

## Prevalência de colelitíase em portadores de cirrose hepática. Disfunção hepática é um fator de risco?

Diego de Matos Silveira\*  
Ana Elisa Telles Pires Dias\*\*  
Fábio Heleno de Lima Pace\*\*  
Paula Falci Loures\*\*  
Breno Alves de Souza Vaz\*\*

### RESUMO

Aproximadamente 10% da população ocidental adulta apresentam colelitíase. A frequência entre os portadores de cirrose hepática parece ser maior e os fatores associados são incertos. O presente estudo tem por objetivo determinar a prevalência de colelitíase e os possíveis fatores associados em portadores de cirrose hepática. Foram incluídos 101 portadores de cirrose hepática em seguimento no Ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) e o diagnóstico de colelitíase foi estabelecido pela Ultrassonografia. As seguintes variáveis foram analisadas: idade, sexo, Índice de Massa Corporal (IMC), grau de disfunção hepática (Meld/Child-Pugh), presença de varizes esofágicas e nível de aminotransferases. Entre os pacientes avaliados 58 (62%) foram classificados como Child-Pugh A e a média observada do escore Meld foi  $11,5 \pm 3,6$ . A presença de colelitíase foi observada em 21 (20,8%) pacientes. Não foi possível demonstrar associação entre a presença de colelitíase e as variáveis analisadas. Conclui-se que a prevalência de colelitíase entre portadores de cirrose hepática é elevada, porém não foi possível demonstrar associação entre disfunção hepática e presença de cálculos biliares.

Palavras-chave: Colelitíase. Cirrose Hepática. Prevalência.

### 1 INTRODUÇÃO

Diversos estudos têm demonstrado a relação entre colelitíase e cirrose hepática. De modo geral, a prevalência de litíase vesicular em pacientes com cirrose hepática é 2 a 3 vezes maior que na população em geral (FRANÇA et al., 1994). Aproximadamente 30% dos pacientes com cirrose hepática apresentam litíase vesicular, sobretudo aqueles Child C e de etiologia alcoólica (FONTES et al., 2002). De acordo estudos publicados a prevalência de colelitíase em portadores de cirrose hepática varia de 17,91% (ICHIYANAQUI et al., 1995) a 46% (IBER; CARUSO; POLEPALLE, 1990), enquanto na população geral esta se situa entre 4,9% (FRANÇA et al., 1994) e 20,7% (FORNARI et al. 1994).

O mecanismo através do qual os pacientes cirróticos desenvolvem litíase biliar ainda é incerto. Os fatores mais provavelmente relacionados são: a hemólise crônica intravascular e a secundária ao hiperesplenismo presente nos pacientes com hipertensão portal (IBER; CARUSO; POLEPALLE, 1990; FORNARI et al., 1994), o acúmulo de bilirrubina indireta decorrente da conjugação deficiente (IBER; CARUSO; POLEPALLE, 1990), e o aumento nos níveis séricos de estrogênio que ocasiona hipomotilidade vesicular (CONTE et al., 2001).

Os fatores de risco associados a litíase parecem diferir em indivíduos com e sem cirrose hepática. Em pacientes não cirróticos há uma maior prevalência de litíase biliar entre mulheres (MAURER; EVERHART; EZZARTI, 1989; JORGERNSEN, 1987), enquanto

\* Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia – Juiz de Fora, MG. E-mail: diego\_msilveira@hotmail.com

\*\* Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia – Juiz de Fora, MG.

que nos portadores de cirrose hepática, a frequência de colelitíase é semelhante entre os sexos (FRANÇA et al., 1994; FONTES; NECTOUXLL; EILERSLL, 1998). Na população em geral, a prevalência da doença tende a aumentar linearmente com a idade (BARBARA et al., 1997; COELHO; BONILHA; PITAKI, 1999); por outro lado, entre os pacientes com cirrose essa relação não é nitidamente observada (ICHIYANAQUI et al., 1995; CONTE et al., 1993).

