

Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas

**Doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes  
submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital de Clínicas de  
Porto Alegre**

Autor: Diego Miranda Caraffa

Orientador: Prof. Dr. Manoel Roberto Maciel Trindade

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Lúcia Zanotelli

**Dissertação de Mestrado**

**2014**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas

**Doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes  
submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital de Clínicas de  
Porto Alegre**

Autor: Diego Miranda Caraffa

Orientador: Prof. Dr. Manoel Roberto Maciel Trindade

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Lúcia Zanotelli

**Dissertação de Mestrado**

**2014**

### CIP - Catalogação na Publicação

Caraffa, Diego Miranda

Doença hepática gordurosa não alcoólica em  
pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Diego Miranda  
Caraffa. -- 2014.

94 f.

Orientador: Manoel Roberto Maciel Trindade.  
Coorientadora: Maria Lúcia Zanotelli.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas,  
Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Esteatose. 2. NAFLD. 3. Biópsia. 4. Obesidade.  
5. Prevalência. I. Trindade, Manoel Roberto Maciel,  
orient. II. Zanotelli, Maria Lúcia, coorient. III.  
Título.

# Agradecimentos

Ao professor Dr. Manoel Roberto Maciel Trindade pela amizade, confiança e orientação ao longo de mais de 9 anos.

À professora Dr<sup>a</sup> Maria Lúcia Zanotelli pela amizade, estímulo e orientação ao longo de mais de 5 anos.

Ao Dr. Vinícius Von Diemen e aos residentes de cirurgia digestiva, pela pronta ajuda oferecida na coleta das biópsias.

A todos os médicos que de alguma forma colaboraram na elaboração desta dissertação, em especial aos médicos Guilherme Peterson, Willian Lorenzi e Lídia Ruth Marques Silveira.

A equipe do GPPG, pela orientação e ótimo atendimento durante todas as fases da elaboração dessa dissertação.

A equipe da Patologia pelo grande auxílio prestado na elaboração da dissertação e avaliação das biópsias.

Aos meus pais (Larri e Ana) e irmãos (Aline, Bruna e Rodrigo), pelo apoio e carinho.

E finalmente à Rubia, minha esposa, e a Gabrielle, minha filha, pela paciência, amor e compreensão.

## Sumário:

I – Introdução.....	5
II - Revisão da literatura.....	9
A – Definições.....	10
B – Epidemiologia.....	11
C - Incidência de NAFLD e NASH.....	12
D – Prevalência.....	12
D.1. Demografia.....	13
E – Patogênese.....	14
F - História Natural.....	17
G - Características Clínicas.....	19
H – Diagnóstico.....	20
I - Diagnóstico Diferencial.....	22
J – Tratamento.....	23
K - Cirurgia Bariátrica.....	24
III – Objetivos.....	27
IV – Material e Método.....	29
V – Análise Estatística.....	32
VI – Resultados.....	34
VII – Discussão.....	43
VIII – Conclusão.....	47
IX – Referências Bibliográficas.....	49
X – Anexos.....	54
XI – Artigo em Português.....	58
XII – Artigo em Inglês.....	77

**I**

# **Introdução**

A doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease) é um dos principais problemas de saúde pública mundial, devido a sua alta prevalência e suas complicações. É uma causa comum de doença crônica do fígado e sua prevalência mundial continua aumentando com o crescimento da epidemia de obesidade (1). Há estimativas de que 1/3 da população dos Estados Unidos tenha NAFLD (2). Essa doença é definida por acúmulo patológico de gordura dentro do fígado, histologicamente caracterizada por esteatose predominantemente macrovesicular, e consumo de etanol em quantidades menores do que as necessárias para produzir injúrias hepáticas (considerado genericamente < 20 g de álcool/dia para mulheres e <30g para homens), bem como a ausência de marcadores virais positivos para hepatites(2),(3). Sua patogênese é multifatorial, sendo que o estresse oxidativo tem um papel crucial na manutenção da inflamação e progressão para fibrose (4). Seu espectro compreende desde a esteatose leve até a esteato-hepatite não alcoólica (NASH= Non-alcoholic Steatohepatitis), a qual pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (5),(1). NASH pode tornar-se a principal causa de doença hepática crônica nas próximas décadas(1).

Alguns aspectos da NAFLD têm sido consistentemente observados, tais como ocorrer em todas as faixas etárias, ambos os sexos e estarem relacionados com o índice de massa corpórea (IMC) (2). A população de obesos mórbidos dos Estados Unidos chega a dados assustadores de NAFLD em até 95% dos pacientes, dos quais 20-30% tem NASH e 3% cirrose (5). Dos pacientes com NASH, até 15% podem evoluir para cirrose hepática (6). Consoante a isso, NASH tem sido associada com aumento na mortalidade por causas cardiovasculares, hepáticas e cancerígenas (2). Mesmo a esteatose hepática, que por muitos é considerada uma alteração hepática relativamente

benigna, segundo estudos da Cleveland Clinic, tem se mostrado uma alteração capaz de levar a cirrose em 4% dos pacientes (5). Pelo exposto anteriormente, acredita-se que boa parte dos pacientes diagnosticados com “cirrose criptogênica”, podem ter na verdade estágios avançados de NAFLD(7). Isso corrobora a célebre proposição de Hans Popper nos anos 60: “A transformação gordurosa hepática prolongada, tanto experimental como clínica, comumente leva a cirrose por alterações fibróticas” (5).

Pelo exposto, a importância de tentar identificar NAFLD para tratamento precoce é imperiosa. O aumento da relevância clínica do NAFLD nos últimos anos levou ao uso de testes clínicos e bioquímicos, na tentativa de diferenciar esteatose, NASH, fibrose e cirrose, mas os resultados têm se mostrados desanimadores. Mesmo o uso de exames de imagem como ultrassom, tomografia e ressonância magnética tem se mostrado limitados para identificar os diferentes estágios da NAFLD (5). O exame histológico hepático produz a mais acurada informação para o diagnóstico dessa moléstia (5). A biópsia por agulhamento é um método capaz de produzir material necessário para a análise histológica, bem como a biópsia incisional do fígado durante procedimento cirúrgico. Nesses termos, segundo estudo da UNICAMP publicado em 2009 com 51 pacientes(3), a biópsia hepática deveria ser realizada rotineiramente em pacientes obesos devido à incapacidade dos cirurgiões em diferenciar os estágios da NAFLD. Em muitos centros norte-americanos e em alguns brasileiros essas biópsias já se tornaram rotina nas últimas décadas (1),(6),(8),(9).

Como citado anteriormente, a NAFLD vem ganhando cada vez mais destaque em âmbito mundial e tem grande associação com a obesidade mórbida. Vários estudos internacionais já estão mostrando as características de suas populações com relação a essa moléstia. Porém, em âmbito nacional, ainda há muito a ser estudado a respeito



desse assunto. Esse estudo visa verificar a prevalência de NAFLD nos obesos mórbidos submetidos a cirurgia bariátrica no HCPA e algumas de suas características.

## **II**

# **Revisão da literatura**

## A - Definições

NAFLD é definida por acúmulo patológico de gordura dentro do fígado e consumo de etanol em quantidades menores do que as necessárias para produzir injúrias hepáticas (considerado genericamente < 20 g de álcool/dia para mulheres e <30g para homens), bem como a ausência de marcadores virais positivos para hepatite(2),(3). É histologicamente caracterizada por esteatose predominantemente macrovesicular, com ou sem inflamação ou fibrose(10).

Do ponto de vista histopatológico, para ser mais preciso, ela pode apresentar as seguintes características: esteatose macrovesicular (mais comumente),mista ou microvesicular; inflamação mista aguda e crônica lobular difusa; deposição de colágeno perivenular e em zona 3 perisinusoidal; edema hepatocitário; corpúsculos de Mallory mal formados; núcleos vacuolizados nos hepatócitos; lipogranulomas lobulares; e, células de Kupffer PAS-díastase-resistentes.(10)

Os achados histológicos são similares àqueles encontrados na doença alcoólica hepática, mas ocorrem na ausência de consumo significativo de álcool (11). É dividida arbitrariamente em duas classes:

Primária – refere-se à NAFLD com características da Síndrome Metabólica, como obesidade, *diabetes mellitus* tipo II, dislipidemia e resistência insulínica;(11)

Secundária – inclui a NAFLD como uma consequência de algo, como cirurgias de interposição intestinal, uso de medicações (glicocorticoides, anti-estrogênicos), infecção por HIV, entre outras(11).

Além disso, a NAFLD pode ser subdividida em NAFL e NASH.

- a) NAFL é caracterizada por esteatose hepática sem evidência significativa de inflamação(12)

b) NASH, também conhecida como hepatite pseudoalcoólica, esteatonecrose e hepatite diabética, ocorre quando a esteatose hepática está associada com inflamação hepática que pode ser histologicamente indistinguível da esteatohepatite alcoólica(13).

## B - Epidemiologia

Com a publicação de Ludwig e colaboradores, da Clínica Mayo, em 1980 uma nova entidade clínico-patológica passou a fazer parte dos livros de hepatologia, denominada esteatohepatite não alcoólica (NASH). O perfil clínico de pacientes com essa recém nomeada entidade incluía, na maioria, mulheres obesas com *diabetes mellitus* tipo 2 e/ou dislipidemia, sem associação com alcoolismo(14),(11). Com a evolução do estudo dessa doença percebeu-se que a NASH era apenas uma parte de uma entidade maior, que passou a ser denominada NAFLD. Contudo, doenças hepáticas similares já haviam sido relatadas, desde 1950 sob diferentes nomes. Esses relatos descreviam moléstias como a doença hepática relacionada à obesidade, cirrose nutricional, metamorfose gordurosa do fígado, cirrose diabética e hepatite diabética. (11)

NAFLD é observada em todo o mundo e é a causa mais comum de desordem hepática nos países industrializados ocidentais, onde os principais fatores de risco para ela (obesidade central, *diabetes mellitus* tipo 2, dislipidemia e síndrome metabólica) são comuns(15).

