pacientes com hepatite C. Essa prevalência é bem superior à nacional, de 7,6%, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes[5]. A Sociedade Brasileira de hepatologia[6] relata que pacientes portadores de hepatite C têm mais chances de serem diabéticos do que indivíduos que nunca portaram o vírus. Isso ocorre porque o HCV pode alterar a via de sinalização da insulina, interferindo na liberação e ação desse hormônio, promovendo diretamente a resistência à insulina, condição precursora do DM. Proteínas do core do HCV podem induzir uma produção aumentada do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α), que leva ao aumento da expressão dos supressores de citocinas, resultando em um bloqueio na ativação dos transportadores de glicose GLUT 4, causando resistência à insulina[18].

Entre os pacientes diabéticos com hepatite C, 16,7% tinham obesidade, 23,3% tinham SM e 46,6% apresentavam esteatose hepática. Estudos indicam que a resistência à insulina presente no DM tipo 2 leva a um aumento na expressão de fatores de transcrição da família SREBP (*sterol regulatory element-binding proteins*), que são estimulados pela hiperinsulinemia. O aumento de SREBP no fígado induz a expressão de genes lipogênicos levando a síntese de ácido graxo intra-hepáticos, favorecendo o desenvolvimento de esteatose hepática. O principal hipoglicemiante utilizado foi metformina (50%), medicação que além de melhorar a resistência à insulina e reduzir a circulação de ácidos graxos livres, tem propriedades antioxidantes e efeito antifibrosante hepático[18].

Neste estudo, foi encontrada associação entre o grau de fibrose hepática e a presença de DM nos portadores de HCV. A maioria dos pacientes com DM apresentou fibrose avançada, enquanto a maioria dos pacientes sem DM possuía fibrose leve. A relação entre a DM e a fibrose hepática foi analisada pela Sociedade Brasileira de Hepatologia, a qual observou que quanto maior a resistência à insulina, maior o índice de fibrose hepática, indicando que pacientes com DM têm uma evolução mais rápida para cirrose. Estudos recentes indicam que o aumento da expressão de TNF-α estimulada pela hepatite C está relacionado com a presença de fibrose mais avançada. Além disso, a hiperinsulinemia presente nos pacientes com DM 2, pode induzir a proliferação das células de Ito no fígado, favorecendo a fibrose[18,19].

Também foi encontrada uma associação estatisticamente significante entre a enzima gama-glutamiltranspeptidase (GGT) com a presença de diabetes nos portadores de hepatite C, os diabéticos apresentaram valores mais elevados dessa enzima quando comparados com não diabéticos. Resultado análogo ao encontrado por Caxambú, Carrocini e Thomazelli[20]. A GGT é pouco específica para lesão hepática, pois está presente em outras regiões do corpo, como vias biliares, rins, pâncreas. Contudo sua dosagem é importante para a avaliação de lesões hepáticas, principalmente esteatose hepática, pois parece haver uma relação entre a GGT e alterações lipídicas[20].

A maioria dos diabéticos com HCV não conseguiu manter uma boa curva glicêmica (hemoglobina glicada≤ 7%), diferentemente dos diabéticos com obesidade (grupo anteriormente analisado). Mesmo com maior prevalência de distúrbios metabólicos, os diabéticos com obesidade conseguiram ter melhor controle glicêmico (melhor nível de hemoglobina glicada, glicemia em jejum e menor uso de insulina), quando comparados com os diabéticos portadores de HCV, apesar do resultado encontrado não ser estatisticamente significante. Provavelmente seria necessário um número maior de pacientes para testar se existe significância estatística neste resultado. Esta tendência nos resultados parece indicar uma dificuldade de controlar o DM nos pacientes com hepatite C, possivelmente pela interferência do vírus no metabolismo glicídico. Tanto que estudos demostram a melhora no controle glicêmico após a cura da hepatite C [18,19]. Ao realizar regressão linear múltipla, para analisar a correlação entre a glicemia com o IMC e grau de fibrose hepática, também não houve uma associação estatisticamente significante, sugerindo que outras variáveis não analisadas neste estudo, como adesão terapêutica, estilo de vida e uso de outras medicações que alteram a glicemia, possam interferir no controle do diabetes.

Os fatores de risco para contágio mais prevalentes, entre os pacientes com hepatite C, foram realização de procedimento dentário invasivo, uso de polivitamínicos endovenosos (sem compartilhamento de seringas), ter múltiplos parceiros sexuais e o compartilhamento de material perfurocortantes (principalmente os usados em manicure e barbearia). Diferentemente do boletim epidemiológico das hepatites virais[3], que encontrou como principal via de transmissão da hepatite C no Brasil a relacionada ao uso de drogas, seguida da transfusão sanguínea.

O presente estudo apresentou como limitação a definição da amostra, sendo realizada por conveniência, composta pelo total de pacientes acompanhados no ambulatório de obesidade e por pacientes do ambulatório de hepatologia do Complexo-HUPES. Outra limitação foi a ausência dos exames laboratoriais, Fibroscan e biópsia hepáticas nos registros de alguns pacientes analisados.

CONCLUSÃO

Os portadores de obesidade acompanhados em serviço especializado parecem apresentar alta prevalência de hepatite C. Esses pacientes exibiram alta frequência de esteatose hepática, porém sem demonstração laboratorial de esteato-hepatite. Conforme esperado, a prevalência de distúrbios metabólicos (diabetes mellitus, síndrome metabólica e esteatose hepática) em pessoas obesas é elevada, contudo esses pacientes têm menos necroinflamação e fibrose hepática do que os portadores de hepatite C. Já a frequência de obesidade nos portadores de hepatite C é semelhante a da população geral.