A secreção de ácidos biliares está reduzida em pacientes com cirrose hepática, assim como a secreção de colesterol e fosfolipídios. Logo, os cálculos formados são, na maioria das vezes, do tipo pigmentar enquanto na população geral a maioria dos cálculos é de colesterol. A consistência friável e o tamanho reduzido dos cálculos pigmentares podem explicar porque a colelitíase em pacientes com cirrose hepática é habitualmente assintomática (CHAWLA; PUTHUMANA; THULUVATH, 2001)

Alguns estudos têm demonstrado associação entre a presença de litíase biliar e a gravidade da doença hepática, sendo significativamente mais frequente em pacientes Child C (IBER; CARUSO; POLEPALLE, 1990; FORNARI et al., 1994; BENVENEGNÚ; NOVENTA; CHEMELLO, 1997; IBER; CARUSO; POLEPALLE, 1990); entretanto, há resultados discordantes (CONTE et al., 2001; CONTE et al., 1993; BARANDA et al., 1996; GENZINI; MIRANDA; SOUZA, 1996). Com relação a etiologia, de acordo com a literatura a etiologia alcoólica é mais frequentemente associada a litíase biliar (FORNARI et al., 1994; BENVENEGNÚ; NOVENTA; CHEMELLO, 1997; GRASSI; ALLEVATO, 2012), mas tal fato não é observado em todos os estudos (GENZINI; MIRANDA; SOUZA, 1996; FORNARI et al., 1990).

Estudos, no Brasil, que busquem determinar os fatores de risco envolvidos no surgimento de cálculos biliares em pacientes com cirrose hepática são importantes pois quando estes se tornam sintomáticos nesta população o tratamento é frequentemente seguido de complicações e identificar o grupo de pacientes cirróticos com maior risco de apresentar litíase biliar pode auxiliar o desenvolvimento de formas de tratamento mais apropriadas.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo transversal, retrospectivo e não intervencionista. Incluídos portadores de cirrose hepática, baseados em critérios clínicos, laboratoriais, histológicos e imageológicos em seguimento no ambulatório de Hepatologia do HU-UFJF. A presença de colelitíase foi determinada pela ultrassonografia. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, IMC, grau de disfunção

hepática (MELD/Child-Pugh), etiologia da doença hepática, presença de varizes esofagianas e níveis de aminotransferases. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS versão 16.0. Para a análise das variáveis categóricas foram utilizados os testes de qui-quadrado e exato de Fisher, quando necessário. Para comparação de variáveis numéricas entre dois grupos foram utilizados os testes “t” de student e o de Mann-Whitney. Um  $p < 0.5$  foi considerado significativo do ponto de vista estatístico.

## 3 RESULTADOS

Foram incluídos 101 pacientes. A média de idade foi  $57,3 \pm 10,8$  anos e 69 pacientes (68,3%) foram do sexo masculino. O álcool (40/39,6%) foi o principal agente etiológico, seguido pelo vírus da hepatite C (34/33,7%). Entre os pacientes avaliados 58 (57,4%) (62%) foram classificados como Child-Pugh A. A análise das características gerais da população pode ser observada na Tabela 1.

O escore Meld foi obtido em 94 pacientes e a média observada foi  $11,5 \pm 3,6$ . A presença de colelitíase foi observada em 21 (20,8%) pacientes. Destes, 8 (38,1%) foram do sexo feminino e a média de idade foi de  $58,8 \pm 10,5$  anos. Dos paciente com colelitíase o IMC foi obtido em 9 e destes, 4 (44,4%) foram obesos (IMC  $\geq 30$ ). Não foi possível demonstrar associação entre a presença de colelitíase e as variáveis analisadas. A relação entre as variáveis e a presença de colelitíase está demonstrada na Tabela 2.

### TABELA 1

Análise das características gerais da população em estudo (n = 101)

Características	Dados estatísticos
Idade (média $\pm$ DP)	57,3 $\pm$ 10,8
Sexo Feminino (n/%)	32 (31,7%)
Sexo Masculino (n/%)	69 (68,3%)
Peso (média $\pm$ DP)	76,1 $\pm$ 16,6
Álcool (n/%)	40 (39,6%)
Hepatite C (n/%)	34 (33,7%)
Child A (n/%)	58 (57,4%)

FONTE: Silveira, D.M.; Dias, A.E.T.P.; Vaz B.A.S.; Pace F.H.L.; Loures, P.F.

