

PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES CIRRÓTICOS E SUA RELAÇÃO COM O DESFECHO CLÍNICO

Lipid profile in cirrhotic patients and its relation to clinical outcome

Laura **BOEMEKE**, Lilian **BASSANI**, Cláudio Augusto **MARRONI**, Catarina Bertaso Andreatta **GOTTSCHAL**

Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO – Racional: Portadores do vírus da hepatite C apresentam menores valores de colesterol total, lipoproteína de alta densidade, lipoproteína de baixa densidade e triglicerídeos, quando comparados aos pacientes não infectados. Com a progressão da hepatopatia, os valores de colesterol e suas frações reduzem linearmente, havendo relação entre redução do perfil lipídico e os marcadores Child-Pugh e MELD. **Objetivo:** Verificar a relação entre redução do perfil lipídico e o desfecho clínico apresentado (transplante hepático ou óbito pré-transplante). **Métodos** - Análise transversal de um estudo de acompanhamento, realizado através da revisão de prontuários médicos. Foram estudados pacientes cirróticos, acompanhados no Ambulatório de Gastroenterologia de um hospital terciário de grande porte com cirrose de causa viral e/ou alcoólica. As características clínicas (sexo, idade e etiologia da cirrose) e dados de perfil lipídico dos 150 pacientes estudados foram coletados no ano de 2010. Para análise da ocorrência dos desfechos clínicos, os pacientes foram avaliados após quatro anos. **Resultados** - A causa prevalente foi vírus da hepatite C (53,3%), seguida de álcool (32%) e vírus da hepatite C e álcool (14,6%). O sexo masculino representou 62% da amostra e a média de idade foi de 63,1±9,11 anos. As alterações lipídicas prevalentes foram hipocolesterolemia associada à hipotrigliceridemia (36,6%) e hipocolesterolemia isolada (34,6%). Analisando-se os grupos de pacientes que apresentaram alteração referente ao perfil lipídico, identificou-se associação significativa entre hipocolesterolemia isolada e o desfecho clínico – transplante hepático (p<0,025), sendo 18% a probabilidade de realização de transplante hepático neste grupo de pacientes. Não houve associação entre redução do perfil lipídico e óbito. **Conclusão:** A hipocolesterolemia isolada contribui para avaliação da progressão da hepatopatia, devido à associação entre redução do colesterol e suas frações e o desfecho clínico-transplante hepático.

DESCRITORES - Cirrose hepática. Desfecho. Hepatite C. Lipoproteínas.

Correspondência:

Laura Boemeke
E-mail: laurabboemeke@gmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 14/10/2014
Aceito para publicação: 20/01/2015

ABSTRACT- Background: Carriers of hepatitis C virus have lower levels of total cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol, low density lipoprotein- cholesterol and triglycerides compared to uninfected patients. With the progression of liver disease, the values for cholesterol and its fractions reduce linearly, with reduction ratio of lipid profile and markers Child-Pugh and MELD. **Aim** -To determine the relationship between decrease dlipid profile with clinical outcome presented (liver transplantation or death pre-transplant). **Methods:** Was conducted a cross sectional analytical study of a follow-up study performed by reviewing medical records. Cirrhotic patients treated at the Clinic of Gastroenterology from a large tertiary hospital with cirrhosis of viral etiology and/or alcohol were studied. The clinical characteristics (gender, age and etiology of cirrhosis) and lipid profile data from 150 patients were collected in the year 2010. To analyze the occurrence of clinical outcomes (liver transplantation or death pre-transplant) patients were evaluated after four years. **Results:** The prevalent cause was hepatitis C virus (53,3%), followed by alcohol (32%) and hepatitis C and alcohol (14,6%). Males represented 62% of the sample and the average age was 63.1±9.11 years. The prevalent lipid changes were hypocholesterolemia associated with hypotriglyceridemia (36,6%) and isolated hypocholesterolemia (34,6%). Analyzing groups of patients that showed abnormalities related to lipid profile, was identified a significant association between isolated hypocholesterolemia and clinical outcome-liver transplant (p <0.025) and 18% probability of performing liver transplantation in this group of patients. There was no association between decreased lipid profile and death. **Conclusion:** Isolated hypocholesterolemia contributes to assess the progression of liver disease, because of the association between lowering cholesterol and its fractions and the clinical outcome - liver transplant.

