

## Frequência de esteato-hepatite alcoólica em pacientes portadores do vírus de hepatite C

### *Frequency of alcoholic steatohepatitis in patients with hepatitis C virus*

Ingrid Laise Vivas Silva<sup>1</sup>, Maria Isabel Schinoni<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Graduada em Biomedicina, Mestranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia; <sup>2</sup> Graduada em Medicina, Professora Associada IV de Bioquímica Médica do Instituto de Ciências da Saúde e do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia

#### Resumo

**Introdução:** o consumo de álcool é um fator de risco bem conhecido para induzir doença crônica do fígado. O álcool também é um cofator na patogênese induzida pelo vírus da hepatite C (VHC). A infecção crônica pelo VHC pode exacerbar a lesão hepática alcoólica por mecanismos que incluem aumento do estresse oxidativo. Portanto o VHC, concomitantemente com o consumo excessivo de álcool, induz diversos mecanismos fisiopatogênicos que contribuem para a diminuição da depuração viral e para a lesão hepática. **Objetivos:** 1 – avaliar a frequência de esteato-hepatite alcoólica em biópsias de pacientes portadores do vírus da hepatite C; 2 – estudar os estágios da fibrose hepática nesses pacientes versus pacientes com e sem ingestão de álcool; 3 – analisar os escores bioquímicos e antropométricos desses pacientes. **Metodologia:** estudo de corte transversal, com pacientes acompanhados no núcleo de hepatologia do Hospital Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, portadores de hepatite C, com laudos de biópsias disponíveis para avaliar presença de esteato-hepatite alcoólica comprovada pelo registro de consumo de gramas de álcool. Foram considerados etilistas homens que consumiam mais de 30 g por dia e mulheres com consumo maior do que 20 g por dia. As variáveis utilizadas basearam-se em critérios histológicos, epidemiológicos e clínicos aplicados a esses pacientes. **Resultados:** a amostra total de pacientes portadores de hepatite C analisados foi de 335, sendo 100 indivíduos considerados com ingestão elevada de álcool, e 28,9% dos casos da amostra. A presença de esteatose hepática sem esteato-hepatite foi em 34 indivíduos (10,15%), e os casos de esteato-hepatite aparecem em um total de 30 indivíduos (8,96%). A carga viral elevada dos pacientes, tendo como referência >800.000, esteve em n=102, com 30,4% dos casos de VHC. **Conclusão:** observou-se, na população de estudo, 43% os portadores de VHC com uso excessivo de álcool, 8,96% tinham esteato-hepatite e 10,15% esteatose. Além disso, verificou-se que mais da metade desses pacientes (56,6%) apresentaram grau de fibrose moderada e 53,3%, atividade necroinflamatória leve. A comorbidade mais comum observada foi hipertensão arterial sistêmica (HAS), em 40% dos pacientes.

**Palavras-chave:** VHC. Esteato-hepatite. Álcool. Fígado. Fibrose.

#### Abstract

**Introduction:** alcohol consumption is a well-known risk factor for inducing chronic liver disease, alcohol is also a cofactor in the pathogenesis induced by Hepatitis C Virus (HCV). Chronic HCV infection can exacerbate alcoholic liver damage by mechanisms including increased oxidative stress. Therefore, HCV, concomitantly with excessive alcohol consumption, induces several pathophysiological mechanisms, which contribute to the decrease in viral clearance and liver damage. **Objectives:** 1 – to assess the frequency of alcoholic steatohepatitis in biopsies of patients with the hepatitis C virus, 2 – to study the stages of liver fibrosis in these patients versus in patients with or without alcohol intake, 3 – analyze biochemical and anthropometric scores of these patients. **Methodology:** cross-sectional study, with patients monitored at the hepatology center of Hospital Prof. Edgard Santos from the Federal University of Bahia, carriers of hepatitis C with biopsy reports available to assess the presence of alcoholic steatohepatitis proven by recording the consumption of grams of alcohol, considered an alcoholic being a man, who consumed more than 30 g per day and being woman more than 20g a day. The variables used were based on histological, epidemiological and clinical criteria applied to these patients. **Results:** the total sample of patients with hepatitis C analyzed was (n=335), with n=100 individuals considered to have high alcohol intake, and 28.9% of the cases in the sample. The presence of hepatic steatosis without steatohepatitis was in 34 individuals (10.15%), and cases of steatohepatitis appear in a total of n=30 individuals (8.96%). The high viral load of patients, with >800,000 as reference, was n=102, with 30.4% of cases of HCV. **Conclusion:** it was observed, in the study population, 43% of HCV carriers with excessive alcohol use, 8.96% had steatohepatitis and 10.15% steatosis. Furthermore, it was found that more than half of these patients (56.6%) had a moderate degree of fibrosis and 53.3% had mild necroinflammatory activity. The most common comorbidity observed was systemic arterial hypertension (SAH), in 40% of patients.