## 4 DISCUSSÃO

Estudos ultrassonográficos têm demonstrado uma prevalência maior de litíase biliar em pacientes com cirrose hepática quando comparados à população geral. Neste estudo, a prevalência de litíase biliar entre os pacientes avaliados foi de 20%, índice maior que da população geral (ICHIYANAQUI et al., 1995)

**TABELA 2**

Análise dos fatores associados à presença de colelitíase entre portadores de cirrose hepática (n=101)

	Presença colelitíase (n = 21)	Ausência colelitíase (n = 80)	P
Idade anos (média ± DP)	58,8 ± 10,5	56,9 ± 11	ns
Sexo feminino (n/%)	8 (38,1%)	24 (30%)	ns
IMC (média ± DP)	30,8 ± 6,6	27,5 ± 4,8	ns
CHILD (média ± DP)	6,6 ± 1,5	6,4 ± 1,8	ns
MELD (média ± DP)	11,3 ± 3,1	11,6 ± 4	ns
ALT (média ± DP)	51,6 ± 43,8	52,6 ± 50	ns
Varizes esofágicas (n/%)	19 (90,5%)	59 (73,8%)	ns
Álcool (n/%)	9 (42,8%)	31 (38,7%)	ns
Hepatite C (n/%)	5 (23,8%)	29 (36,2%)	ns

\* n = 9.

FONTE: Silveira, D.M.; Dias, A.E.T.P.; Vaz B.A.S.; Pace F.H.L.; Loures, P.F.

e próximo aos observados em estudos anteriores (FRANÇA et al., 1994).

Sabe-se que a prevalência de colelitíase tende a aumentar com a idade em pacientes não cirróticos (BARBARA et al., 1997; COELHO; BONILHA; PITAKI, 1990). Tal relação não é encontrada em portadores de cirrose hepática (ICHIYANAQUI et al., 1995; CONTE et al., 1993), assim como foi observado neste estudo.

De forma geral, a colelitíase é diagnosticada em proporções significativamente maiores em mulheres que em homens na população (MAURER; EVERHART; EZZATI, 1989; JORGENSEN, 1987). Apesar de algumas controvérsias na literatura (FRANÇA et al., 1994; FONTES; NECTOUXLL; EILERSLL, 1998; CONTE et al., 1999), a prevalência de litíase em portadores de cirrose hepática é semelhante entre os sexos na maior parte dos estudos. Os achados deste estudo não demonstram diferença significativa na prevalência da doença entre os sexos.

Tais índices sugerem que sexo e idade, fatores de risco importantes associados a colelitíase na população, não são de importância significativa em pacientes cirróticos. Uma causa para esta diferença pode estar relacionada ao mecanismo de formação de cálculos na presença de cirrose hepática, que se refere à hemólise crônica intravascular e secundária ao hiperesplenismo (IBER; CARUSO; POLEPALLE, 1990; FORNARI et al., 1994), e ao acúmulo de bilirrubina indireta decorrente da conjugação deficiente (IBER; CARUSO; POLEPALLE, 1990). Tais alterações fazem com que o tipo de cálculo mais freqüente em pacientes cirróticos sejam os pigmentares enquanto no restante da população se apresentam com maior

freqüência os cálculos de colesterol (CHAWLA; PUTHUMANA; THULUVATH, 2001). Os fatores responsáveis pela formação de cálculos de colesterol são dependentes do sexo e da idade, entre outros (COELHO; SLONGO; DAMBROSKI, 2010).

No que se refere à etiologia da cirrose hepática, estudos anteriores verificaram que a etiologia alcoólica é a mais associada a litíase biliar (FORNARI et al., 1990; BENVENÚ; NOVENTA; CHEMELLO, 1997; GRASSI; ALLEVATO, 2012). Neste estudo, as principais causas de cirrose hepática foram o VHC e consumo excessivo de álcool. Não foi observado relação entre freqüência de litíase biliar e etiologia alcoólica.