HEADINGS - Liver cirrhosis. Outcome. Hepatitis C. Lipoproteins.

INTRODUÇÃO

O fígado desempenha papel central na manutenção da homeostasia dos lipídios no organismo. O vírus da hepatite C (VHC) é responsável por infectar cronicamente 160 milhões de pessoas no mundo⁷ e por causar 27% dos casos de cirrose⁴. A epidemiologia das hepatites virais na América Latina tem mudado rapidamente, de forma que a prevalência de indivíduos infectados pelo VHC tem aumentado. No Brasil, o vírus infecta cerca de 1,5 milhão de brasileiros, dos quais 13% dos casos no Rio Grande do Sul¹⁷.

A infecção pelo VHC está intimamente associada às alterações lipídicas; o vírus utiliza o metabolismo lipídico do hospedeiro para sustentar seu ciclo vital¹⁶. Como resultado desse processo, quadros de esteatose e hipocolesterolemia são frequentemente observados entre os hepatopatas crônicos⁶.

RESULTADOS

Pacientes infectados pelo VHC apresentam menores valores de CT, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol e TG, quando comparados aos pacientes não infectados. Além disso, os valores de colesterol e suas frações reduzem linearmente com a progressão da doença hepática⁸. Estudos^{1,19,12} sugerem o uso do perfil lipídico como indicador prognóstico em pacientes com doença hepática avançada devido à relação encontrada entre redução nos níveis de colesterol e suas frações com o escore Child Pugh e modelo MELD (Model for End Stage Liver Disease).

O objetivo principal desse trabalho foi verificar a relação entre redução do perfil lipídico de pacientes cirróticos e o desfecho clínico (transplante hepático ou óbito pré-transplante) em um intervalo de quatro anos.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição hospitalar e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, parecer nº 621.408.

Trata-se de análise transversal de estudo de acompanhamento realizado através da revisão de prontuários médicos no ano de 2010, onde foram coletados os dados de perfil lipídico de 153 pacientes cirróticos, independente de raça ou sexo, adultos (≥ 18 anos), de causa alcoólica e/ou viral (VHC). O diagnóstico de cirrose foi comprovado através de exames clínicos, histológicos ou de imagem. Os pacientes estudados eram acompanhados no Ambulatório de Gastroenterologia de um hospital terciário de grande porte na cidade de Porto Alegre, RS. Foram excluídos os pacientes que apresentaram outras disfunções hepáticas (carcinoma hepatocelular, doença de Wilson), com doenças auto-imunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide), com anticorpos contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV), com insuficiência renal prévia e outras doenças que pudessem interferir no metabolismo lipídico (dislipidemia primária, fibrose cística) ou que já houvessem realizado transplante hepático.

Dos 153 pacientes avaliados no ano de 2010, não foram encontradas informações referente ao desfecho clínico (transplante hepático ou óbito pré-transplante) de três pacientes, sendo estes excluídos deste estudo. Os pacientes estudados foram avaliados em até quatro anos, após definição do perfil lipídico, realizado no ano de 2010, onde foram coletadas informações referentes às características clínicas (sexo, idade e etiologia da cirrose) e bioquímicas (CT, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol, lipoproteína de muito baixa densidade – VLDL – e TG) de todos os pacientes a fim de analisar a relação entre alterações lipídicas e o desfecho clínico após quatro anos de estudo. As coletas de sangue foram realizadas no Laboratório Central do referido hospital. Os dados referente ao desfecho clínico (transplante hepático ou óbito pré-transplante) foram coletados entre os meses de maio a julho de 2014.

Os critérios utilizados para definição de hipocolesterolemia foram: CT < 100 mg/dl e/ou HDL-Colesterol < 40 mg/dl e/ou LDL-Colesterol < 70 mg/dl e/ou VLDL < 16 mg/dl e para hipotrigliceridemia valor de TG < 70 mg/dl.