**Keywords:** HCV. Steatohepatitis. Alcohol. Liver. Fibrosis.

**Correspondente/Corresponding:** \*Maria Isabel Schinoni – Av. Reitor Miguel Calmon – Vale do Canela, Salvador – BA, 40110-100. – Tel: (71) 99999-5359. –E-mail: mariaschinoni4@gmail.com

#### INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (VHC) é pertencente à família *Flaviviridae*, a qual se classifica pelo gênero *Hepacivirus*.

O genoma do vírus possui um ácido ribonucleico (RNA, em inglês, *ribonucleic acid*) de fita simples e de polaridade positiva, que contém, em seu material genético, aproximadamente 9.500 nucleotídeos<sup>1</sup>, estruturando-se através de uma leitura aberta que codifica uma poliproteína processada em dez proteínas separadas<sup>2</sup>.

A hepatite C se manifesta clinicamente por lesões hepáticas e, em menor proporção, extra-hepáticas, sendo a maioria dos indivíduos infectados assintomáticos. Sua evolução se relaciona com a viremia (carga viral), que ocasiona lesões necroinflamatórias e estimula a fibrogênese hepática. Com isso, ocorre a evolução para cirrose<sup>1</sup>. Calcula-se que 170 milhões de pessoas estejam acometidas pelo vírus da hepatite C em todo o mundo, sendo a infecção crônica pelo VHC uma das principais razões de hepatopatias crônicas<sup>3</sup>.

A patogênese das lesões hepáticas é mais grave quando existe combinação do uso de álcool com a presença do vírus da hepatite C<sup>4</sup>. O consumo de álcool foi identificado como um fator de risco independente para a evolução de doenças hepáticas em pacientes com VHC crônico<sup>5</sup>. O álcool pode exercer um papel deletério em pacientes com vírus da hepatite C. A presença da esteatose hepática, ou seja, o acúmulo de gordura no fígado pode ser produzido pelo álcool e pelo vírus C, ocasionando danos histológicos mais graves<sup>4</sup>.

O VHC é o exemplo de um vírus intracelular persistente, cujo alvo são as células do fígado, sendo eliminado pelas células imunes. Na infecção aguda pelo VHC, a apresentação do antígeno desenvolve um papel importante na ativação da resposta imune, enquanto os defeitos induzidos pela proteína do VHC levam à ativação insuficiente do sistema imunológico, que controla a morte dos hepatócitos infectados<sup>6</sup>.

A esteato-hepatite alcoólica (EHA) é um quadro caracterizado pelo acúmulo exacerbado de triglicerídeos e ácidos graxos nos hepatócitos, associado à inflamação hepática e a consequente elevação de enzimas hepáticas. Embora a EHA não ocasione sintomas clínicos graves, os pacientes apresentam leve elevação nos níveis sanguíneos de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama-glutamil transferase (GGT), obtendo-se uma relação  $AST / ALT > 2^2$ .

Evidenciou-se que uma alteração da modulação imunológica produzida pelo álcool durante a infecção pelo vírus da hepatite C favorece a uma maior lesão histológica pelo VHC. Além disso, esse processo está relacionado com o metabolismo hepático do álcool, que promove lipogênese. O VHC, como o álcool, aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), levando à lesão hepática e à obtenção de uma maior taxa de necrose celular precedente, em comparação com os pacientes com VHC que não fazem uso abusivo de álcool<sup>5</sup>, induzindo uma fibrogênese hepática mais rápida.

O acetaldeído, o primeiro intermediário do metabolismo do álcool, é altamente tóxico, ligando-se a proteínas celulares e, possivelmente, ao ácido desoxirribonucleico

(DNA, em inglês *deoxyribonucleic acid*), tendo-se, assim, um efeito mutagênico cancerígeno. Quando presente, o CHC é geralmente associado à replicação contínua do VHC<sup>4</sup>.

Portanto, a esteatose hepática alcoólica é o estágio inicial da doença hepática alcoólica, a qual se desenvolve em 90% dos consumidores frequentes de bebida alcoólica. Essa fase é reversível quando o uso de álcool é interrompido. A DHA é frequentemente relacionada a outras patologias, como a síndrome metabólica, que inclui hiperlipidemia, diabetes, hipertensão e obesidade. Cerca de 20% a 40% dos indivíduos com esteatose alcoólica irão evoluir para esteato-hepatite alcoólica, a qual é histologicamente descrita pela infiltração de células inflamatórias, como os neutrófilos, e o aparecimento de corpos de Mallory-Denk, degeneração em balão e morte de hepatócitos no parênquima hepático<sup>2</sup>.

