

## Estudo clínico da fadiga na cirrose alcoólica e não-alcoólica

### A clinical study on fatigue in alcoholic and non-alcoholic cirrhotic patients

HEITOR ROSA<sup>2</sup>, EDLON LUIZ LAMOUNIER JÚNIOR<sup>1</sup>, MURILO ANTUNES DE CASTRO<sup>1</sup>, RENAN SOUZA LAMOUNIER<sup>1</sup>, RODRIGO SILVA DE PAULA ROCHA<sup>1</sup>

SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS. GOIÂNIA, GO, BRASIL

#### RESUMO

A fadiga é um sintoma frequente nas hepatopatias crônicas, que interfere na qualidade de vida, cujas causas são discutíveis e o mecanismo de ação indeterminado. O álcool é um fator importante na fadiga, porém esse sintoma não tem sido estudado na cirrose alcoólica. **Objetivos:** Estudar a prevalência da fadiga na cirrose alcoólica e não-alcoólica e verificar se fatores bioquímicos, ascite, além do álcool, podem contribuir para o conhecimento dos agentes desencadeantes do sintoma. **Casística e método:** Foram estudados retrospectivamente os protocolos de 794 cirróticos divididos em alcoólicos (CA=464) e não-alcoólicos (NA=330), comparando-se os valores dos níveis de sódio, potássio, creatinina, albumina, além da ascite. Na CA não havia portadores de vírus B ou C; o grupo NA constituiu-se apenas de portadores de vírus B ou C. Outras etiologias de cirrose não foram incluídas. **Resultados:** A fadiga foi encontrada em 258/794 pacientes (32%), 18% na CA e 14% no grupo NA. Nenhuma das variáveis estudadas foi considerada como um possível fator desencadeante ou específico da fadiga. **Conclusão:** A fadiga na cirrose alcoólica ou viral deve ser um sintoma multifatorial, independentemente do estado funcional ou concentrações de proteínas e elementos eletrolíticos. O fator álcool não interferiu na prevalência da fadiga.

**Unitermos:** Fadiga, Cirrose Alcoólica, Cirrose não-Alcoólica.

#### SUMMARY

**Background/Aim:** Health-related quality of life is impaired by fatigue in chronic liver disease, mainly in cirrhosis. We investigated the prevalence of fatigue in alcoholic and non-alcoholic cirrhotics in relation to the serum levels of sodium, potassium, creatinin, albumin and ascites. **Method:** we conducted a retrospective study in 794 cirrhotics (464 alcohol related (AC) but not viral associated and 330 virus B or C (NA) cirrhotics; other etiologies of cirrhosis were not considered. **Results:** Fatigue was found in 258 (32%) patients, but this prevalence was not related with alcohol effect (18% in AC vs 14% in NA). The compensation status of cirrhosis and biochemical variables were not significant between the two groups in relation to the prevalence of the fatigue. **Conclusion:** Our study suggests that fatigue is a multifactorial symptom not related with the etiology of cirrhosis.

**Keywords:** Fatigue, Alcoholic Cirrothic, Non-alcoholic Cirrothic.

#### INTRODUÇÃO

A fadiga pode ser entendida como um estado de fraqueza ou astenia após um esforço físico ou mental, ou mesmo sem esforço, no qual há diminuição da capacidade de trabalho de qualquer natureza. É um sintoma bastante frequente em doenças crônicas, que pode ser utilizada como um indi-

1. Estagiários do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás. Goiânia. GO - Brasil. 2. Professor Titular de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás. Goiânia. GO - Brasil. **Endereço para correspondência:** Heitor Rosa: Rua 109, n.331, S. Sul - Goiânia - GO. Brasil – e-mail: hrosa@cultura.com.br. **Recebido em:** 10/08/2011. **Aprovação em:** 14/10/2011.

gador da qualidade de vida dos pacientes, mas é geralmente subestimada ou ignorada pelos clínicos<sup>1</sup>. Na prática clínica, a fadiga é avaliada subjetivamente, porém existem meios para avaliação específica da influência deste sintoma sobre a qualidade de vida, entre eles a Escala de Impacto da Fadiga (EIF) sugerido por Häuser W e col<sup>2</sup>. As hepatopatias crônicas geralmente cursam com fadiga, sendo a hepatite crônica e a Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA) os melhores exemplos<sup>3-6</sup>, além da cirrose.