O processamento de dados e as análises estatísticas foram realizadas respectivamente através da criação de um banco de dados em Excel 2013 e software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 20.0. Para análises descritivas das variáveis quantitativas foram utilizadas média e desvio-padrão. Para avaliar a associação entre o perfil lipídico com o desfecho clínico, o teste qui-quadrado de Pearson foi aplicado. A regressão de Poisson com variância robusta foi calculada a fim de identificar a razão de prevalência para hipocolesterolemia e transplante hepático. A significância estatística adotada foi de 5%.

A amostra foi composta por 150 pacientes. A causa prevalente foi vírus da hepatite C (53,3%), seguida de álcool (32%) e VHC e álcool (14,6%). O sexo masculino representou 62% da amostra e a média de idade foi de $63,1 \pm 9,11$ anos. As alterações lipídicas prevalentes foram hipocolesterolemia associada à hipotrigliceridemia (36,6%), seguida da hipocolesterolemia isolada (34,6%).

TABELA 1 – Características dos 150 pacientes analisados

Características	Valores n (%)
Gênero, n (%)	
Masculino	93 (62)
Feminino	57 (38)
Idade, anos	63,1 \pm 9,11
Etiologia da cirrose	
VHC	80 (53,3)
Álcool	48 (32)
VHC + álcool	22 (14,6)
Perfil lipídico	
Hipocolesterolemia	52 (34,6)
Hipotrigliceridemia	01 (0,66)
Hipocolesterolemia e hipotrigliceridemia	55 (36,6)
Sem alteração	42 (28)

VHC=vírus da hepatite C

Entre os 150 indivíduos avaliados, 39 realizaram transplante hepático. O percentual de transplante foi maior no grupo de pacientes que desenvolveu hipocolesterolemia associada à hipotrigliceridemia (32,7%), seguido do grupo que desenvolveu hipocolesterolemia isolada (30,7%). Houve associação significativa entre hipocolesterolemia isolada e transplante hepático ($p=0,025$) (Tabela 2). A regressão de Poisson com variância robusta foi calculada a fim de identificar a razão de prevalência para hipocolesterolemia isolada e transplante hepático. Através do teste, identificou-se que a probabilidade de transplante hepático em pacientes que desenvolvem hipocolesterolemia isolada foi de 18%, comparada aos demais grupos de pacientes (hipotrigliceridemia isolada, hipocolesterolemia associada a hipotrigliceridemia e pacientes sem alteração no perfil lipídico).

No seguimento do estudo, 25 pacientes morreram. O grupo de pacientes que apresentou hipocolesterolemia associada à hipotrigliceridemia representou o grupo com maior número de óbitos (20%), seguido do que apresentou hipocolesterolemia isolada (15,3%). Não houve associação entre redução do perfil lipídico e o desfecho clínico – óbito.

TABELA 2 – Perfil lipídico associado ao desfecho clínico

Perfil lipídico	TOF- n (%)	p	Óbito – n (%)	p
Hipocolesterolemia	16 (30,7)	0,025	08 (15,3)	1,000
Hipotrigliceridemia	01 (100)	0,226	0 (0)	1,000
Hipocolesterolemia e Hipotrigliceridemia	18 (32,7)	0,216	11 (20)	0,544
Sem alteração	04 (9,5)	0,008	06 (14,2)	0,807

TOF=transplante ortotópico de fígado

Não foi possível identificar a causa de óbito em 68% dos pacientes. O choque sem causa definida foi a maior razão de óbito descrita no pré-transplante, correspondendo a 12% dos pacientes, seguido das demais causas de óbito, que incluem: falência múltipla de órgãos, hemorragia digestiva superior, síndrome hepatopulmonar, encefalopatia portosistêmica e acidente vascular cerebral hemorrágico (Tabela 3).

TABELA 3 – Causas do óbito

Causa do óbito	Óbito - n (%)
Desconhecida	17 (68)
Choque sem causa definida	03 (12)
Outros	05 (20)

DISCUSSÃO

Neste estudo, investigou-se a relação entre redução do perfil lipídico em pacientes cirróticos de causa viral (VHC) e/ou alcoólica com o desfecho clínico apresentado (transplante hepático ou óbito pré-transplante). Os resultados encontrados indicam que entre os pacientes avaliados, a alteração lipídica prevalente foi hipocolesterolemia associada à hipotrigliceridemia.