A biópsia hepática pode diferenciar anormalidades causadas pelo álcool (fibrose perivenular, fibrose, esteatose) e o VHC (periportal e lobular infiltrado, agregados linfóides, lesão do ducto biliar)<sup>7</sup>. O padrão-ouro do diagnóstico de esteato-hepatite alcoólica são as alterações histopatológicas achadas nas biópsias, nem sempre detalhadas nos laudos.

Partindo desse contexto, o presente estudo teve como objetivos: analisar os achados histológicos da esteato-hepatite por álcool (definida pela quantificação de consumo de álcool de cada paciente) nas biópsias hepáticas numa amostra de pacientes portadores de VHC; analisar os escores metabólicos e possíveis alterações nos estágios de fibrose e esteatose hepática; e comparar o perfil bioquímico dos consumidores e não consumidores de álcool portadores de hepatite C.

## METODOLOGIA

Este é um estudo de corte transversal descritivo para análise do consumo elevado de álcool em pacientes com hepatite C e a presença de esteato-hepatite com achados histológicos típicos nas biópsias hepáticas. Os dados foram obtidos a partir de um banco de dados já estabelecido pelo grupo de pesquisa do Núcleo de Hepatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (complexo HUPES), da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Esse projeto foi financiado pela Fundação Maria Emília Pedreira Freire de Carvalho (FME).

Os critérios de inclusão foram definidos pela presença de esteato-hepatite alcoólica com as características histológicas típicas nas biópsias hepáticas. Estabeleceu-se que mais de 20 g de consumo de álcool nas mulheres e de 30 g no homem fossem os pré-requisitos para análise e diagnóstico dos resultados, classificando os pacientes que desenvolveram hepatite alcoólica. Foram excluídos os participantes que não apresentavam as informações completas no banco de dados.

As variáveis clínicas, biológicas e epidemiológicas foram estudadas e analisadas com a estatística analítica pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences*

(SPSS) v25. Para avaliação dos dados, foi realizada a análise descritiva e inferencial, utilizando-se o teste T para variáveis contínuas ou Mann Whitney. Para a associação de variáveis categóricas, foram utilizados os testes qui-quadrado e exato de Fisher.

Outras frequências das variáveis estudadas e analisadas foram: os níveis de enzimas hepáticas como aspartato-aminotransferase (AST), alanina-aminotransferase ALT, fosfatase alcalina (FA) e gama glutamiltransferase GGT; os estágios de fibrose, definidos como F0 (sem fibrose), F1 (fibrose no espaço porta), F2 (fibrose em ponte), F3 (fibrose com esboço de nódulos) e F4 (fibrose com formação de nódulos hepáticos); a atividade necro-inflamatória, definida como A0 (ausente) A1 (atividade leve) A2 (atividade moderada) e A3 (atividade intensa); a presença de esteatose hepática; os diferentes genótipos do VHC; e provas de função hepática (com albumina e tempo de protrombina (TP)).

## RESULTADOS

Dos 335 participantes incluídos portadores de VHC, 55,5% eram do sexo masculino e 44,5% do sexo feminino. Observam-se, na Tabela 1, as variáveis qualitativas referentes ao grupo de indivíduos com hepatite C crônica.

**Tabela 1** – Variáveis clínicas dos pacientes com Hepatite C.

Variável	n	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	149	44,50%
Masculino	186	55,50%
<b>Etilismo</b>		
Etilista	100	29,85%
Não etilista	235	70,15%
<b>Esteatose hepática</b>		
Ausente	301	89,85%
Presente	34	10,15%
<b>Esteato-hepatite</b>		
Ausente	305	91,04%
Presente	30	8,96%
<b>Fibrose hepática</b>		
Leve (F0-F1)	124	37,0%
Moderada (F2)	128	38,2%
Avançada (F3-F4)	83	24,8%
<b>At. necroinflamatória</b>		
Leve (A0-A1)	272	81,00%
Avançada (A2-A3)	63	18,90%
<b>Carga viral1</b>		
Alta (>800000)	102	30,44%
Baixa (<800000)	74	22,08%
Dados omissos	159	47,48%
<b>Comorbidades</b>		
DM	20	5,97%
HAS	67	20,0%
Obesidade	10	2,98%
Doenças gastrointestinais	27	8,05%

Na avaliação da carga viral, obteve-se um n=159 (47,48%) dos pacientes que foram omissos. DM = Diabetes Mellitus. HAS = Hipertensão arterial sistêmica.