## C - Incidência de NAFLD e NASH

A incidência de NAFLD e NASH é subestimada e varia muito (Fig. 1).

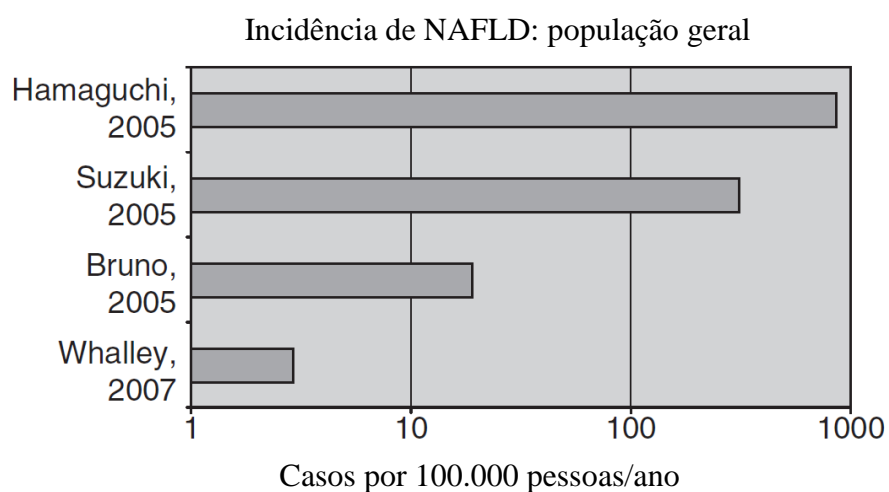


Fig. 1 - Incidência de NAFLD na população geral(16).

Um estudo baseado em medicina preventiva de trabalhadores do governo japonês revelou uma incidência de hipertransaminasemia não alcoólica de 31 casos por 1000 pessoas/ano. Outro estudo japonês relatou um seguimento de 3147 pessoas sem NAFLD. Desses, 308 (10%) desenvolveram novos casos de NAFLD em 414 dias. Um estudo de uma clínica de hepatologia da Inglaterra relatou uma incidência de 29 casos por 100.000 pessoas/ano.(16). Em vista dos trabalhos citados anteriormente fica clara a grande diferença entre as incidências mundiais.

#### D - Prevalência

A prevalência de NAFLD na população geral tem sido pesquisada por uma grande variedade de métodos. O padrão ouro é a biópsia hepática tanto para diagnóstico quanto para estadiamento. Um estudo coreano em que biópsias em 589 potenciais doadores de fígado foram realizadas, mostrou uma prevalência de 51% de NAFLD(16).

Estimativas da prevalência de NAFLD na Ásia variam de 5 a 30%, dependendo da população estudada(17). Por sua vez, estudo realizado com militares e suas famílias, nos Estados Unidos, e baseado em ultrassom (média de idade de 55 anos ), mostrou 46% de prevalência. Fatores associados com a NAFLD foram sexo feminino, idade avançada, hipertensão, obesidade e diabetes(18). Em 2006, Jeanne Clark, estimou a prevalência de NAFLD entre 3 e 24% na população geral dos Estados Unidos. E, entre 84 e 96%, na população de pacientes aguardando cirurgia bariátrica(11).

Além da grande prevalência de NAFLD já existente, estudos demonstram uma outra característica assustadora dessa doença, que é ela ainda não ter parado de aumentar. Esse aumento tem sido demonstrado, nos Estados Unidos, nas comparações dos resultados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), que se baseou no aumento sérico de aminotransferases na ausência de uma explicação alternativa:

Entre 1988 e 1994, a prevalência era de 5.5% de NAFLD

Entre 1999 e 2004 era de 9.8 %

Entre 2005 e 2008 era de 11 %(15)

#### D.1 - Demografia

A maioria dos pacientes com NAFLD são diagnosticados entre os 40 e 50 anos(19). Contudo a relação entre idade, NAFLD e fibrose permanece incerta. O que parece ser mais provável é a associação entre idade e aumento da prevalência de NAFLD, relacionados ao tempo de duração da doença, do que da idade propriamente dita.(16). Com relação a distribuição por sexo, os estudos variam muito. Alguns sugerem que a doença é mais comum em mulheres, enquanto outros em homens(10).

Diferenças étnicas parecem influenciar a prevalência de NAFLD e NASH. Encontro-se prevalência maior em hispânicos, quando comparados a brancos ou negros(20,21)(18). É importante também mencionar as evidências de dados relacionando genótipo com a epidemiologia do NAFLD. Alguns genes têm influenciado no surgimento da NAFLD. Um dos maiores contribuidores para essa patologia, segundo Jeanne Clark, é o alelo I148M do gene PNPLA3, que codifica a adiponutrina. Em pessoas homozigotas para esse alelo, a gordura hepática é duas vezes mais alta do que os não carreadores. Esse alelo é muito encontrado em hispânicos, o grupo mais susceptível ao NAFLD. (16)

A NAFLD também é mais prevalente em pessoas com outras comorbidades. Principalmente os que têm NASH, frequentemente têm um ou mais componentes da síndrome metabólica: obesidade, hipertensão sistêmica, dislipidemia e resistência a insulina ou diabetes(10).

#### E - Patogênese

A patogênese da doença hepática gordurosa não alcoólica ainda não foi completamente elucidada. Uma das teorias aceitas é a que consiste na resistência insulínica como o mecanismo principal da esteatose hepática e até mesmo da esteatohepatite. Outra teoria sugere que uma segunda injúria é necessária para a manifestação da esteatohepatite(22). Segue uma revisão mais detalhada sobre o suposto mecanismo de patogênese dessas e outras teorias.

E.1. Resistência à Insulina – Obesidade e diabetes tipo 2, são condições associadas com a resistência periférica à insulina comumente observadas na NAFLD. A resistência insulínica também é vista na NASH, mesmo em pacientes

não obesos. Mas a despeito da grande associação nem todos os pacientes com NASH possuem resistência insulínica, sugerindo que a NASH deve ter mais de uma causa(23)(24). As bases genéticas da resistência insulínica associada com NASH ainda não estão claras. O que se sabe é que existe associação de certos polimorfismos nos genes que codificam a apolipoproteína C3, IL-6 e a adiponutrina(25–27). A resistência à ação da insulina resulta em importantes mudanças no metabolismo dos lipídios, aumentando a lipólise periférica e a síntese de triglicerídeos, com consecutivo aumento da captação hepática de ácidos graxos. Com isso há um acúmulo de triglicerídeos hepáticos, levando a NAFLD(22).

E.2. Acúmulo de Triglicerídeos – A esteatose hepática é a manifestação do acúmulo excessivo de triglicerídeos hepáticos. Isso pode acontecer devido a importação excessiva de ácidos graxos livres do tecido adiposo ou da deficiência da beta-oxidação desses ácidos graxos. A importação excessiva de ácidos graxos livres pode decorrer de um aumento na oferta de triglicerídeos para o fígado, como ocorre na perda rápida de peso, ou pelo aumento na conversão de carboidratos e proteínas em triglicerídeos(22). Deficiências na síntese ou secreção de VLDL podem ser resultado de abetalipoproteinemia, desnutrição proteica ou deficiência de colina. Essas alterações são mais frequentes em pacientes com NASH do que em esteatose, o que pode ser resultado da oxidação de lipídeos e da injúria oxidativa dos hepatócitos(28).

E.3. Injúria Hepatocelular - Ácidos graxos livres são indutores de algumas lipoxigenases microssomais do citocromo p-450, as quais são capazes de produzir radicais livres hepatotóxicos. A beta-oxidação dos ácidos graxos livres na presença de defeitos pré-existentes na fosforilação oxidativa



mitocondrial pode resultar no aumento da formação de radicais livres, injúria hepatocelular e fibrose (29). A microscopia eletrônica dos hepatócitos dos pacientes com NAFLD demonstrou anormalidades importantes na estrutura mitocondrial em quem tinha NASH, mas não naqueles com esteatose hepática simples(29). Daí vem a hipótese de que a resistência periférica a insulina, sem esses defeitos mitocondriais, desenvolveria apenas esteatose hepática simples(22).

E.4. Antioxidantes – A peroxidação lipídica e os radicais livres podem exaurir as enzimas antioxidantes (Por exemplo: glutathione, vitamina E, betacaroteno e vitamina C), deixando o fígado susceptível a danos oxidativos. Existem evidências indiretas sugerindo o papel dos antioxidantes na prevenção das lesões oxidativas hepáticas. A terapia com vitamina E mostrou diminuição das transaminases em alguns estudos(22).

E.5. Microbiota intestinal – Um aumento no crescimento da microbiota do intestino delgado foi observado com mais frequência nos pacientes com NASH, quando comparados aos controles(30). Isso sugeriu que microbiota intestinal pudesse estar envolvida no estresse oxidativo hepático. Como mecanismo para essa lesão, levantou-se a hipótese de que o aumento da microbiota poderia levar a formação de álcool e acetaldeído endógenos(31). Bem como potencializar a transformação do álcool ingerido em acetaldeído, que é facilmente absorvido pelo sistema porta lesando o fígado. Além desse efeito de lesão pelo acetaldeído, o aumento das bactérias intestinais pode produzir endotoxinas(22)

E.6. Adiponectina – É um hormônio secretado exclusivamente pelo tecido adiposo, o qual produz efeitos benéficos no metabolismo dos lipídeos,

melhorando tanto a remoção dos lipídeos plasmáticos quanto a beta-oxidação de ácidos graxos no músculo, além de ter efeitos anti-inflamatórios no fígado(22). Observou-se que níveis séricos reduzidos desse hormônio estão associados a gravidade das lesões hepáticas em pacientes com NASH(32).

E.7. Outros – Muitas outras teorias foram elencadas, como a teoria do acúmulo de ferro, deficiência de leptina, resistina, apneia do sono, entre outras(22).