Analisando-se as alterações de perfil lipídico observou-se associação significativa entre redução do colesterol e suas frações e o desfecho clínico – transplante hepático. A probabilidade de realizar transplante hepático no grupo que desenvolveu hipocolesterolemia isolada foi de 18%, comparando-se aos demais grupos (hipocolesterolemia associada à hipotrigliceridemia, hipotrigliceridemia isolada e sem alteração lipídica).

O fígado é o órgão central do metabolismo lipídico no organismo, vital para sintetizar os lipídios do sangue e lipoproteínas. O vírus da hepatite C tem como célula alvo o hepatócito, e a sua entrada na célula ocorre através do reconhecimento da apolipoproteína E pelo receptor, sendo a LDL-C, o provável mediador. Após a entrada no hepatócito e replicação de seu material genético, o vírus é excretado do fígado e transportado no organismo associado à VLDL, através da formação de um complexo chamado de partícula lipoviral, a qual permite ao vírus escapar do reconhecimento do sistema imune e manter a infecção⁶. Todas as etapas do ciclo vital do VHC estão intimamente associadas à maquinaria intracelular envolvida no metabolismo lipídico, sugerindo que o metabolismo lipídico desempenha papel importante na patogênese da infecção¹⁸.

Além das alterações causadas em nível hepático, o vírus apresenta manifestações extra hepáticas, como distúrbios metabólicos que comumente resultam no desenvolvimento de esteatose hepática e hipocolesterolemia, caracterizando-se por elevação nos níveis de triglicerídeos e redução do colesterol e suas frações, respectivamente^{20,6}. O presente estudo identificou que embora o percentual de transplante hepático tenha sido ligeiramente maior no grupo que desenvolveu hipocolesterolemia associada à hipotrigliceridemia, houve associação significativa apenas entre hipocolesterolemia isolada e o desfecho clínico – transplante hepático. A hipótese para o fato de que o transplante hepático tenha sido associado significativamente com a hipocolesterolemia isolada é de que pacientes infectados pelo VHC geralmente apresentam redução de colesterol e suas frações e aumento de triglicerídeos no fígado, devido aos mecanismos de infecção do VHC.

Embora fatores do hospedeiro, incluindo sexo, idade, doenças e/ou estado nutricional possam influenciar nos níveis séricos de lipídios, estudo desenvolvido por Miyazaki e colaboradores¹⁵, identificou que os níveis séricos de colesterol total, HDL-C, LDL-C e triglicerídeos foram significativamente menores nos pacientes infectados pelo VHC, comparado aos pacientes não infectados, independente de sexo, idade, índice de massa corporal ou níveis séricos de aminotransferases. O resultado encontrado indica que o VHC está associado – de forma independente – às anormalidades no metabolismo lipídico.

O mecanismo pelo qual o vírus conduz ao desenvolvimento de hipocolesterolemia ainda não está completamente elucidado. A principal hipótese é de que ele atue reduzindo a atividade da proteína microsomal transferidora de triglicerídeos (MTP) e dessa forma, altera a produção e secreção de lipídios do

hospedeiro. A redução da atividade da MTP pelo VHC fornece a primeira evidência de que há efeito direto do vírus na montagem e secreção da VLDL³. A secreção desequilibrada de VLDL pelos hepatócitos tem sido associada à hipocolesterolemia, e esta desordem metabólica encontra-se geralmente associada aos menores valores de triglicerídeos¹⁰.