Fonte: autoria própria.

Dos indivíduos com hepatite C, a população com etilismo (n=100) representa 29,85%, e o grupo que não faz esse consumo soma 70,9% da população total estudada (n=335). Quanto às comorbidades, 20% (n=67) dos indivíduos apresentavam histórico de hipertensão arterial sistêmica (HAS), 5,97% (n=20) diabetes mellitus (DM) e 8,05% (n=27) doenças gastrointestinais. No que se refere às comorbidades em geral, elas foram significativas, lembrando que a obesidade é uma comorbidade cofator para o agravamento do fígado com o uso do álcool concomitante. O percentual de casos de obesidade confirmados em pacientes com VHC foi de 2,98% (n=10).

Observa-se ainda, na Tabela 1, em relação ao escore METAVIR, que a atividade necroinflamatória dos casos já foi baixa na atividade avançada (A2-A3) com (n=63) 18,9%, e na atividade leve ou ausente (A0-A1) obteve elevada frequência (n=272), com 81,0% dos casos. Já em relação ao grau de fibrose hepática, percebeu-se que a fibrose portal, com poucos septos (F2), moderada, obteve um n=128 (38,2%); na avançada (F3-F4), um n=83 (24,8%).

A frequência do índice de APRI mostra uma alta com 64,8% dos casos com o grau de fibrose acentuado em relação à atividade necroinflamatória e etilismo, sendo estatisticamente significantes, porém a relação com fibrose não (p 0,54). Significativamente, nessa escala METAVIR, temos uma média da frequência e o grau de acometimento nos pacientes e sua evolução, na qual está o desenvolvimento dessa fibrose e a esteato-hepatite.

Outro dado observado é que a carga viral dos pacientes está elevada, ou alta, numa média (>80000), obtendo n=102 (30,44%) dos casos no estudo.

A presença de esteatose hepática ocorre em um total de n=34 casos (10,15%), comparando-se com os casos de esteato-hepatite (n=30) correspondendo a 8,96% dos casos.

Observa-se, na Tabela 2, que a média de etílicos foi de n=13 casos, correspondendo a 43,3% dos casos com esteato-hepatite; e ainda que os não etílicos correspondem a n=17 casos (56,6%), mas, ainda assim, desenvolveram esteato-hepatite. Quanto ao grau da fibrose hepática, destaca-se (F2) com um n=17, 56,6% dos casos e, como maior comorbidade, evidencia-se HAS (n=12) igual a 40% dos pacientes com esteato-hepatite, avaliada como cofator para esse público específico. Não se constatou paciente algum com obesidade que desenvolvesse esteato-hepatite.

**Tabela 2** – Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de esteato-hepatite nos pacientes de VHC.

Análise dos portadores de esteato-hepatite	n	%
<b>Etilismo</b>		
Etilista	13	43,3 %
Não etilista	17	56,6 %
<b>Fibrose hepática</b>		
Leve (F0-F1)	4	13,3 %
Moderada (F2)	17	56,6 %

Frequência de esteato-hepatite alcoólica em pacientes portadores do vírus de hepatite C

Avançada (F3-F4)	9	30 %
<b>At. necroinflamatória</b>		
Leve (A0-A1)	16	53,3 %
Avançada (A2-A3)	14	46,6 %
<b>Comorbidades</b>		
DM	5	16,6 %
HAS	12	40 %
Obesidade	0	0 %
Doenças gastrointestinais	3	10 %

DM = Diabetes Mellitus. HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica.

Fonte: autoria própria

Os casos presentes de esteato-hepatite tiveram um percentual significativo em relação aos casos de esteatose hepática, sendo o mesmo um estágio prévio para seu desenvolvimento. Nesses casos de esteatose hepática, observou-se que n=14 casos (14%) faziam uso de álcool, maior em relação aos casos de esteato-hepatite no grupo etílico, sendo a diferença de 1% dos casos, o que pode ser observado na Tabela 3.