## F - História Natural

Dada a grande associação de NAFLD com síndrome metabólica, sua incidência e prevalência crescem em paralelo com o rápido aumento da obesidade mundial (16)(33). A história natural da NAFLD ainda não está completamente desvendada por algumas razões. Talvez as mais importantes sejam os poucos estudos bem definidos com longo tempo de acompanhamento e a perda da característica de esteatose macrovesicular nos estágios mais avançados, levando a “cirrose idiopática”, onde o correto seria cirrose em decorrência de NAFLD (33). Recidiva de esteatose e NASH foi descrita após transplante hepático, sugerindo que a origem da doença não está localizada no fígado(33). De maneira geral, a NAFLD inicia com a esteatose, progredindo para esteatohepatite e podendo chegar a cirrose. Contudo, pacientes com esteatose estão sob um risco baixo de desenvolverem fibrose, enquanto os com esteatohepatite tem um risco muito maior(34). Dessa forma, os pacientes podem ser divididos em duas grandes categorias, com relação ao potencial de progressão: os com NASH e os sem NASH. A injúria hepática induzida pelo NASH é semelhante à causada

por álcool, porém, muito mais lenta e menos severa(16), sendo possível que alguns pacientes com fibrose apresentem regressão da doença(12).

Alguns fatores de risco para progressão da doença foram identificados. Um dos mais importantes é a evidência histológica de inflamação hepática, que aumentou a chance de fibrose em 2,5 vezes quando comparado com pacientes que não a tinham. Além desse fator de risco, foram identificados outros: idade avançada, *diabetes mellitus*, aminotransferases elevadas, IMC maior ou igual a 28 Kg/m<sup>2</sup> e índice de gordura visceral elevado; enquanto o consumo de café está associado a diminuição no risco de progressão para fibrose(12).

A cirrose faz parte da história natural da NAFLD, podendo desenvolver-se de uma simples esteatose que progrediu para esteatohepatite e finalmente para fibrose. Entre os pacientes com cirrose idiopática, aproximadamente 70% deles tem fatores de risco para NAFLD(12). Além disso o câncer primário de fígado é uma das causas mais comuns e letais de câncer. Representa o quinto câncer mais comum mundialmente e a terceira causa de morte por câncer. O carcinoma hepatocelular é responsável pela maioria dessas neoplasias primárias do fígado(35). Estando a cirrose decorrente da NAFLD associada a ele (Fig. 2). Em um relato de 137 pacientes com NASH e fibrose avançada, a incidência cumulativa de HCC foi de 8%(36).

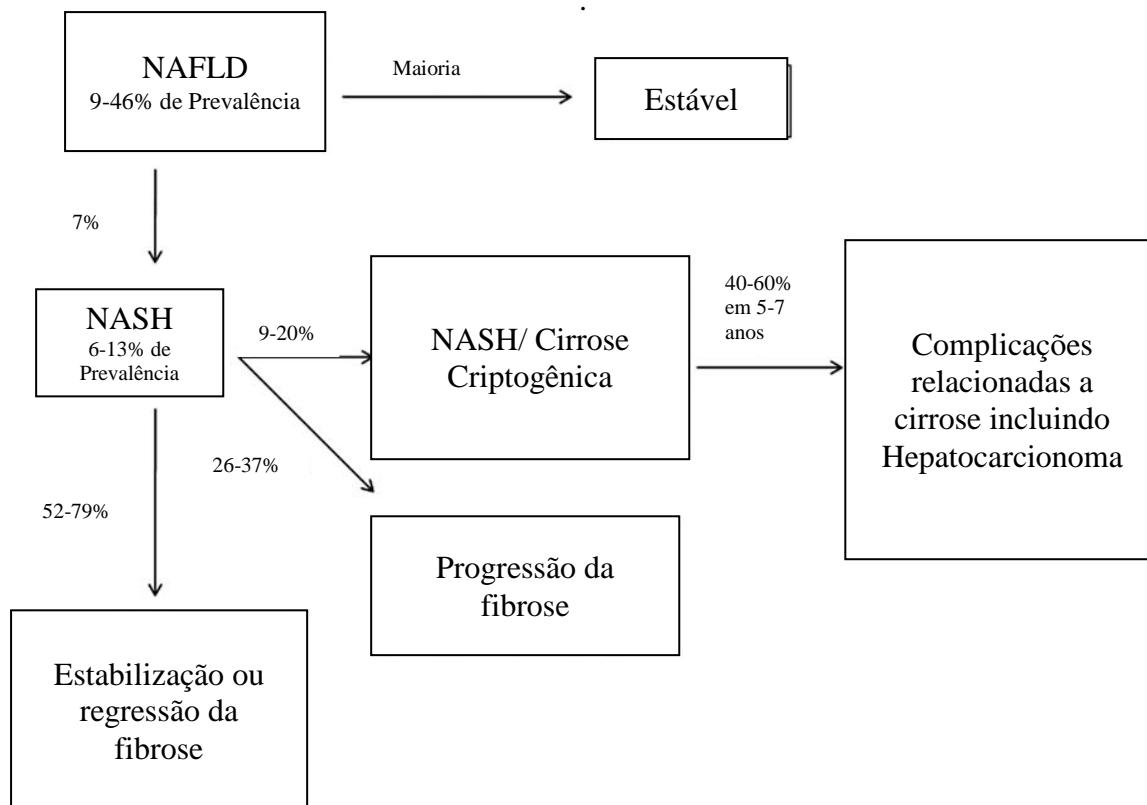


Fig. 2. História natural da NAFLD.(35)

#### G - Características Clínicas

A maioria dos pacientes com NAFLD são assintomáticos, contudo alguns dos que tem NASH podem apresentar fadiga, depressão e desconforto em hipocôndrio direito. A maioria dos pacientes procura atendimento médico devido ao achado de aumento de aminotransferases em testes laboratoriais ou esteatose hepática identificada incidentalmente em exames de imagem(10).

No exame físico, os pacientes com NAFLD podem apresentar hepatomegalia, secundária a infiltração gordurosa hepática, variando de 19 a mais de 80%. O que parece ter uma concordância é que a presença de hepatomegalia está associada ao aumento da gravidade da doença. Os pacientes que desenvolveram cirrose poderão

desenvolver as manifestações clínicas dessa doença: eritema palmar, aranhas vasculares, ascite, entre outros.(10)

Laboratorialmente, eles podem ter elevação leve a moderada na aspartato aminotransferase e na alanino aminotransferase, porém valores normais dessas enzimas não excluem a doença e a quantidade de sua elevação não tem relação com o grau de inflamação ou fibrose. A fosfatase alcalina pode estar duas a três vezes o limite normal. Já a albumina e a bilirrubina estão tipicamente normais, nos pacientes sem cirrose. A concentração de ferritina e a saturação da transferrina podem estar elevadas, sendo que ferritina sérica maior do que uma vez e meia o normal está associado com fibrose hepática avançada(10).

No ultrassom, os pacientes com NAFLD, apresentam aumento da ecogenicidade hepática. Já na tomografia computadorizada há diminuição da atenuação hepática e aumento do sinal de gordura na ressonância magnética.

## H - Diagnóstico

Para o diagnóstico de NAFLD é necessário o que segue(37):

- Demonstração de esteatose hepática por imagem ou biópsia;
- Exclusão de consumo significativo de álcool;
- Exclusão de outras causas de esteatose hepática.

Os achados radiológicos geralmente são suficientes para diagnosticar NAFLD nos pacientes que tiveram outras causas de esteatose hepática excluídas. Já, a biópsia hepática, embora não seja a primeira escolha na maioria dos pacientes, é o único método capaz de identificar o grau de injúria hepática, diferenciando NAFL de NASH, e definir a patologia em exames de imagens não conclusivos.

Testes laboratoriais como aminotransferases e ferritina podem estar alterados na NAFLD, porém não são suficientes para o diagnóstico, haja visto que muitos pacientes com NAFLD têm exames laboratoriais normais. Contudo, a ferritina tem valor na diferenciação da gravidade da doença. É de fundamental importância uma boa anamnese na avaliação de NAFLD, para excluir o uso de álcool, medicações e outras doenças que possam confundir o diagnóstico.

Exames de imagem como os citados anteriormente podem diagnosticar a doença. Entretanto, o ultrassom, devido ao baixo custo e a ausência de radiação parece ser a escolha mais óbvia para um início de investigação. Para considerar o diagnóstico de NAFLD radiologicamente, as condições seguintes devem ser preenchidas(10):

- Imagens consistentes com infiltração gordurosa;
- Outras causas de esteatose hepática devem ter sido excluídas;
- O paciente não pode ter sinais ou sintomas de cirrose;
- O paciente não pode estar sob alto risco para fibrose ou cirrose.

Caso algum desses critérios não tenha sido preenchido, o paciente irá necessitar de biópsia hepática.

Para se ter ideia, uma metaanálise de 49 estudos com 4720 pacientes encontrou uma sensibilidade e especificidade para o ultrassom de 85 e 94%, respectivamente, quando comparado a biópsia(38).

Nos pacientes em que o diagnóstico por imagem foi dúvida, a biópsia hepática se faz necessária. Além disso, por vezes será necessário avaliar o grau de fibrose hepática e isso só pode ser feito por biópsia. Esse tipo de informação pode guiar o tratamento do paciente e motivá-lo a modificar o estilo de vida. Ainda não há consenso em quais pacientes devem ser biopsiados, quando o diagnóstico por imagem foi suficiente, mas parece lógico biopsiar pacientes com alto risco ou diagnóstico de NAFLD, quando esses

forem submetidos a procedimentos cirúrgicos, desde que isso não aumente significativamente o risco de complicações(10).