A maior parte dos trabalhos anteriores encontrou maior prevalência de litíase biliar em pacientes cirróticos Child C (CHAWLA; PUTHUMANA; THULUVATH, 2001; FORNARI et al., 1994; BENVENÚ; NOVENTA; CHEMELLO, 1997; IBER; CARUSO; POLEPALLE, 1990). Entretanto, alguns resultados discordantes são encontrados na literatura (BARANDA et al., 1996; CONTE et al., 1993; GENZINI; MIRANDA; SOUZA, 1996). GENZINI et al (1996), em estudo semelhante com 110 pacientes cirróticos, não encontrou relação entre a presença da doença biliar e a classificação funcional da cirrose. O presente estudo também não demonstrou relação entre a presença de litíase biliar e a grau de comprometimento da função hepática.

## 5 CONCLUSÃO

A prevalência de colelitíase entre portadores de cirrose hepática é maior que a encontrada na população geral, porém não foi possível encontrar relação entre as variáveis analisadas e a prevalência da doença biliar. A patogênese da colelitíase nesses pacientes e os fatores de risco implicados permanecem ainda controversos e estudos com maior casuística são aguardados para maior esclarecimento.

## Cholelithiasis's prevalence in patients with liver cirrhosis. Liver dysfunction is a risk factor?

### ABSTRACT

Approximately 10 % of the adult western population have cholelithiasis. The frequency among patients with liver cirrhosis seems to be higher and associated factors are uncertain . This study aims to determine the cholelithiasis's prevalence and risk factors in patients with liver cirrhosis . It consists of a cross-sectional retrospective study. 101 patients with cirrhosis were included in the follow-up Hepatology Outpatient, University Hospital, Federal University of Juiz de Fora (HU – UFJF) and the cholelithiasis's presence was documented by Ultrasound. The following variables were analyzed: age, sex, Body Mass Index (BMI), degree of liver dysfunction ( Meld / Child - Pugh ) , esophageal varices and transaminases. Among the 58 patients evaluated ( 62 % ) were classified as Child - Pugh A and the observed mean MELD score was  $11.5 \pm 3.6$  . The cholelithiasis's prevalence was noted in 21 (20.8%) patients. Could not demonstrate an association between the cholelithiasis's presence and the variables analyzed . It follows that the cholelithiasis's prevalence among patients with liver cirrhosis is higher than that found in the general population, but it has not been possible to find a relation for the following variables analyzed and the prevalence of biliary disease . The cholelithiasis's pathogenesis in these patients and the risk factors involved remain controversial.

Keywords: Cholelithiasis. Liver Cirrhosis. Epidemiology.

### REFERÊNCIAS

- BARANDA, J. et al. Apolipoprotein A1 and biliary lithiasis in hepatic cirrhosis. *Acta Med Port.*, v. 9, n. 7, p. 203-206, Jul. 1996. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9005697>>. Acesso em: 06 jul. 2014.
- BARBARA, L. et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione study. *Hepatology*, v. 7, n.5, p. 913-917, Set. 1997. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3653855>>. Acesso em: 06 jul. 2014.
- BENVEGNÚ, L.; NOVENTA, F.; CHEMELLO, L. Prevalence and incidence of cholecystolithiasis in cirrhosis and the etiology of liver disease. *Digestion.*, v. 58, n. 3, p. 293-298, 1997. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9243126>>. Acesso em: 06 jul. 2014.
- CHAWLA, A.; PUTHUMANA, L.; THULUVATH P.J. Autonomic dysfunction and cholelithiasis in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.*, v. 46, n. 3, p. 495-498, Mar. 2001. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11318521>>. Acesso em: 06 jul. 2014.
- COELHO, J.C.; BONILHA, R; PITAKI, S.A. Prevalence of gallstones in a Brazilian population. *Int Surg.*, v. 84, n.1 p. 25-28, Mar. 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10421013>>. Acesso em: 06 jul. 2014.
- COELHO, J.C.; SLONGO, J.; DAMBROSKI, A. Prevalence of cholelithiasis in patients subjected to liver transplantation for cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis.*, v.19, n.4, p. 405-408, Dez. 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21188332>>. Acesso em: 06 jul. 2014.
- CONTE, D. et al. Cholelithiasis in cirrhosis: analysis of 500 cases. *Am J Gastroenterol.* v. 86, n. 11, p. 1629-1632, Nov. 2001. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1951241>>. Acesso em: 06 jul. 2014
- CONTE, D. et al. Close relation between cirrhosis and gallstones: cross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Med.*, v. 159, p. 49-52. 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9892330>>. Acesso em: 06 jul. 2014.
- CONTE, D. et al. Prevalence of cholelithiasis in alcoholic and genetic haemochromatotic cirrhosis. *Alcohol.*, v. 28, n. 5, p.581-584, Set. 1993. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8274182>>. Acesso em: 06 jul. 2014.
- FONTES, P. R. et al . Colectomia laparoscópica em cirróticos. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo , v. 39, n. 4, Out. 2002 . Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032002000400002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032002000400002&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 06 jul. 2014.
- FONTES, P.R.; NECTOUXLL, M.; EILERSLL, R.J. Colelitíase e cirrose hepática. *Rev. Col. Bras. Cir.*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, Abr. 1998 . Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-69911998000200011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69911998000200011&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 06 jul. 2014.