**Tabela 3** – Comparação entre o grupo etilista e não etilista nos pacientes portadores de VHC.

Variável	Etilista n (%)	Não etilista n (%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	71 (71)	115 (48,9)
Feminino	29 (29)	120 (51,0)
<b>Carga viral</b>		
Alta (>800000)	35 (34)	64 (27,2)
Baixa (<800000)	29 (29)	46 (19,5)
Dados omissos <sup>1</sup>	36 (36)	125 (53,1)
<b>Esteatose hepática</b>		
Ausente	86 (86)	215 (91,5)
Presente	14 (14)	20 (8,5)
<b>Esteato-hepatite</b>		
Ausente	87 (87)	218 (92,7)
Presente	13 (13)	17 (7,2)
<b>Fibrose hepática</b>		
Leve (F0-F1)	32 (32)	92 (39,1)
Moderada (F2)	37 (37)	91 (38,7)
Avançada (F3-F4)	31 (31)	52 (22,1)
<b>At. necroinflamatória</b>		
Leve (A0-A1)	72 (55)	200 (85,1)
Avançada (A2-A3)	28 (28)	35 (14,8)

<sup>1</sup>Na avaliação da carga viral, obteve-se um n=36 (36%) dos pacientes etílicos e um n=125 (53,1%) dos não etílicos que foram omissos.

Fonte: autoria própria

Destaca-se, nessa Tabela 3, comparativa entre etílicos e não etílicos, que a frequência maior quanto ao sexo é do grupo masculino, com n=71 (71%) dos que fazem uso de álcool; em relação aos pacientes que não são etílicos, o percentual maior foi o do sexo feminino,

com n=120 (51%), tendo uma incidência menor também para os indivíduos do sexo feminino etílico, n=29 (29%) dos casos. Na frequência da carga viral alta, observa-se que ela está mais elevada para pacientes que fazem uso de álcool, com 34% dos casos. Outro dado avaliado foi o grau da fibrose nesses dois grupos e, mesmo para os indivíduos não etílicos, observou-se uma frequência relativa no estágio moderado (F2) com um n=91 (38,7%), em comparação ao mesmo estágio nos indivíduos etílicos com 37% dos casos.

**Tabela 4** – Dados das variáveis quantitativas dos pacientes portadores de Hepatite C.

Variável	(Min) Média (Máx)	SD
Aspartato aminotransferase (U/L)	(14) 77,1 (760)	71,9
Alanina aminotransferase (U/L)	(17) 100,1 (999)	94,0
Fosfatase alcalina (U/L)	(17) 100,2 (441)	67,9
Gama-glutamiltanspeptidase(U/L)	(10) 113,3 (1003)	120,4
Albumina (g/dL)	(2) 4,0 (5)	0,85
Tempo de protrombina %	(0,54) 3,52 (103)	14,7

SD = Desvio padrão. Min = valor mínimo encontrado. Máx = valor máximo encontrado. Valores de referência: aspartato aminotransferase = 5 a 40U/L; alanina aminotransferase = 7 a 41U/L; fosfatase alcalina = 35 a 104 U/L; e gama-glutamiltanspeptidase = 8 a 43U/L.

Fonte: autoria própria.

Observa-se, na Tabela 4, as variáveis bioquímicas quantitativas dos pacientes em estudo, com uma frequência menor para AST/TGO, com uma média de 77,1 dos valores de resultados encontrados dos pacientes, em relação a ALT/TGP com uma média de 100,1, sendo o desvio padrão maior (SD=94,0) verificado para todo o grupo. Já a associação com enzimas hepáticas alteradas foi positiva com níveis de AST/TGO elevado (p<0,05) no grupo de alcoolismo. Um achado significativo ocorreu com a enzima hepática fosfatase alcalina, que se manteve com uma média alta, 100,2, com desvio padrão de 67,9.

A GGT é normalmente solicitada para verificar a presença de problemas no fígado ou obstrução biliar, já que, nessas situações, a concentração se mostra elevada nos resultados. Na Tabela 4, observou-se como a maior entre os marcadores hepáticos, com uma média de 113,3 e desvio padrão de 120,4). Trata-se de um dado importante para analisar os casos de VHC e para o desenvolvimento de esteato-hepatite, já que o marcador principal é AST/ALT, que, se comparando ao GGT, mostrou-se significativo.

Nos dados da Tabela 5, observa-se as transaminases hepáticas quando comparadas entre os grupos analisados sendo eles consumidores de álcool versus, os não consumidores e os pacientes que desenvolveram esteato-hepatite. Já as transaminases e GGT e ALT elas estão elevadas nos pacientes portadores de esteato-hepatite como esperado.

**Tabela 5** – Comparação das variáveis das transaminases hepáticas entre os grupos não etílicos, etílicos e portadores de esteato-hepatite.

Variáveis	Etilista mediana (sd)	Não etilista mediana (sd)	Portadores de esteato-hepatite mediana (sd)
AST (U/L)	66 (66)	49,3 (72,2)	63 (57)
ALT (U/L)	80 (69)	62 (95)	82 (99,7)
FAL (U/L)	80 (71)	80 (61,6)	64 (43,2)
GGT (U/L)	78 (213,8)	67 (122,4)	95 (119,6)

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

Fonte: autoria própria.