Os achados histológicos na NAFLD incluem esteatose, inflamação, injúria celular e fibrose. O critério mínimo para um diagnóstico histológico é haver mais de 5% de hepatócitos esteatóticos. O grau de esteatose pode ser descrito como leve ( 5 – 33%), moderado ( 34 – 66%) e severo ( maior do que 66% ). Tipicamente há esteatose macrovesicular, mais dificilmente mista e raramente micorvesicular pura. Inicialmente apresenta-se na zona acinar 3, mas com o desenvolver da doença, a esteatose, pode comprometer todo o acino. Com a progressão da doença para cirrose, a esteatose e a inflamação podem não ser mais identificadas, levando ao diagnóstico de cirrose “criptogênica”(10).

#### I - Diagnóstico Diferencial

Existem várias causas de esteatose hepática que devem ser consideradas na investigação dos pacientes com suspeita de NAFLD. Entre elas encontramos:

- Consumo de álcool;
- Hepatite C;
- Doença de Wilson;
- Lipodistrofia;
- Nutrição parenteral;
- Inanição;
- Abetalipoproteinemia;
- Medicamentos ( amiodarona, metotrexate, tamoxifeno, glicocorticoides, valproato, agentes anti-retrovirais, entre outros);

- Síndrome de Reye;
- Síndrome HELLP;
- Fígado gorduroso aguda da gestação;
- Erros inatos do metabolismo(37).

Um dos sinais que sugerem fígado gorduroso alcoólico ao invés de NAFLD é a razão de AST/ALT maior do que 2(10).

## J - Tratamento

Embora muitos tratamentos tenham sido investigados para a NAFLD, a perda de peso foi a única que apresentou evidências de benefício e segurança para o paciente. Para pacientes com sobrepeso ou obesos, mudanças no estilo de vida devem ser estimuladas, terapias farmacológicas podem ser tentadas para os pacientes que falharam somente com a dieta e exercício físico, como o orlistat(12). E, para aqueles pacientes com indicação, a cirurgia bariátrica é uma opção. A perda de aproximadamente 0,5 a 1 kg por semana é o recomendado para a maioria do pacientes ( aproximadamente 1% do peso corporal ), perdas mais rápidas podem piorar o quadro da doença hepática(12).

Indivíduos com NAFLD estão sob risco aumentado para doenças cardiovasculares. Tratamento e prevenção para esse tipo de moléstia deve ser introduzido precocemente. O uso de estatinas mostrou-se seguro na NAFLD. Os níveis de glicose devem ser mantidos dentro dos limites aceitáveis para portadores de *diabetes mellitus*. Pacientes sem evidência de contaminação por hepatites A e B devem ser vacinados. Há também indicação de vacinas para pessoas com doença crônica, como a anti-pneumococco, por exemplo(12).



O uso abusivo de álcool deve ser evitado, pois pode acelerar o processo de fibrose hepática. Contudo, é possível que uso moderado possa ter efeito benéfico no fígado, bem como no sistema cardiovascular(39). Em geral, terapia medicamentosa para tratamento exclusivo da NAFLD não tem respaldo na literatura. Porém o uso de doses maiores do que 400 UI/dia de vitamina E, em pacientes sem diabetes e com NASH pode diminuir as transaminases, diminuindo o estresse oxidativo, em alguns estudos observacionais(12).

O uso de agentes sensibilizadores da insulina é baseado no papel da resistência insulínica no desenvolvimento da NAFLD. Porém, a metformina não mostrou melhora nos parâmetros histológicos dos pacientes, ao contrário das tiazolidinonas (pioglitazona e rosiglitazona). Contudo, os efeitos colaterais dessas medicações ( ganho de peso, síndrome das pernas inquietas e insuficiência cardíaca) tornam seu uso muito restrito(12).

Outras medicações têm sido testadas no tratamento da NAFLD, porém sem evidência de melhora significativa, como: ácido ursodeoxicólico, probucol (agente redutor de lipídeos), losartan, atorvastatina, vitamina C, ômega-3, entre outros.

## K – Cirurgia Bariátrica

A cirurgia bariátrica é um dos procedimentos cirúrgicos que mais aumenta mundialmente, com mais de 340 mil cirurgias realizadas em 2011(40). O crescimento absoluto dessa cirurgia na Ásia entre 2005 e 2009 foi de 449 %(41).

Seu mecanismo de perda ponderal baseia-se fundamentalmente nos processos de restrição, desabsorção e efeitos neuro-hormonais. Os procedimentos restritivos limitam a ingestão calórica reduzindo a capacidade de reservatório do estômago, levando a uma

perda ponderal mais gradual. Já o mecanismo de desabsorção age diminuindo a efetividade da absorção dos alimentos, diminuindo o comprimento do intestino delgado funcional ou derivando as secreções biliopancreáticas que facilitam a absorção. Esse tipo de procedimento favorece uma perda ponderal maior, sob um risco maior de deficiências de micronutrientes, que tem relação com o comprimento das derivações. Procedimentos combinados, usando restrição e desabsorção estão entre os mais realizados, sendo a gastroplastia com derivação intestinal em Y de Roux (RYGB) um dos mais utilizados atualmente. Esse procedimento combina uma bolsa gástrica que limita a ingestão oral de alimentos, com desvios do intestino delgado, levando a uma desabsorção moderada(42).

O RYGB é caracterizado por uma pequena bolsa gástrica proximal (aproximadamente 30ml), separada do estômago distal e anastomosada em um Y de Roux de intestino delgado com aproximadamente 75-150 cm de comprimento. O intestino delgado é dividido a uma distância de aproximadamente 100cm do ligamento de Treitz. Com essa divisão, o cirurgião cria uma alça biliopancreática proximal, que transporta as secreções do estômago excluído, do fígado e pâncreas. A pequena bolsa gástrica e a anastomose com calibre estreito servem para diminuir a ingestão calórica, enquanto a maior parte da digestão e absorção de nutrientes acontece na alça comum onde o ácido gástrico, pepsina, fator intrínseco, enzimas pancreáticas e a bile são misturadas com a alimentação. A perda do excesso de peso esperada após dois anos da cirurgia é de aproximadamente 70%(42).

O que se sabe da prevalência de NAFLD, como comentado anteriormente, é que ela varia muito entre as populações, mas os estudos têm mostrado um certo consenso em que essa prevalência é muito maior entre os obesos. Como ilustra Jeanne Clark em seu estudo, onde estimou a prevalência de NAFLD entre 3 e 24% na população geral

dos Estados Unidos. E, entre 84 e 96%, na população de pacientes aguardando cirurgia bariátrica(11).

**III**

## **Objetivos**

a) Principal:

Verificar a prevalência de NAFLD na amostra de pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica, no HCPA, no período de novembro de 2010 até dezembro de 2012.

b) Secundário:

Verificar a existência de associação entre a gravidade da NAFLD com o IMC, TGO, TGP, Colesterol Total, Colesterol HDL e Triglicerídeos.

Verificar a prevalência de comorbidades associadas nos pacientes avaliados

# IV

## **Material e método**

Estudo transversal baseado em pesquisa de banco de dados, sendo que todos os pesquisadores assinaram termo de confidencialidade. Foram objeto de estudo 100 pacientes consecutivos, submetidos à biópsia hepática transoperatória durante a cirurgia bariátrica (gastroplastia com derivação intestinal) pela Equipe de Cirurgia Metabólica e Bariátrica do HCPA, desde novembro de 2010 até dezembro de 2012.

Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos que se submeteram a cirurgia bariátrica pelo método de gastroplastia com derivação intestinal, no HCPA. Para serem submetidos ao procedimento bariátrico, os pacientes tiveram que preencher os seguintes critérios: (I) Obesidade Mórbida ( $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ ) ou obesidade severa ( $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ ), com pelo menos uma comorbidade decorrente da obesidade, e resistência ao tratamento clínico; (II) Ausência de contraindicação clínica ou psicológica para a cirurgia bariátrica. Foram excluídos, desse estudo, os pacientes que tiveram passado de abuso de álcool ou drogas hepatotóxicas, identificados em consulta psiquiátrica e os que tiveram qualquer outro tipo de doença hepática registrada em prontuário.

As biópsias foram realizadas pela mesma equipe de Cirurgia do Aparelho Digestivo, por biópsia de agulha, para diminuir viés de aferição devido à fibrose subcapsular. O material de biópsia foi preservado em formol tamponado a 10% e as lâminas posteriormente coradas pela técnica da Hematoxilina e Eosina e do Picrossírius. Esses pacientes tiveram como desfecho o resultado de suas biópsias e foram classificados em não portadores de NAFLD (grupo 1), esteatose (grupo 2), NASH sem fibrose (grupo 3) e NASH com fibrose (grupo 4), conforme avaliação de patologista que utilizou os critérios de Brunt ( anexo 1 )(43) para avaliação da NAFLD.

Foram coletados os dados registrados em prontuário eletrônico das consultas pré-operatórias da equipe multidisciplinar que avaliou os pacientes, sendo que foram

considerados válidos para a coleta os dados de exames laboratoriais com no máximo um ano entre a coleta e a data da cirurgia. Quando mais de um exame foi realizado nesse período, foi considerado o exame mais próximo da data do procedimento.

Foram verificados, em prontuário, resultados pré-operatórios do hemograma, albumina, cálcio, vit B12, ácido úrico, ferritina, colesterol total, HDL, triglicerídeos, glicemia, creatinina, TGO, TGP, GGT e Hb glicada se *diabetes mellitus*. Nas anamneses e exames físicos registrados, foram verificadas a medida de cintura abdominal, etnia, sorologia viral para hepatite, idade, sexo, IMC, comorbidades e história de abuso de substâncias hepatotóxicas, conforme descrito em folha de coleta de dados (anexo 2). Porém, as variáveis com um número maior do que 20% de ausência foram excluídas da análise. Sendo que foram analisadas as seguintes variáveis: colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos, TGO, TGP, idade, sexo, IMC e comorbidades. Os dados de sorologia viral para hepatite e história de abuso de substâncias hepatotóxicas foram utilizados na exclusão de pacientes do estudo.