FORNARI, F. et al. A risk factor for development of cholelithiasis in males. *Dig Dis Sci.*, v. 35, n. 11, p.1403-1408, Nov. 1990. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2226102>>. Acesso em: 06 jul. 2014.

FORNARI, F. et al. Cirrhosis of the liver. A risk factor for development of cholelithiasis in males. *Dig Dis Sci.* v. 35, n.11, p. 1403-1408, Nov. 1990. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2226102>>. Acesso em: 06 jul. 2014.

FORNARI, F. et al. Incidence of gallstones in a population of patients with cirrhosis. *J Hepatol.* v. 20, n. 6, p. 797-801, Jun. 1994. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7930481>>. Acesso em: 06 jul. 2014.

FRANÇA, L.A et al . Prevalence of biliary lithiasis in cirrhotics: necropsy evaluation. *Arq Gastroenterol, São Paulo*, v 31, n. 3, p. 92-96, Jul-Set. 1994. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7748105>>. Acesso em: 06 jul. 2014.

GENZINI, T.; MIRANDA, M.P.; SOUZA C.P. Cholelithiasis in cirrhotic patients. (Analysis of cholelithiasis among patients with liver cirrhosis in Sao Paulo, Brazil). *Arq Gastroenterol.*, v. 33, n. 2, p.52-59, Abr. 1996. Disponível em: < <http://europepmc.org/abstract/MED/9109969>>. Acesso em: 06 jul. 2014.

GRASSI, M.; ALLEVATO, C. The prevalence of gallstones in patients suffering and non - cirrhotic portal hypertension: a clinico-statistical study of 350 patients. *Ital J Gastroenterol.*, v. 24, n.6, p. 342-346, Jul. 2012. Disponível em: < <http://www.docstoc.com/docs/77141729/Gallstones-and-Liver-Disease-an-Overview>>. Acesso em: 06 jul. 2014.

IBER, F.L.; CARUSO, G.; POLEPALLE, C. Increasing prevalence of gallstones in male veterans with alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, v. 85, n. 12, p. 1593-1596, Dez. 1990. Disponível em: < <http://europepmc.org/abstract/MED/2252023>>. Acesso em: 06 jul. 2014.

ICHIYANAQUI, C. et al. Cholelithiasis in patients with liver cirrhosis. *Rev Gastroenterol, Peru*, v. 31, n.1, p. 43-47, Jan-Abr. 1995. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/MED/8664486>>. Acesso em: 06 jul. 2014.

JORGENSEN, T. Prevalence of gallstones in a Danish population. *Am J Epidemiol.*, v. 126, n. 5, p.912-921, Nov. 1987. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3310613>>. Acesso em: 06 jul. 2014.

MAURER, K.R.; EVERHART, J.E.; EZZATI, T.M. Prevalence of gallstone disease in hispanic population in the United States. *Gastroenterology.* v. 96, n.2, p. 487-492, Fev. 1989. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2642879>>. Acesso em: 06 jul. 2014

Enviado em 16/07/2014

Aprovado em 10/04/2015