## DISCUSSÃO

A presença do vírus da hepatite C e a da EHA são condições que predisõem o paciente a complicações graves. Estudos evidenciam que pacientes portadores do VHC que ingerem bebidas alcoólicas têm um aumento progressivo do desenvolvimento de fibrose, como foi observado neste estudo.

Os correspondentes, como o álcool e o VHC, são causas independentes de risco, que resultam num quadro de necroinflamação hepática (característica da hepatite crônica), cirrose e CHC, através de estruturas moleculares correlativas e específicas. Pesquisas evidenciam que a alta replicação do VHC, a elevação do estresse oxidativo hepático, a resposta imune do hospedeiro prejudicada e o aumento da destruição das células nos hepatócitos contribuem para o desenvolvimento da doença hepática, quando a alta quantidade de álcool está relacionada à infecção pelo vírus da hepatite C<sup>5</sup>.

Pacientes com VHC, que fazem uso de álcool, especificamente, apresentam um parâmetro de lesão hepática que é mais específico da hepatite viral crônica do que a lesão induzida pelo álcool, sugerindo que esse último aumenta os efeitos deletérios do VHC, em vez de realizar seus efeitos independentes no fígado<sup>3</sup>. Vários estudos mostraram que o consumo simultâneo de álcool, na presença de VHC, aumenta o desenvolvimento da fibrose. Daí resulta que a fibrose ocorre em um momento anterior, e seu desenvolvimento é mais rápido<sup>7,8,9</sup>. Entre os indivíduos com fibrose, incluindo aqueles que são assintomáticos, 8 a 20% desenvolvem cirrose<sup>2</sup>. A infecção crônica pelo VHC também predispõe a resultados mais graves de doença hepática induzida por drogas e hepatite alcoólica (HA)<sup>10</sup>.

Vários estudos clínicos associaram o aumento do título sérico e intra-hepático do VHC com a quantidade de álcool utilizada. A abstinência ou o equilíbrio do consumo de álcool pode diminuir o título de VHC em alguns pacientes<sup>3</sup>. Os pacientes com EHA podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas clínicos graves, identificados como HA<sup>2</sup>.

A intervenção terapêutica específica para a hepatite alcoólica pode ser adiada ou evitada, pois a origem pri-

mária da descrição não é clara. Nesses casos, a biópsia hepática pode ser favorável. As informações em relação aos métodos terapêuticos e os escores prognósticos para pacientes com ambas as doenças hepáticas são limitadas, sendo que a maioria dos estudos que classificam o tratamento da HA ou os escores prognósticos excluem pacientes com VHC.

Um método questionável de tratamento para pacientes com HA grave, em pacientes com vírus da hepatite C, é o transplante hepático (TH), o qual, sendo realizado prematuramente, estende a sobrevivência de pacientes com hepatite alcoólica a um período de seis meses, em comparação com a intervenção terapêutica médica, que é feita para o tratamento da hepatite C<sup>5</sup>. O estilo de vida dos alcoólatras crônicos pode levar também ao consumo de drogas intravenosas, o que representa um alto risco para a infecção pelo vírus da hepatite C.

Demonstrou-se que o álcool suprime a função de vários componentes imunológicos, incluindo células assassinas naturais (*natural killers cells*), neutrófilos, monócitos e outros<sup>11</sup>. Pacientes com VHC e com abuso excessivo de álcool têm um risco maior, de duas ou três vezes, para desenvolver uma doença hepática grave em relação a pacientes com VHC sem histórico do uso de bebida alcoólica<sup>4</sup>. O consumo de álcool é um importante fator de risco para doença hepática de progressão mais rápida em pacientes com hepatite C crônica<sup>11</sup>.

A apoptose é o mecanismo de morte celular programada, que desempenha uma importante função nos hepatócitos infectados com VHC, na presença de álcool<sup>8</sup>. Estudos foram feitos que resultaram em respostas imunes alteradas, aumento do estresse oxidativo, replicação viral e alterações gordurosas do fígado nesse efeito simultâneo<sup>2</sup>. Um estudo atribuiu a esteatose hepática ao aumento da quantidade de *Nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD) reduzido para NAD oxidado, que inibe a  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos na mitocôndria. Recentemente, pesquisas indicaram que o consumo de álcool regula os fatores de transcrição do metabolismo lipídico<sup>12</sup>.