O presente projeto foi submetido à comissão de Ética em Pesquisa do HCPA, tendo o seguinte cadastro GPPG: 11-0594 e também CONEP: FR - 481380



**V**

# **Análise Estatística**

A análise do objetivo principal que é a prevalência de NAFLD na amostra estudada não necessitou de análise estatística mais profunda, seguindo a fórmula de prevalência: Número de pessoas que tem a doença ou condição clínica / Número de pessoas em risco(44).

Para a análise dos objetivos secundários, os quatro grupos de classificação das biópsias foram testados, com vistas a verificar relevância estatística entre eles e as variáveis descritas em Objetivos Secundários. Para isso foi utilizado o programa SPSS v.17.0, para um  $\alpha = 5\%$  e 80% de poder do estudo, para uma diferença de 10 Kg/m<sup>2</sup> de IMC. Para a análise entre os 4 (quatro) grupos foi utilizada a comparação entre pares. Já para a análise dos demais objetivos secundários foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes.

**VI**

## **Resultados**

Os cem pacientes, que internaram consecutivamente no período de novembro de 2010 até outubro de 2012 para serem submetidos à cirurgia bariátrica, foram incluídos no estudo. Houve exclusão da análise estatística do objetivo principal de 18 pacientes ou por ausência de biópsia hepática (n=16) ou por amostra considerada insuficiente para ser interpretada pelos patologistas (n=2). Sendo analisados os dados de 82 pacientes quanto ao grau de NAFLD, os quais seguem na tabela abaixo:

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes submetidos a biópsia transoperatória

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Perdas	Total
Homens	0	7	4	4	3	18
Mulheres	5	29	15	18	15	82
Total	5	36	19	22	18	100
*Idade(mínimo-máximo)	28,6 (24-36)	40,02 (23-58)	45,68(23-66)	42,22(29-56)	41,5(21-61)	41,28(21-66)
**IMC média±dp	46,19±3,68	50,09±7,49	52,91±11,31	47,98±6,53	45,41±5,67	49,12±8,00
Diabetes	0(0%)	8(22,22%)	4(21,05%)	12(54,54%)	5(27,77%)	29(29%)
HAS	2(40%)	28(77,77%)	13(68,42%)	18(81,81%)	11(61,11%)	72(72%)

\*Idade média em anos

\*\*IMC em Kg/m<sup>2</sup>

Dos 82 pacientes com biópsias com diagnóstico, 5(6,09%) apresentavam fígado normal (grau 1), 36(43,90%) apresentavam esteatose simples (grau 2), 19(23,17%) tinham NASH sem fibrose(grau 3) e 22(26,82%) já apresentavam fibrose (grau 4). Conforme gráfico abaixo (Gráfico 1):

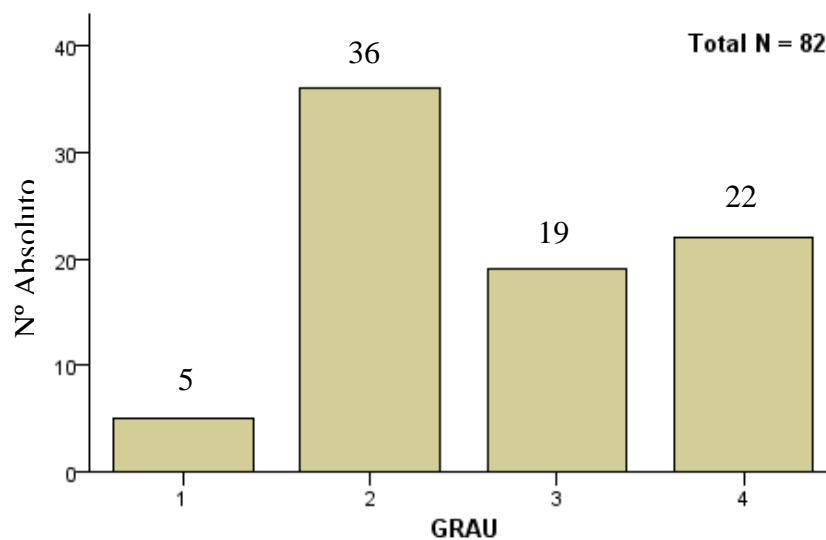


Gráfico 1. Prevalência de NAFLD nos pacientes obesos mórbidos submetidos a cirurgia bariátrica entre novembro de 2010 e outubro de 2012.

Do total dos 100 pacientes, todos foram avaliados quanto ao IMC. Esse teve uma média de 49 Kg/m<sup>2</sup> com um desvio padrão de 8 Kg/m<sup>2</sup>, sendo que o menor IMC encontrado foi de 35 Kg/m<sup>2</sup> e o maior de 90 Kg/m<sup>2</sup> (Gráfico 2). Já os dados referentes à TGO, tiveram 8 casos ausentes de informação no prontuário, perfazendo um total de 92 casos. Desses a média foi de 27, com um desvio padrão de 12, sendo o menor valor encontrado 13 e o maior 75 (Gráfico 3). Quanto a TGP, também houve 8 casos omissos no prontuário, com um total de 92 casos válidos. Sendo que a média dessa transaminase na amostra foi de 26 com um desvio padrão de 12, o menor valor encontrado foi 9 e o maior 79(Gráfico 4). A distribuição da frequência desses dados segue nos gráficos abaixo:

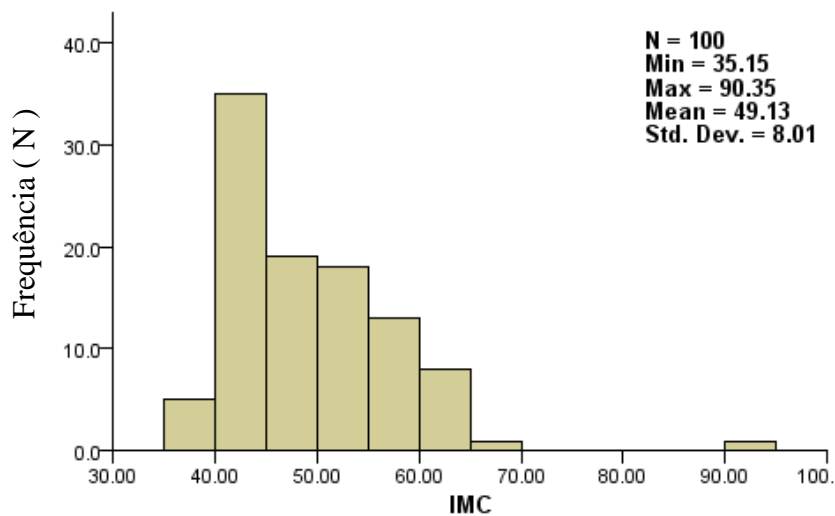


Gráfico 2. Frequência do IMC encontrado na amostra estudada

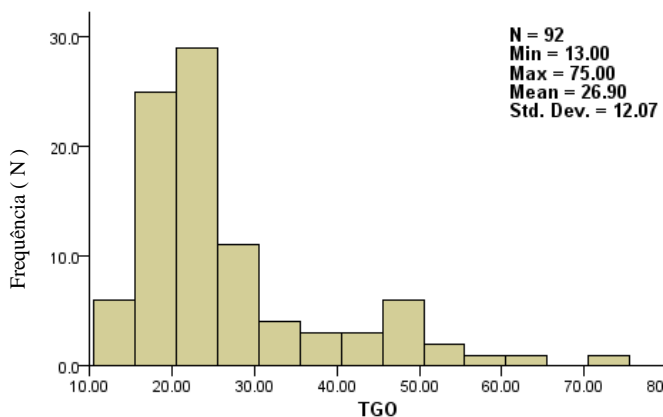


Gráfico 3. Frequência de TGO na amostra estudada

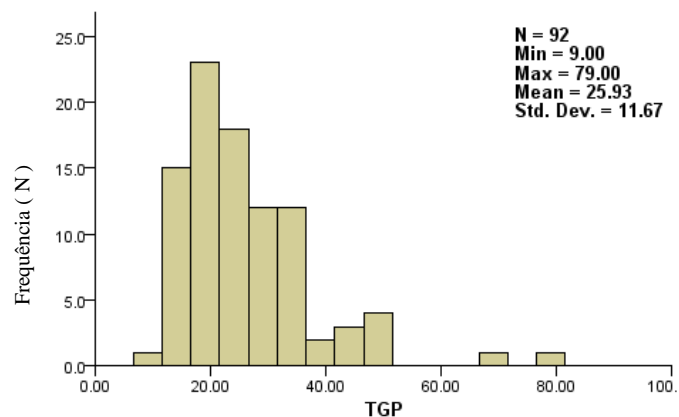


Gráfico 4. Frequência de TGP na amostra estudada

Com relação aos níveis de colesterol total dos 100 pacientes avaliados, foram encontrados dados de 93 deles, com média de 188 e desvio padrão de 35. O menor valor encontrado foi de 90 e o maior de 323(Gráfico 5). Já os dados de 93 pacientes relativos ao colesterol HDL foram encontrados, com média de 44 e desvio padrão de 9. O menor valor encontrado foi 28 e o maior 76 (Gráfico 6).