Uma revisão sistemática publicada por Gu e col.<sup>7</sup> das características clínicas da cirrose biliar primária mostrou que a fadiga foi o sintoma mais comum (72,40%), seguida de anorexia (68,58%), icterícia (67,41%), e prurido (45,60%). Teuber e col.<sup>8</sup> observaram estreita relação entre o grau de fibrose e inflamação; a sua pontuação absoluta na EIF mostrou-se aumentada nos pacientes com fibrose avançada ( $p = 0,043$ ).

Apesar da existência de vários estudos relacionando a fadiga à cirrose, as causas do sintoma e seu mecanismo fisiopatológico ainda são pouco compreendidos. Contudo, acredita-se que o processo esteja associado à desnutrição, o que ocorre com frequência nessa doença. Nesse sentido, compararam-se dois grupos de pacientes em relação à adição de suplemento nutricional com um grupo controle (jejum), com a finalidade de observar a resposta ao estresse físico (sede e tonturas) e mental (fome, hipodinamia e fadiga). No grupo do suplemento, os índices de estresses foram significativamente inferiores quando comparados aos do grupo controle<sup>9</sup>.

Existem poucos trabalhos relacionando a prevalência de fadiga em pacientes cirróticos em função da etiologia, seja por vírus B ou C ou por álcool, entre as causas mais comuns. A cirrose alcoólica, além das consequências clínicas e nutricionais bastante conhecidas, pode ter no álcool um fator confundidor no desenvolvimento da fadiga.

O objetivo do presente estudo foi o de comparar a prevalência da fadiga em pacientes cirróticos alcoólicos e não-alcoólicos e, se possível, um fator determinante relacionado, além da relação do álcool com o sintoma.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram revisados os protocolos de pacientes cirróticos, arquivados em nosso banco de dados, internados no Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, no período compreendido entre 1989 a 2009. Identificamos 812 pacientes e foram incluídos aqueles que realizaram os exames bioquímicos nas primeiras horas de internação e com

etiologia esclarecida. Com esse critério, foram excluídos 18 protocolos por não haver relato da etiologia da cirrose ou exames incompletos à internação. O número resultante de protocolos foi então de 794 pacientes.

Os pacientes dividiram-se em dois grupos de acordo com a etiologia: os cirróticos relacionados ao álcool, com ingestão igual ou maior a 80g/dia, por período igual ou superior a 10 anos e não associados com vírus B ou C e os cirróticos relacionados aos vírus B ou C — denominados de cirróticos não-álcool. O grupo de cirróticos alcoólicos (CA) constituiu-se de 464 pacientes e os não-alcoólicos (NA) de 330 (vírus B=214 e vírus C = 116 pacientes). Outras etiologias de cirrose não foram incluídas por não apresentarem número significativo de pacientes.

Como variáveis clínicas, foram consideradas a idade, as queixas clínicas de fadiga, ascite e edema, e os dados laboratoriais de albumina, creatinina, sódio e potássio. Como fadiga foi considerada o conceito definido no início da introdução deste trabalho. Não aplicamos a Escala de Impacto à Fadiga.

O teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher e o teste t não-pareado foram usados para comparar as diferenças das variáveis. A significância estatística foi considerada para um valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Entre os 794 cirróticos, 258 apresentavam fadiga (32%) (Tabela 1). Em relação à presença ou ausência da fadiga, não se observou associação significativa entre idade e fatores bioquímicos (sódio, potássio, albumina e creatinina séricos - Tabela 2). Também não se encontrou associação significativa entre a presença ou a ausência de fadiga com as etiologias das cirroses (Tabela 3). Em relação à presença ou ausência de ascite, também não houve associação significativa com os valores séricos de sódio, potássio e creatinina. Os valores de albumina não foram considerados diretamente relacionados à fadiga (Tabela 4), conforme considerações discutidas no texto a seguir. A Tabela 5 compara a prevalência da fadiga por nós encontrada com a de diversos autores, em diferentes hepatopatias (Tabelas na próxima página).

## DISCUSSÃO

Apesar de a fadiga ser um sintoma muito comum, ele não é alvo de estudos sistematizados, e geralmente pouco comentados nos trabalhos ou capítulos dedicados às hepatopatias, porém o estudo se justifica pelo fato de que essa queixa tem um papel importante na qualidade de vida do paciente.