Na doença hepática crônica, tem-se identificado não somente redução de triglicerídeos e colesterol no sangue, mas também das demais lipoproteínas plasmáticas, como a LDL-C. Uma parte do colesterol presente na VLDL, que permanece na lipoproteína após distribuição dos triglicerídeos, passa a ser chamado de colesterol remanescente, o qual será distribuído para os tecidos na forma de LDL-C. Sendo assim, redução na produção e secreção de VLDL leva à redução de LDL-C, conforme evidenciado em estudos que identificam menores valores de CT e LDL-C em pacientes infectados pelo VHC comparados aos pacientes não infectados^{5,11,14}. A redução da HDL-C também tem sido identificada, visto que cerca de 90% do HDL é sintetizado no fígado¹³ e na cirrose, o dano hepático conduz à redução das funções do órgão. Estudo desenvolvido por Alavian e colaboradores² identificou que 72% da amostra de pacientes cirróticos infectados pelo VHC apresentou valor reduzido de HDL-C. Os dados encontrados no presente estudo, corroboram com os estudos anteriormente citados^{5,11,14,13,2}, visto que agrupando-se os dados referentes à hipocolesterolemia isolada e hipocolesterolemia associada à hipotrigliceridemia, identifica-se que 71,2% da amostra estudada apresentou redução no perfil lipídico.

A alteração no metabolismo lipídico em pacientes infectados pelo VHC tem sido relacionada com a gravidade da doença hepática, devido à associação positiva entre redução dos parâmetros lipídicos e fibrose avançada⁴. A maior gravidade da doença representa maior indicação para transplante hepático. O presente estudo identificou que 30,7% dos pacientes que desenvolveram hipocolesterolemia isolada pré-transplante hepático realizaram transplante (p=0,025), evidenciando que a redução de colesterol e suas frações está relacionada com a gravidade da doença e ao desfecho clínico.

Estudo desenvolvido por Habib e colaboradores⁹ identificou que pacientes que apresentam menores valores de HDL-C estão mais propensos a realizar transplante hepático em um ano. A probabilidade do paciente ir a óbito ou realizar transplante hepático em um ano excedeu 60% em pacientes com HDL-C menor do que 30 mg/dl. Além disso, o estudo identificou que HDL-C menor que 30mg/dl foi associado com aumento de 3,4 vezes do paciente ir a óbito, sugerindo que o HDL-C é teste de função hepática e indicador prognóstico em pacientes cirróticos de causa viral e/ou alcoólica.

Estudo de Janicko e colaboradores¹², identificou relação entre o perfil lipídico e o desfecho clínico de pacientes cirróticos de causa alcoólica. O estudo avaliou 191 pacientes no qual o óbito foi o principal desfecho clínico. Houve diferença significativa referente aos valores de colesterol sérico total entre os pacientes que morreram ao final do estudo e os que sobreviveram. Embora o desfecho clínico – óbito – não tenha sido associado com redução do perfil lipídico no presente estudo, deve-se considerar que os pacientes avaliados no estudo mencionado¹² eram de causa alcoólica, o que difere da amostra do presente estudo, a qual foi formada predominantemente por pacientes de causa viral.

Neste estudo, não houve associação entre o perfil lipídico e óbito. A hipótese é de que essa relação não tenha sido observada devido ao fato de que a maior parte dos pacientes avaliados transplantaram, indicando que ainda assim, a redução do perfil lipídico apresenta associação com a gravidade da doença hepática e ao desfecho clínico apresentado.

Este estudo apresenta algumas limitações. Apesar da menção da relação entre desenvolvimento de hipocolesterolemia e esteatose hepática em pacientes infectados pelo VHC, não foram realizados exames para confirmação do diagnóstico de

esteatose hepática na amostra estudada. Além disso, os dados foram coletados através da revisão de prontuários médicos, o que também impossibilitou a coleta de dados referente aos critérios prognósticos (escore Child Pugh e modelo MELD).

CONCLUSÃO

O estudo do perfil lipídico em pacientes cirróticos de causa viral (VHC) e alcoólica auxilia a identificar a severidade do dano hepático. A hipocolesterolemia isolada contribui para avaliação da progressão da hepatopatia, devido à associação entre redução do colesterol e suas frações e o desfecho clínico - transplante hepático.