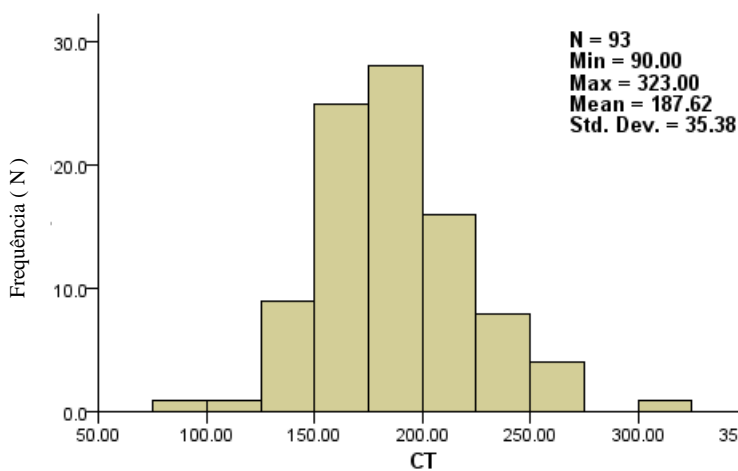


Gráfico 5. Frequência de Colesterol Total sérico na amostra

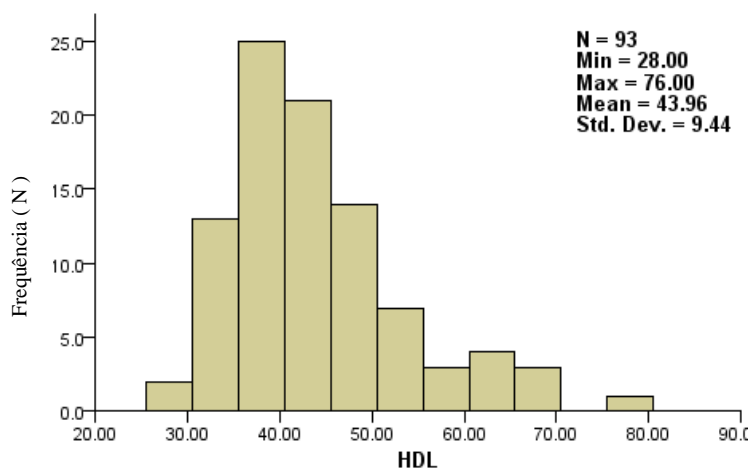


Gráfico 6. Frequência de Colesterol HDL sérico na amostra

Com relação aos triglicerídeos séricos dos pacientes, houve uma ausência de dados de 7 casos, dos cem incluídos no estudo. A média foi de 168, com um desvio padrão de 105. O valor mínimo encontrado foi de 48 e o máximo de 926, como mostra o gráfico abaixo (Gráfico 7). Porém, se excluirmos da análise o valor isolado de 926, teremos uma média de 160, com desvio padrão de 69. Permanecendo o menor valor encontrado o 48, mas o maior passando para 370.

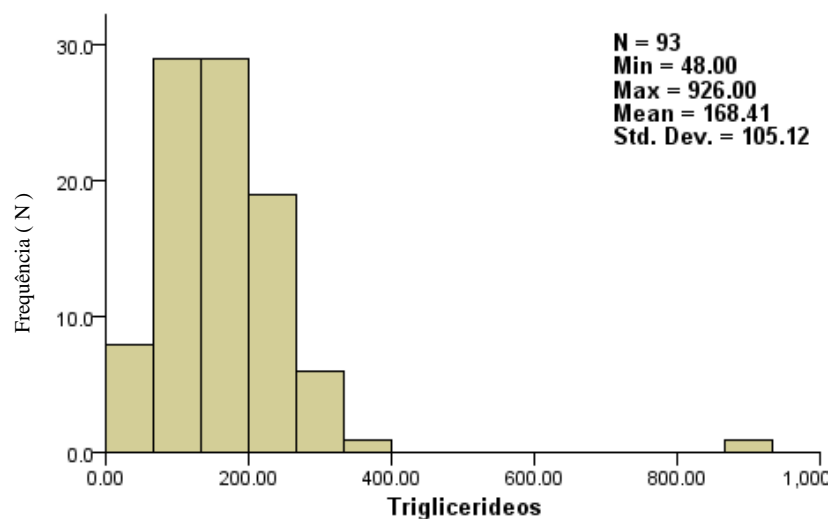


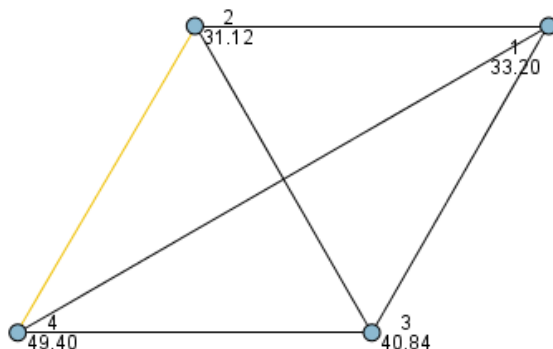
Gráfico 7. Frequência de Triglicerídeo sérico na amostra

Não se evidenciou diferença estatística entre os diferentes graus de NAFLD, quando se analisou o IMC, a exceção dos graus 2 e 4 quando comparados entre si.



Sendo que o grau 2 apresentou uma média de 31Kg/m<sup>2</sup> de IMC, contra 49 Kg/m<sup>2</sup> no grau 4, com diferença estatística significativa, com P = 0,022 (Gráfico 8).

Comparações entre pares de Grau



Amostra	Teste	Erro Padrão	Teste Padrão	Sig.	Sig. Ajustada
2-1	2.075	10.619	.195	.845	1.000
2-3	-9.717	6.395	-1.519	.129	.772
2-4	-18.275	6.294	-2.903	.004	.022
1-3	-7.642	11.099	-.689	.491	1.000
1-4	-16.200	11.041	-1.467	.142	.854
3-4	-8.558	7.074	-1.210	.226	1.000

Cada linha testa a hipótese nula de que a distribuição da amostra 1 e 2 são as mesmas. Significâncias assintóticas são mostradas. O nível de significância é 0,05.

Gráfico 8. Comparações entre pares de Graus em relação ao IMC

Ao testar se a distribuição das variáveis do objetivo secundário entre as diferentes categorias de Grau, não se identificou diferença estatística quanto ao IMC, TGO, TGP, Colesterol Total e Colesterol HDL. Porém a distribuição dos triglicerídeos

séricos foi estatisticamente diferente entre as categorias de Graus analisadas, com  $P=0,030$  (Tabela 2).

Tabela 2. Resumo do teste de hipóteses

Hipótese Nula	Teste	Sig.	Decisão
<b>1</b> A distribuição do IMC é a mesma entre as categorias de Grau	Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes	0,482	Permanece a hipótese nula
<b>2</b> A distribuição do TGO é a mesma entre as categorias de Grau	Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes	0,281	Permanece a hipótese nula
<b>3</b> A distribuição do TGP é a mesma entre as categorias de Grau	Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes	0,196	Permanece a hipótese nula
<b>4</b> A distribuição do Colesterol Total é a mesma entre as categorias de Grau	Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes	0,686	Permanece a hipótese nula
<b>5</b> A distribuição do HDL é a mesma entre as categorias de Grau	Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes	0,723	Permanece a hipótese nula
<b>6</b> A distribuição dos Triglicérides é a mesma entre as categorias de Grau	Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes	0,030	Rejeita a hipótese nula

O nível de significância é 0,05

Quanto às comorbidades, foram identificadas as seguintes nos 100 pacientes avaliados: NAFLD (n=77), HAS (n=72), *diabetes mellitus* (n=29), SAHOS (Síndrome da Apneia Hipopneia do Sono) (n=14), doenças articulares (n=12), asma (n=10), doença do refluxo gastroesofágico (n=5) e hipotireoidismo compensado (n=3). As demais comorbidades citadas foram identificadas uma única vez: hiperuricemia,

deficiência de fator VII, *miastenia gravis*, cardiopatia isquêmica, melanoma, *pseudo tumor cerebri*, trombose venosa profunda, insuficiência renal crônica, acidente vascular isquêmico e insuficiência venosa grau IV.

# VII

## Discussão

Os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no HCPA, apresentam uma prevalência bastante elevada de doença hepática gordurosa não alcoólica, chegando a 93,90% no total. Valor muito superior ao encontrado na população geral em estudos asiáticos, que demonstram valores entre 5 e 30%(17). E também superiores aos encontrados na população dos Estados Unidos, cuja prevalência foi de 46%(18). Ao considerarmos a população de pacientes aguardando cirurgia bariátrica, Jeanne Clark *et al.* estimou a prevalência de NAFLD entre 84 e 96% em 2006(11), dados semelhantes aos encontrados em nossa amostra.

Ao levarmos em consideração os pacientes com NASH, esses foram responsáveis por 50% do total, sendo que em 26,82% foi identificado fibrose. Prevalência superior a encontrada em estudo realizado na cidade de Kansas (EUA) por Helling *et al.*, que identificou NASH em 41% dos pacientes que realizaram cirurgia bariátrica(5). Ao compararmos com dados nacionais, em estudo realizado em São Paulo por Teixeira *et al.*, verificamos que nossos pacientes tiveram uma prevalência de NAFLD menor ( 93,90% X 99,9%), mas a presença de NASH foi praticamente o dobro (26,82% X 13,7%)(6).

Outro dado a ser ressaltado foi a assustadora prevalência de pacientes que já apresentavam fibrose em suas biópsias no momento da cirurgia, acometendo aproximadamente 1 em cada 4 pacientes (26,82%). Nesses pacientes observou-se uma porcentagem maior de comorbidades como HAS e *diabetes mellitus* quando comparados aos demais graus. Identificou-se uma porcentagem de 81,81% de HAS e 54,54% de *diabetes mellitus*, comparados a 77,77% de HAS e 22,22% de *diabetes mellitus* no Grau 2 (esteatose). Isso sugere que as lesões fibróticas hepáticas podem ter associação com essas comorbidades. Porém, como se trata de um estudo transversal não há como saber o que é causa ou consequência, devendo-se realizar estudos de

seguimento para responder a esse questionamento. Além disso, o IMC geral médio da amostra foi de 49 Kg/m<sup>2</sup>, tendo inclusive um paciente com estorrecedor IMC de 90 Kg/m<sup>2</sup>. Esses dados demonstram a fragilidade do nosso sistema de saúde quando se trata de prevenção, pois está havendo uma espera muito longa dos pacientes até que possam ser operados.

Com relação à análise dos objetivos secundários, identificou-se que os triglicérides séricos diferiram com significância estatística entre os diferentes graus de NAFLD (P=0,030). Contudo, o desvio padrão foi muito elevado, o que deve nos alertar quanto a real significância clínica desse dado. Já as demais variáveis secundárias analisadas não apresentaram diferença estatística significativa.