A diabetes mellitus foi mais prevalente no grupo de pacientes com obesidade, e apesar de apresentarem maior frequência de distúrbios metabólicos, esse grupo demonstrou, em geral, valores de hemoglobina glicada em níveis desejáveis. Em contrapartida, a maioria dos pacientes diabéticos com HCV não conseguiu manter a hemoglobina glicada em níveis desejáveis. Isso sugere que pode haver interferência viral no metabolismo glicídico, que dificulta o controle glicêmico dos diabéticos com hepatite C, porém são necessários estudos longitudinais para estabelecer essa relação de causalidade, além da análise de outras variáveis que podem interferir na glicemia.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília, 2019. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes. Acesso em: 21 abr. 2021.

2. CUADROS, D. F. *et al.* Association between HCV infection and diabetes type 2 in Egypt: is it time to split up?. **Ann. Epidemiol.**, EUA, v. 25, ed. 12, p. 918-923, 2015.

3. BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais**. Brasília: MS, 2019. V. 49. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2018. Acesso em: 13 jan. 2019.

4. LIMA, L. M. *et al.* Valor preditivo de marcadores séricos de fibrose hepática em pacientes portadores de hepatite crônica viral C. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 3, p. 185-191, jun. 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v44n3/05.pdf. Acesso em: 12 jun. 2018.

5. BRASIL. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo-SP, 2015-2016. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf. Acesso em: 19 ago. 2017.

6. BRASIL. Sociedade Brasileira de Hepatologia. **Consenso: Doença hepática gordurosa não alcoólica**. Brasília, 2015. Disponível em: http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/Consenso_DHGNA_da_SBH-2015.pdf. Acesso em: 16 jul. 2018.

7. OTGONSUREN, M. *et al.* Single non-invasive model to diagnose non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **J. Gastroenterol. Hepatol.**, Melbourne, v. 29, n. 12, p. 13, 2014.

8. CHARLTON, M. R.; POCKROS, P. J.; HARRIOSN, S. A. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v. 43, n. 6, p 117-1186, June 2006. Disponível em: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21239/full. Acesso em: 15 ago. 2014.

9. SOUZA, A. C. B. *et al.* Perfil dos pacientes obesos no primeiro atendimento em Ambulatório de Nutrologia Municipal de Ribeirão Preto (SP). **Medicina (Ribeirão Preto)**., Ribeirão Preto, v. 50, n. 4, p. 207-215, 2017.

10. MOURÃO, L. *et al.* Caracterização da hepatite C em pacientes assistidos pelo Programa de Medicamentos de Dispensação em caráter excepcional. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 3, p. 226-229, 2008

11. KHAN, A. R. *et al.* Elevated serum level of human alkaline phosphatase in obesity. **JPMA; Pakistan Med. Assoc.**, v. 65, n. 11, p. 1182-1185, 2015. Disponível em: https://jpma.org.pk/article-details/7522. Acesso em: 15 dez. 2017.

12. MUNHOZ, M. *et al.* Incidência de esteatose hepática gordurosa não alcóolica na população adulta atual. **Revista Saúde UniToledo**, Araçatuba-SP, v. 1, n. 2, p. 110-123, 2017.

13. LORDÃO, M. *et al.* Dados demográficos numa coorte de pacientes com terapia tripla num centro de referência de Salvador. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador-BA, v. 14, n. 3, p. 387-393, 2015.

14. CORVINO, S. *et al.* Distribuição dos genótipos do HCV em pacientes das regiões de Botucatu, Bauru e Assis. **Rev. Instit. Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 65, ed. 2, p. 137-140, 2006. Disponível em: http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/rial/v65n2/v65n2a13.pdf. Acesso em: 22 jun. 2018.

15. AMARAL, T.; RODRIGUES, A.; QUEIROZ, M. Perfil clínico e epidemiológico da hepatite C em Rio Branco, Acre, Brasil. **Revista Saúde Com.**, Jequié, v. 9, n. 2, p. 64-79, 2013. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/11045/2/ margareth_queirozetal_IOC_2014.pdf. Acesso em: 19 jan. 2019.

16. PEREIRA, J. E. *et al.* Esteato-hepatite relacionada ao vírus da hepatite C: perfil clínico-histológico. **J. Bras. Patol. Med. Lab.,** Rio de Janeiro, v. 42, n. 2, p. 155-122, abr. 2006.

17. MICHALCZUK, M. T. **Prevalência de resistência insulínica e síndrome metabólica em pacientes com hepatite c crônica, não diabéticos, não cirróticos, não obesos:** avaliação do índice HOMA-AD. jan. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências em Gatroenterologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. jan. 2011. Disponível em: https://www.ufpe.br/documents/40070/1837975/ ABNT+NBR+6023+2018+%281%29.pdf/3021f721-5be8-4e6d-951b-fa354dc490ed. Acesso em: 13 dez. 2018.

18. SCHINONI, M. I.; OLIVEIRA, A. Hepatite por vírus C e resistência à insulina. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**. Salvador-BA, v.8, n.1, p.67-74, 2009.

19. PAVONE, P. *et al.* Rapid decline of fasting glucose in HCV diabetic patients treated with direct-acting antiviral agents. **Clin. Microbiol. Infect.**, Oxford, v. 22, n. 5, p. 462, Jan. 2016.

20. CAXAMBÚ, A.; CARROCINI, M.; THOMAZELLI, F. Prevalência das alterações de enzimas hepáticas relacionadas à doença hepática gordurosa não-alcoólica em pacientes com diabetes mellitus. **ACM Arq. Catarinen. Med.**, Florianopólis, v. 44, n. 1, p. 3-13, jan. 2015.

Submetido em: 25/09/2020
Aceito em: 06/05/2021