REFERÊNCIAS

- Abbasi A, Bhutto AR, Butt N, Lal K, Munir SM. Serum cholesterol: could it be a sixth parameter of Child-Pugh scoring system in cirrhotics due to viral hepatitis? *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012;(8):484-7
- Alavian SM, Miri SM, Tabatabaei SV, Keshvari M, Behnavi B, Elizee PK, et al. Lipid profiles and hepatitis C viral markers in HCV-infected thalassemic patients. *Gut Liver*. 2011;5:348-55.
- André P, Perlemuter G, Budkowska A, Bréchet C, Lotteau V. Hepatitis C virus particles and lipoprotein metabolism. *Semin. Liver Dis*. 2005;25:93-104.
- Bassendine MF, Sheridan DA, Bridge SH, Felmler DJ, Neely RDG. Lipids and HCV. *Semin. Immunopathol*. 2013;35:87-100.
- Corey KE, Kane E, Munroe C, Barlow LL, Zheng H, Chung RT. Hepatitis C virus infection and its clearance alter circulating lipids: Implications for long-term follow-up. *Hepatology*. 2009;50:1030-7.
- Felmler DJ, Hafirassou ML, Lefevre M, Baumert TF, Schuster C. Hepatitis C virus, cholesterol and lipoproteins- impact for the viral life cycle and pathogenesis of liver disease. *Viruses*. 2013;5:1292-324.
- Fierro NA, Aldaco KG, Valadez RT, Lopez EM, Roman S, Panduro A. Immunologic, metabolic and genetic factors in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(13): 3443-3456
- Ghadir MR, Riahin AA, Havaspour A, Nooranipour M, Habibinejad AA. The relationship between lipid profile and severity of liver damage in cirrhotic patients. *Hepat. Mon*. 2010;10:285-8.
- Habib A, Mihai AA, Abou-Assi SG, Williams LM, Gavis E, Pandak WM, et al. High-density lipoprotein cholesterol as an indicator of liver function and prognosis in noncholestatic cirrhotics. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2005;3(3):286-91.
- Honda A, Matsuzaki Y. Cholesterol and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol. Res*. 2011;41:697-710.
- Hsu CS, Liu CJ, Liu CH, Chen CL, Lai MY, Chen PJ, et al. Metabolic profiles in patients with chronic hepatitis C: a case-control study. *Hepatol. Int*. 2008;2:250-7.
- Janicko M, Veseliny E, Lesko D, Jarcuska P. Serum cholesterol is a significant and independent mortality predictor in liver cirrhosis patients. *Ann. Hepatol*. 2013;12:581-7.
- Jiang M, Liu F, Xiong WJ, Zhong L, Xu W, Xu F, et al. Combined MELD and blood lipid level in evaluating the prognosis of decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2010;16:1397-401.
- Lao XQ, Thompson A, McHutchison JG, McCarthy JJ. Sex and age differences in lipid response to chronic infection with the hepatitis C virus in the United States National Health and Nutrition Examination Surveys. *J. Viral Hepat*. 2011; 18(8):571-9.
- Miyazaki T, Honda A, Ikegami T, Saitoh Y, Hirayama T, Hara T, et al. Hepatitis C virus infection causes hypolipidemia regardless of hepatic damage or nutritional state: An epidemiological survey of a large Japanese cohort. *Hepatol. Res*. 2011;41:530-41
- Popescu CI, Dubuisson J. Role of lipid metabolism in hepatitis C virus assembly and entry. *Biol. Cell*. 2010;102:63-74.
- Portal Brasil, Ministério da Saúde [Homepage na Internet]. Pacientes terão acesso a dois novos medicamentos contra a hepatite C no SUS [Atualizada em 2012 Jul 25; acesso em 2013 Dez 9]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude>
- Schaefer EAK, Chung RT. HCV and host lipids: An intimate connection. *Semin. Liver Dis*. 2013;33:358-68.
- Subhan F, Khan I, Arif R, Khan A, Khan A. Serum lipid profile as an indicator of the severity of liver damage in cirrhotic patients. *Rawal Medical Journal*. 2012; 37(4): 387-389
- Vere CC, Streba CT, Streba L, Rogoveanu I. Lipid serum profile in patients with viral liver cirrhosis. *Med. Princ. Pract*. 2012;21:566-8.