Os usuários crônicos de álcool aumentam a inflamação hepática, porque os pacientes infectados pelo VHC que consomem álcool apresentam histologicamente um quadro de necroinflamação mais exuberante do que os pacientes que não consomem álcool<sup>5</sup>. Pacientes infectados pelo vírus da hepatite C que fazem o uso de bebida alcoólica desenvolvem CHC duas ou três vezes mais do que aqueles que não fazem esse uso. Pesquisas sugeriram que o *Toll-like receptor 4* (TLR4) é um dos fatores implicados no efeito sinérgico do álcool e do VHC na oncogênese hepática<sup>2</sup>.

A população de sexo feminino tende a fazer um menor uso de álcool, se comparada com a população masculina. Sendo assim, observa-se que as mulheres têm um risco mais baixo de desenvolver o transtorno do uso de álcool (TUA) do que os homens. Apesar dos níveis baixos de consumo de álcool, as mulheres são mais predispostas aos efeitos hepatotóxicos do álcool. As mulheres evoluem

para um quadro de fibrose e cirrose rapidamente, em comparação com os homens, sendo que a fibrose persiste mesmo após a sua supressão. As mulheres apresentam uma menor atividade enzimática da enzima álcool desidrogenase (ADH) gástrica, que metaboliza o álcool, do que os homens. A diminuição da degradação do álcool gástrico, em mulheres, permite que grandes quantidades de álcool sejam absorvidas para a corrente sanguínea, ampliando a biodisponibilidade dessa substância.<sup>2</sup>

Pesquisas comprovam que o consumo de mais de 30g/dia de álcool por, no mínimo, 10 anos gera uma possibilidade tríplice de desenvolvimento de cirrose do que a de um paciente com ou sem hepatite C<sup>5</sup>. Outro estudo relatou que, na maioria dos indivíduos, o uso pesado de álcool (mais de 100 g/dia) se estende por duas ou mais décadas. Tais pacientes, frequentemente, têm entre 40 e 60 anos de idade<sup>11</sup>.

A prevalência do VHC é mais fácil de se estabelecer, já que se conta com estudos sorológicos que o diferenciam do alcoolismo, em que só se podem avaliar os reais desfechos de seu consumo mediante biópsia hepática. A soroprevalência global do VHC, atendendo aos estudos de anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-VHC), é considerada em 1%, com diferenças em várias regiões do planeta, que podem chegar até 3 % no Acre e na Amazônia Ocidental e até 10% na África do Norte. A frequência desse vírus é maior na população masculina do que na feminina (2,5% versus 1,2%), e é maior na faixa etária entre trinta e quarenta e nove anos. Considera-se que a prevalência do consumo de álcool com alto risco e para o VHC estaria entre 1% a 5% no mundo ocidental<sup>11</sup>.

Em estudos nos quais foram avaliados os níveis de VHC-RNA séricos (viremia do vírus), foi observado que, à medida que o paciente aumentava o consumo de álcool por semana, se elevava também a carga viral do VHC. Esse estudo mostrou um aumento significativo do VHC-RNA sérico, a partir de 70 g de álcool por semana. Em concordância com essa observação, uma baixa no consumo de álcool antes do tratamento da hepatite C reduz significativamente a carga viral<sup>7</sup>.

De acordo com os novos dados do *Disease Control and Prevention* (CDC) de EEUU, a prevalência do VHC e DHA é parcialmente similar, 26% e 24%, respectivamente. Conquanto suceda um viés de seleção, esses dados de prevalência configuram-se em representação por grandes centros de transplante. Os usuários crônicos de álcool têm uma alta prevalência de infecção pelo VHC, aumentando a gravidade da DHA<sup>11</sup>. Estudos mostraram que a prevalência do VHC, representada pela positividade do anti-VHC, aumenta com a gravidade da DHA. Tem-se, assim, uma prevalência em torno de 5% na fibrose alcoólica, por volta de 40% na cirrose alcoólica e quase 80% no CHC, devido ao álcool<sup>6</sup>.

## CONCLUSÃO

Neste estudo confirmou uma prevalência 10,1% de esteatose hepática e 8,9% de esteato-hepatite. Nos pacientes com esteato-hepatite obtivemos um grau de fibrose leve (F0-F1) igual a 13,3%, moderada (F2) 56,6% e avançada (F3) 30% dos casos. Já nos pacientes com esteatose hepática obtivemos o grau de fibrose leve 14,7%, moderada 52,9% e avançada 32,3%. É um resultado relevante para fins estatísticos da análise que realizada nos pacientes desenvolveram esteatose hepática ou esteato-hepatite acompanhar o grau de fibrose nesta população com VHC.