**Tabela 1. Tipos de cirróticos estudados em 794 protocolos em relação à presença de fadiga**

Cirrose alcoólica	464 ( 58.4%)
Cirrose não-alcoólica	330 (41.6%)
Vírus B	214
Vírus C	116
Presença de fadiga	258 (32%)

**Tabela 2. Relação entre presença ou ausência de fadiga, idade e fatores bioquímicos em 794 pacientes cirróticos**

Variáveis	Fadiga		P
	Presente (n = 258 / 32%)	Ausente (n = 536)	
Idade (anos) +/- SD	45,8 ± 15,3	47,9 ± 14,7	NS
Sódio (mEq/L) +/- SD	134,4 ± 5,6	135,1 ± 6,2	NS
Potássio (mEq/L) +/- SD	4,1 ± 0,3	4,2 ± 0,8	NS
Albumina (g/Dl) +/- SD	3,0 ± 0,7	2,9 ± 0,7	NS
Creatinina ( G/ Dl) +/- SD	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,9	NS

NS - não-significante

SD - desvio-padrão

**Tabela 3. Prevalência de fadiga relacionada à etiologia da cirrose (álcool ou não-álcool) em 794 pacientes**

Etiologia	Fadiga	
	Presente	Ausente
Álcool	142 (17,88%)*	322 (40,50%)
Não-álcool	114 (14,35%)*	216 (27,20%)

12. p=0,3

**Tabela 4. Relação entre presença e ausência de ascite, fadiga e fatores bioquímicos**

Variáveis	Ascite		P
	Presente (n = 627)	Ausente (n = 167)	
Fadiga	205	51	NS
Sódio (mEq/L)	134,6 ± 6,1	136,1 ± 5,1	NS
Potássio (mEq/L)	4,2 ± 0,8	4,1 ± 0,7	NS
Albumina (g/Dl)	2,9 ± 0,7	3,3 ± 0,8	0,03
Creatinina ( G/Dl)	1,2 ± 0,8	1,2 ± 1,1	NS

NS - não-significativo

**Tabela 5. Comparação dos achados de prevalência da fadiga em diversas hepatopatias**

Autor	Doença	Prevalência(%)
Gu <sup>7</sup>	CBP	72
Barkhuizen <sup>3</sup>	HCVC	56
Barkhuizen <sup>3</sup>	DHA	29
Adams <sup>5</sup>	DHGNA	12
Newton <sup>6</sup>	DHGNA	24
Rosa	Cirrose alc	18
Rosa	Cirrose NA	14

CBP (Cirrose Biliar Primária); HCVC (Hepatite Crônica C); DHA (Doença Hepática Alcoólica), DHGNA (Doença Hepática Gordurosa Não-alcoólica), NA (Não-alcoólica)

Barkhuiszen e col.<sup>3</sup> encontraram o sintoma em 56% de 239 portadores de hepatite crônica em comparação aos 29% entre os portadores de doença hepática alcoólica. Adams e col.<sup>5</sup>, em um estudo da história natural da DHGNA entre 420 pacientes, identificaram a fadiga em 52 pessoas (12%). Newton e col.<sup>6</sup> estudaram a mesma doença em 156 pacientes comparados a um grupo controle, verificando a presença de fadiga em 38 (24%), relacionando-a porém à inatividade e ao excesso de tempo que se passava dormindo.

Independentemente da etiologia da doença hepática, são conhecidas várias causas de fadiga associadas às hepatopatias, situações bem reconhecidas pelos clínicos, entre as quais podem ser citadas: a desnutrição de qualquer origem associada à hipoalbuminemia, anemia aguda ou crônica, uso pouco judicioso de diuréticos com grande perda de água e eletrólitos, ascite de grande volume, infecções graves, alcoolismo crônico e até formas graves de depressão.

As consequências da hiponatremia e hipocalcemia também fazem parte do conhecimento básico do médico. A baixa de sódio plasmático ocorre com fadiga, dores musculares, hipotensão, arritmias cardíacas, taquicardia ortostática.

As hepatopatias crônicas são um exemplo de doenças que podem cursar com fadiga, pois habitualmente associam-se aos fatos acima descritos, entre os quais devemos incluir a síndrome hepatorenal, identificada inicialmente pelos níveis elevados de creatinina. Essas considerações levaram-nos a identificar nos protocolos os valores de sódio, potássio, creatinina e albumina, relacionando-os com a fadiga.

Em nosso estudo não observamos relação significativa entre a presença de fadiga e os valores das variáveis bioquímicas e a idade. Tal verificação nos sugere que estas variáveis são independentes da presença ou ausência de fadiga. Possivelmente o estresse possa se relacionar com o sintoma, como relatado por Kawaguchi e col.<sup>7</sup>, porém esta variável não foi incluída em nosso estudo.