Vale a pena ressaltar que não houve relato de complicações relacionadas à biópsia hepática. Sendo que na literatura esse tipo de procedimento, quando realizado por punção guiada por ultrassom apresenta aproximadamente 0,5% de complicações. Acredita-se que em nossa amostra não houve essa porcentagem, pois a biópsia embora tenha sido realizada por agulha, foi feita a céu aberto, identificando-se qualquer sangramento que pudesse vir a trazer prejuízo futuro ao paciente e realizando a hemostasia adequada antes que isso viesse a acontecer.

A NAFLD foi muito mais frequente que qualquer outra comorbidade elencada, seguida pela hipertensão arterial sistêmica. Porém, essa está presente em aproximadamente apenas 74% dos pacientes. Outras comorbidades que devem ser lembradas por sua prevalência são *diabetes mellitus* (29%), doenças articulares (12%) e SAHOS (14%).

Esse estudo ressaltou a necessidade de uma revisão na política de saúde pública em nosso estado, com a finalidade de proporcionar tratamento adequado em tempo hábil a uma parcela maior da população. Trouxe à tona a NAFLD como a comorbidade mais

frequente nos obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica no HCPA no período em análise. Bem como tem por interesse estimular a criação de novos projetos de pesquisa que visem ampliar a análise de nossa população de obesos mórbidos local; deixou em aberto, para pesquisa futura, como os nossos pacientes irão se comportar após a perda de peso em relação à NAFLD; e, espera ter contribuído para ampliar o conhecimento sobre essa doença.

# VIII

## Conclusão



A prevalência de NAFLD na amostra de obesos mórbidos submetidos a cirurgia bariátrica no HCPA, entre novembro de 2010 e dezembro de 2012, foi de 93,90%.

Não houve diferença estatística entre os diferentes Graus de NAFLD e o IMC, TGO, TGP, Colesterol Total e Colesterol HDL.

Houve diferença estatística entre os diferentes Graus de NAFLD e os Triglicerídeos ( $P=0,030$ ).

A comorbidade mais prevalente nos pacientes em estudo foi a NAFLD, seguida pela HAS (72%).

**IX**

## **Referências da revisão**

1. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* [Internet]. AGA Institute American Gastroenterological Association; 2009 Aug [cited 2014 Jan 26];137(2):532–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.052>
2. Chitturi S. Treatment options for nonalcoholic Fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2014 Mar 6];1(3):173–89. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3002502&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Shalhub S, Parsee A, Gallagher SF, Haines KL, Willkomm C, Brantley SG, et al. The Importance of Routine Liver Biopsy in Diagnosing Nonalcoholic Steatohepatitis in Bariatric Patients. *Obes Surg*. 2004;14:54–9.
4. Lassailly G, Caiazzo R, Hollebecque A, Buob D, Leteurtre E, Arnalsteen L, et al. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2014 Mar 6];23(6):499–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499110>
5. Helling TS, Helzberg JH, Nachnani JS, Gurram K. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in patients undergoing bariatric surgery: when is liver biopsy indicated? *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2008 [cited 2014 Mar 6];4(5):612–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226970>
6. Teixeira ARF, Bellodi-Privato M, Carvalheira JB, Pilla VF, Pareja JC, D’Albuquerque LAC. The incapacity of the surgeon to identify NASH in bariatric surgery makes biopsy mandatory. *Obes Surg* [Internet]. 2009 Dec [cited 2014 Mar 6];19(12):1678–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19789933>
7. Kowdley K V. Introduction. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(March):S1.
8. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver ( AISF ) Expert Committee. *Dig Liver Dis* [Internet]. Editrice Gastroenterologica Italiana; 2010;42(4):272–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2010.01.021>
9. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Mar 6];18(3):184–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296492>
10. Sheth SG, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults [Internet]. *UpToDate*. 2013 [cited 2013

- Dec 25]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults>
11. Clark JM. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(March):5–10.
  12. Sheth SG, Chopra S. Natural history and management of nonalcoholic fatty liver disease in adults [Internet]. UpToDate. 2013 [cited 2013 Dec 25]. Available from: <http://uptodate.com/contents/natural-history-and-management-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults>
  13. Ludwig J, Viggiano T, McGill D, Oh B. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55:434.
  14. Berenstein CK. Doença hepática gordurosa não alcoólica: avaliação histopatológica em biópsias por agulha e concordância interobservador. Universidade Federal de Minas Gerais; 2007. p. 97.
  15. Younossi Z, Stepanova M, Afendy M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:524.
  16. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Mar 6];34(3):274–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623852>
  17. Amarapurkar D, Hashimoto E, Lesmana L. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:788.
  18. Williams C, Stengel J, Asike M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140:124.
  19. Falck-Ytter Y, Younossi Z, Marchesini G, McCullough A. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis*. 2001;21:17.
  20. Browning J, Szczepaniak L, Dobbins R. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387.
  21. Weston S, Leyden W, Murphy R. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology*. 2005;41:372.

22. Tendler DA. Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [Internet]. UpToDate. 2013 [cited 2013 Dec 25]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease>
23. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005;143:722.
24. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell G. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology.* 2002;35:373.
25. Petersen K, Dufour S, Hariri A. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1082.
26. Carulli L, Canedi I, Rondinella S. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6-174G/C polymorphism is associated with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis.* 2009;41:823.
27. Rotman Y, Koh C, Zmuda J. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;52:894.
28. Fujita K, Nozaki Y, Wada K. Dysfunctional very-low-density lipoprotein synthesis and release is a key factor in nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. *Hepatology.* 2009;50:772.
29. Sanyal A, Campbell-Sargent C, Mirshahi F. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001;120:1183.
30. Miele L, Valenza V, La Torre G. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;49:1877.
31. Cope K, Risby T, Diehl A. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology.* 2000;119:1340.
32. Musso G, Gambino R, Durazzo M. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology.* 2005;42:1175.
33. Liou I, Kris V. Natural History of Nonalcoholic Steatohepatitis. 2006;40(March):11–6.
34. Torres D, Williams C, Harrison S. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:837.

35. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* [Internet]. 2010 May [cited 2014 Mar 6];51(5):1820–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20432259>
36. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19:89. *J Gastroenterol*. 2009;44(19):89.
37. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142:1592.
38. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54:1082.
39. Dunn W, Sanyal A, Brunt E. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol*. 2012;57:384.
40. Buchwald H, Oien D. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg*. 2013;23:427.
41. Lomanto D, Lee W, Goel R. Bariatric surgery in Asia in the last 5 years (2005-2009). *Obes Surg*. 2012;22:502.
42. Andrews RA, Lim RB. Bariatric surgical operations for the management of severe obesity: Descriptions [Internet]. UpToDate. 2013 [cited 2013 Dec 25]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/bariatric-surgical-operations-for-the-management-of-severe-obesity-descriptions>
43. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1999 Sep [cited 2014 Mar 6];94(9):2467–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10484010>
44. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 3<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.

**X**

**Anexos**

## Anexo 1

### Sistema de graduação necroinfalmatória para lesões histológicas em esteato-hepatite não alcoólica

Severidade	Descrição
Leve, grau 1	Esteatose ( predominantemente macrovesicular ) envolvendo menos de 33% da biópsia; balonização ocasional em hepatócitos da zona 3; raros e dispersos leucócitos polimorfonucleares intra-acinares com/sem linfócitos intra-acinares; sem ou leve inflamação crônica portal
Moderado, grau 2	Esteatose de qualquer grau, usualmente macro e micro vesicular; moderada balonização hepatocitária em zona 3; leucócitos polimorfonucleares intra-acinares, associados com fibrose pericelular em zona 3; inflamação crônica intra-acinar e portal, leve a moderada
Severo, grau 3	Esteatose panacinar mista acima de 66%; balonização hepatocitária marcada em zona 3; infiltrado leucocitário e linfocitário em zona 3 associados com hepatócitos balonizados com ou sem inflamação crônica leve; infiltrado portal leve a moderado



Anexo 2

Data Cirurgia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_ - \_\_\_ Coletor: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_, \_\_\_ kg Altura: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ m Cintura Abdominal: \_\_\_\_\_ cm

Cor: ( )Branco ( )Negro ( )Pardo ( )Amarelo Sexo: ( )M ( )F

Data Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data Óbito: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Reintervenção: ( )Não ( )Sim Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Motivo: \_\_\_\_\_

Albumina: \_\_\_\_\_ Cálcio total: \_\_\_\_\_ Cálcio iônico: \_\_\_\_\_ Vit. B12: \_\_\_\_\_

Ác. Úrico: \_\_\_\_\_ Ferritina: \_\_\_\_\_ Creatinina: \_\_\_\_\_ Uréia: \_\_\_\_\_

Colest. total: \_\_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_\_ Triglicer.: \_\_\_\_\_ Na: \_\_\_\_\_ K: \_\_\_\_\_

TGO: \_\_\_\_\_ TGP: \_\_\_\_\_ GGT: \_\_\_\_\_ BT: \_\_\_\_\_ BD: \_\_\_\_\_

Anti-HCV: \_\_\_\_\_ HbsAg: \_\_\_\_\_ Anti-Hbc total \_\_\_\_\_

Glicemia de jejum: \_\_\_\_\_ Hb glicada: \_\_\_\_\_

Hb: \_\_\_\_\_ VCM: \_\_\_\_\_ HCM: \_\_\_\_\_ RDW: \_\_\_\_\_ Leuc: \_\_\_\_\_ Bastos: \_\_\_\_\_ Eosinófilos: \_\_\_\_\_

Abuso de substâncias: ( )sim ( ) não Comorbidades: \_\_\_\_\_

Biópsia: \_\_\_\_\_

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (NAFLD) NA POPULAÇÃO DE  
PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE

---

Convidamos o Sr.(a) \_\_\_\_\_, abaixo assinado, a participar desse projeto de pesquisa, autorizando o Dr. Manoel Roberto Maciel Trindade e membros de sua equipe cadastrados no projeto, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a terem acesso a seus dados de prontuário, nº \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_. Tal projeto visa conseguir dados que possam ajudar a compreender melhor as causas da NASH e a gravidade dessa doença em pacientes obesos mórbidos. Participar dessa pesquisa não irá alterar o tratamento proposto por sua equipe assistente, não acarretando riscos a sua saúde. Caso haja dúvidas futuras, estas podem ser esclarecidas agendando horário de reunião pelo telefone 3359-8232 (Serviço de Cirurgia Digestiva) ou pelo telefone 3359-8304 para esclarecimentos e dúvidas sobre questões éticas.