Conclui-se que este estudo – realizado a partir de um banco de dados em que se tinha o registro dos gramas de álcool consumidos pelos participantes, e o laudo da biópsia hepática com achados histológicos de esteato-hepatite alcoólica disponível, grau da fibrose e sua atividade necroinflamatória – demonstrou uma associação maior dessa entidade, nos portadores de VHC, nos participantes que não bebiam do que nos que faziam uso de álcool, mas se mostrou positivo em relação ao quadro de progressão da doença do fígado, pois os valores foram elevados para ambos os grupos. Mesmo que o indivíduo esteja em acompanhamento e tratamento, o risco de inflamação e a fibrose progredirem é visto.

O estudo, por fim, se baseou na pesquisa dos achados histológicos, em conjunto às outras variáveis avaliadas se mostrando positivo nos laudos das biópsias para ver o grau de fibrose e partir disso o indivíduo poderia estar evoluindo para um quadro de esteato-hepatite e ou esteatose hepática, ajudando assim para o diagnóstico de esteato-hepatite que só se consegue classificar o quadro clínico através de parâmetros bioquímicos, comorbidades que podem estar associadas à progressão do fígado, associações ao abuso de álcool ou o próprio vírus da hepatite C como nas análises observou-se uma carga viral elevada nos pacientes sendo assim necessário para avaliação e confirmação do diagnóstico de esteato-hepatite.

Neste estudo confirmaram-se os casos de esteato-hepatite alcoólica dada a sua frequência descrita nos resultados, relevando, assim, que o uso de álcool pode interferir e progredir nos pacientes portadores do vírus da hepatite C. Avaliando a elevada frequência de casos de esteatose hepática, e considerando que, possivelmente, os pacientes poderiam vir a ter esteato-hepatite ou a desenvolver um grau de atividade necroinflamatória avançado, é positivo ter um diagnóstico fidedigno, sendo o método diagnóstico padrão-ouro a biópsia hepática.

## REFERÊNCIAS

1. Chen M, Zheng F, Yuan G, Duan X, Rong L, Liu J, et al. Development of an infectious cell culture system for hepatitis c virus genotype 6a clinical isolate using a novel strategy and its sensitivity to direct-acting antivirals. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 [citado 2022 Sept 04];9. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.02950>. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02950>

2. Szabo G, Wands JR, Eken A, Osna NA, Weinman SA, Machida K, et al. Alcohol and hepatitis C virus–interactions in immune dysfunctions and liver damage. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(10):1675-86. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01255.x>
3. Ohashi K, Pimienta M, Seki E. Alcoholic liver disease: a current molecular and clinical perspective. *Liver Res*. 2018 Dec;2(4):161-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.livres.2018.11.002>.
4. Degos F. Hepatitis C and alcohol. *J Hepatol*. 1999 Jan;31:113-8. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80386-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80386-9)
5. Koutsoudakis G, Fornis X, Pérez-del-Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;36(4):280-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.11.005>
6. Osna NA. Hepatitis C virus and ethanol alter antigen presentation in liver cells. *World J Gastroenterol*. 2009 Mar;15(10):1201-8. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.15.1201>
7. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Sept;41(8):761-72. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3180381584>
8. Fuster D, Sanvisens A, Bolao F, Serra I, Rivas I, Tor J, et al. Impact of hepatitis C virus infection on the risk of death of alcohol-dependent patients. *J Viral Hepat*. 2015;22(1):18-24. doi: <https://doi.org/10.1111/jvh.12290>
9. Zhang T, Li Y, Lai JP, Douglas SD, Metzger DS, O'Brien CP, et al. Alcohol potentiates hepatitis C virus replicon expression. *Hepatology*. 2003;38(1):57-65. doi: <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50295>
10. Proeschold-Bell RJ, Evon DM, Yao J, Niedzwiecki D, Makarushka C, Keefe KA, et al. A randomized controlled trial of an integrated alcohol reduction intervention in patients with hepatitis C infection. *Hepatology*. 2020;71(6):1894-909. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.31058> .
11. Yoshihara H, Noda K, Kamada T. Interrelationship between alcohol intake, hepatitis C, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. em: recent developments in alcoholism: the consequences of alcoholism medical neuropsychiatric economic cross-cultural [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1998 [citado 2022 Sept 5]. p. 457-69. (Recent Developments in Alcoholism). Disponível em: [https://doi.org/10.1007/0-306-47148-5\\_23](https://doi.org/10.1007/0-306-47148-5_23) doi: [https://doi.org/10.1007/0-306-47148-5\\_23](https://doi.org/10.1007/0-306-47148-5_23)
12. Fuster D, Tor J, Rey-Joly C, Muga R. Interacciones patológicas entre alcohol y hepatitis C. *Medicina Clínica*. 2012 May;138(14):627-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.04.019>

---

**Submetido em:** 29/11/2022

**Aceito em:** 30/11/2022