Interessantes trabalhos têm sido publicados sobre a fadiga no cirrótico em comparação com outras doenças crônicas, observando a semelhança do sintoma nos diferentes grupos em relação à qualidade de vida<sup>8</sup>. Este tema tem tido especial referência quanto ao tratamento na cirrose biliar primária e hepatite autoimune<sup>1,10,11</sup>, porém não parece ser discutido na cirrose alcoólica.

Com objetivo de investigar um possível fator de fadiga em pacientes cirróticos, procurou-se comparar a presença do sintoma entre os grupos de alcoólicos e não-alcoólicos. Entre os alcoólatras crônicos, a desnutrição e cansaço não são infrequentes, porém não encontramos dados na literatura que comparassem esses dois grupos em relação aos elementos deste estudo. Nossos resultados não mostraram diferença significativa entre eles, sugerindo que o álcool não interfere na prevalência da fadiga nos cirróticos, e o sintoma não se relaciona às alterações eletrolíticas ou estado nutricional quando consideradas a etiologia da doença.

A ascite é uma das principais manifestações da descompensação da cirrose, porém a literatura é silenciosa a respeito de sua associação com a fadiga. Entre os cirróticos com ascite e sem ascite, a albumina foi o único elemento que mostrou um valor significativo em relação à presença de fadiga ( $p=0,03$ ). Entretanto, este pode ser um fator confundidor, uma vez que a hipoalbuminemia é praticamente constante nos ascíticos. Da mesma forma, não houve correlação entre a presença de ascite e a de fadiga em relação aos valores de sódio, potássio ou creatinina.

Em conclusão: a fadiga no cirrótico alcoólico e não-alcoólico deve ser realmente uma consequência multifatorial, independentemente da etiologia, da presença de ascite e alterações eletrolíticas, assim como este sintoma tem características semelhantes entre os diferentes grupos de pacientes. O álcool não modifica a prevalência da fadiga em relação aos não-alcoólicos. Nosso estudo possivelmente vem em concordância com as conclusões de Hauser e col<sup>2</sup> e Newton e col<sup>6</sup>, nas quais são as comorbidades psíquicas e clínicas que determinam a qualidade de vida, a fadiga como exemplo, e não a gravidade da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Sogolow ED, Lasker JN, Short LM. Fatigue as a major predictor of quality of life in women with autoimmune liver disease: the case of primary biliary cirrhosis. *Womens Health Issues* 2008; 18: 336-42.
2. Hauser W, Hoffmann Grandt D. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 157-163.
3. Barkhuizen A, Rosen RH, Wolf S, Flora K, Benner K, Bennett R. Musculoskeletal pain and fatigue associated with chronic hepatitis C: A report of 239 hepatology clinic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 1355-60.
4. Snow KK, Bonkovsky HL, Fontana RJ, Kim H-Y, Sterling RK, Di Bisceglie AM, Morgan TR, Dienstag JL, Ghany MG, and the HALT-C Trial Group. Changes in quality of life and sexual health are associated with low-dose peginterferon therapy and disease progression in patients with chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics - Journal Information* 2010; 31:719-734. Epub 2010 Jan 12.
5. Adams LA, Lymp JF, Sauver J ST, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:113-121.
6. Newton JL, Jones DEJ, Kane L, Wilton K, Burt AD, Day CP. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut* 2008; 57: 807-813.
7. Gu EL, Yao GB. The clinical characteristics of primary biliary cirrhosis in China: a systematic review. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2009 Nov; 17(11): 861-6.
8. Teuber G, Schäfer A, Rimpel J, Paul K, Keicher Ch, Scheurlen M, Zeuzem S, Kraus MR. Deterioration of health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: Association with demographic factors, inflammatory activity, and degree of fibrosis. *Journal of hepatology*. 2008; 49: 923-929.
9. Kawaguchi T, Taniguchi e, Itou M, Mutou M, Ibi R, Shiraishi S, Okada T, Uchida Y, Otsuka M, Tonan T, Fujimoto K, Oriishi T, Tanaka S, Takakura M, Sata M. Supplement improves nutrition and stresses caused by examination-associated fasting in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2008; 38(12):1178-85.
10. Hollingsworth KG, Newton JL, Taylor R, McDonald C, Palmer JM, Blamire AM, Jones DEJ. Pilot Study of Peripheral Muscle Function in Primary Biliary Cirrhosis: Potential Implications for Fatigue Pathogenesis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008; 6:1041-1048.
11. Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Hultcrantz R, Sangfelt P, Weiland O, Ohlsson B, Danielsson A. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scandinavian J Gastroenterol* 2010 ; 45: 457-67.