Em caso de divulgação dos dados da pesquisa, garantimos que seu nome será preservado e as informações serão usadas somente para fins científicos. Deixamos claro, também, que o participante não será pago caso aceite participar dessa pesquisa.

Caso não queira participar da pesquisa, por qualquer motivo, não terá nenhum prejuízo ou mudanças na conduta de sua equipe assistente.

### CONCLUSÃO:

Diante do exposto, declaro estar de pleno acordo com o que consta neste documento. Certifico que este formulário me foi explicado, que o li ou que o mesmo foi lido para mim e que entendi o seu conteúdo. Declaro, também, que este foi elaborado em duas vias, ficando uma comigo e outra com o pesquisador.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do participante (letra de forma): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Nome do pesquisador (letra de forma): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura

**XI**

**Artigo em Português**

## **Doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

Caraffa DM, Diemen VV, Trindade MRM, Trindade EN, Zanotelli ML

### **Resumo:**

**Introdução:** A doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) é um dos principais problemas de saúde pública mundial, devido a sua alta prevalência e suas complicações. A prevalência de NAFLD nos obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) não era conhecida. **Objetivo:** verificar a prevalência de NAFLD na amostra de pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica, no HCPA e a existência de associação entre a gravidade da NAFLD com o IMC, TGO, TGP, Colesterol Total, Colesterol HDL e Triglicerídeos. **Delineamento:** Estudo transversal baseado em pesquisa de banco de dados. Foram objeto de estudo 100 pacientes consecutivos, maiores de 18 anos, submetidos à biópsia hepática transoperatória durante a cirurgia bariátrica pelo Sistema Único de Saúde (SUS), no HCPA, desde novembro de 2010 até dezembro de 2012. Foram excluídos os pacientes que tiveram passado de abuso de álcool ou drogas hepatotóxicas e os que tiveram qualquer outro tipo de doença hepática registrada em prontuário. Esses pacientes tiveram como desfecho o resultado de suas biópsias e foram classificados em não portadores de NAFLD, esteatose, NASH sem fibrose e NASH com fibrose, conforme os critérios de Brunt(1). **Resultados:** A prevalência de NAFLD foi de 93,90%, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os graus de NAFLD e as variáveis em estudo, com exceção dos triglicerídeos séricos que apresentou  $P=0,030$ . Fibrose foi encontrada em 26,82%. O IMC geral médio da amostra foi de  $49\text{Kg/m}^2$ . **Conclusão:** NAFLD foi a comorbidade mais prevalente na amostra estudada.

### **Palavras-chave:**

Esteatose, NAFLD, Biópsia, Obesidade, Prevalência

## 1. Introdução

A doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease) é um dos principais problemas de saúde pública mundial, devido a sua alta prevalência e suas complicações. É uma causa comum de doença hepática crônica e sua prevalência mundial continua aumentando com o crescimento da epidemia de obesidade (2). Há estimativas de que 1/3 da população dos Estados Unidos tenha NAFLD (3). Essa doença é definida por acúmulo patológico de gordura dentro do fígado, sendo histologicamente caracterizada por esteatose predominantemente macrovesicular (>5% de deposição gordurosa intra-citoplasmática), consumo de etanol em quantidades menores do que as necessárias para produzir injúrias hepáticas (considerado genericamente < 20 g de álcool/dia para mulheres e <30g para homens), bem como a ausência de marcadores virais positivos para hepatites ou exposição a toxinas(3),(4),(5). Sua patogênese é multifatorial, sendo que o estresse oxidativo tem um papel crucial na manutenção da inflamação e progressão para fibrose (6). Há um aumento nas evidências demonstrando uma complexa interação entre fatores genéticos ambientais que predispõe a evolução da NAFLD (7). Seu espectro compreende desde a esteatose leve até a esteato-hepatite não alcoólica (NASH= Non-alcoholic Steatohepatitis), a qual pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (8),(2). Sendo que a NASH pode tornar-se a principal causa de doença hepática crônica nas próximas décadas(2). Devido a possibilidade de um curso progressivo nessa doença, um prognóstico benigno não deve ser assumido (5).

Alguns aspectos da NAFLD têm sido consistentemente observados, tais como ocorrer em todas as faixas etárias, ambos os sexos e estarem relacionados com o IMC (3) e outros ainda estão em estudo como a exposição a poluentes orgânicos persistentes (9). A população de obesos mórbidos dos Estados Unidos chega a dados assustadores de NAFLD em até 95% dos pacientes, sendo que destes 20-30% tem NASH e 3% cirrose

(8). Dos pacientes com NASH, até 15% podem evoluir para cirrose hepática (10). Consoante a isso, NASH tem sido associada com aumento na mortalidade por causas cardiovasculares, hepáticas e cancerígenas (3). Mesmo a esteatose hepática, que por muitos é considerada uma alteração hepática relativamente benigna, segundo estudos da Cleveland Clinic, tem se mostrado uma alteração capaz de levar a cirrose em 4% dos pacientes (8). Pelo exposto anteriormente, acredita-se que boa parte dos pacientes diagnosticados com “cirrose criptogênica”, podem ter na verdade estágios avançados de NAFLD(11). Isso corrobora a celebre proposição de Hans Popper nos anos 60: “A transformação gordurosa hepática prolongada, tanto experimental como clínica, comumente leva a cirrose por alterações fibróticas” (8). NAFLD está relacionada a obesidade e a resistência insulínica. Um dos tratamentos para essa enfermidade nos pacientes com obesidade mórbida é a cirurgia bariátrica.(12)

Pelo exposto, a importância de tentar identificar NAFLD para tratamento precoce é imperiosa. O aumento da relevância clínica do NAFLD nos últimos anos levou ao uso de testes clínicos e bioquímicos, na tentativa de diferenciar esteatose, NASH, fibrose e cirrose, mas os resultados têm se mostrados desanimadores. Mesmo o uso de exames de imagem como ultrassom, tomografia e ressonância magnética tem se mostrado limitados para identificar os diferentes estágios da NAFLD (8). Sendo que o exame histológico hepático produz a mais acurada informação para o diagnóstico dessa moléstia (8). A biópsia por agulhamento é um método capaz de produzir material necessário para a análise histológica, bem como a biópsia incisional do fígado durante procedimento cirúrgico. Nesses termos, segundo estudo da UNICAMP com 51 pacientes (4), a biópsia hepática deveria ser realizada rotineiramente em pacientes obesos devido à incapacidade dos cirurgiões em diferenciar os estágios da NAFLD(13).

Sendo que em muitos centros norte-americanos e em alguns brasileiros essas biópsias já se tornaram rotina nas últimas décadas (2),(10),(14),(15).

Como citado anteriormente, a NAFLD vem ganhando cada vez mais destaque em âmbito mundial e tem grande associação com a obesidade mórbida. Vários estudos internacionais já estão mostrando as características de suas populações com relação a essa moléstia. Porém, em âmbito nacional, ainda há muito a ser estudado a respeito desse assunto. Com o intuito de preencher um pouco dessa lacuna, desvendando as características da nossa população de obesos mórbidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, esse estudo foi criado.

## 2. Material e método

Estudo transversal baseado em pesquisa de banco de dados, sendo que todos os pesquisadores assinaram termo de confidencialidade. O objetivo principal foi verificar a prevalência de NAFLD na população de pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica, no HCPA, no período de novembro de 2010 até dezembro de 2012. Sendo o objetivo secundário verificar a prevalência de comorbidade e a existência de associação entre a gravidade da NAFLD com o IMC, TGO,TGP, Colesterol Total, Colesterol HDL e Triglicerídeos.

Foram objeto de estudo 100 pacientes consecutivos, submetidos à biópsia hepática transoperatória, durante a gastroplastia com derivação intestinal Y de Roux, pelo SUS, no HCPA, desde novembro de 2010 até dezembro de 2012.

Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos que se submeteram a cirurgia bariátrica pelo método de gastroplastia com derivação intestinal, no HCPA, e aceitaram participar da pesquisa assinando termo de consentimento livre e esclarecido. Para serem submetidos ao procedimento bariátrico, os pacientes tiveram que preencher

os seguintes critérios: (I) Obesidade Mórbida (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) ou obesidade severa (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>), com pelo menos uma comorbidade decorrente da obesidade, e resistência ao tratamento clínico; (II) Ausência de contraindicação clínica ou psicológica para a cirurgia bariátrica. Foram excluídos, desse estudo, os pacientes que tiveram passado de abuso de álcool ou drogas hepatotóxicas, identificados em consulta psiquiátrica e os que tiveram qualquer outro tipo de doença hepática registrada em prontuário.

As biópsias foram realizadas pela mesma equipe de Cirurgia do Aparelho Digestivo, por agulhamento para diminuir viés de aferição devido à fibrose subcapsular. O material de biópsia foi preservado em formol tamponado a 10% e as lâminas posteriormente coradas pela técnica da Hematoxilina e Eosina e do Picrosúrio. Esses pacientes tiveram como desfecho o resultado de suas biópsias e foram classificados em não portadores de NAFLD (grupo 1), esteatose (grupo 2), NASH sem fibrose (grupo 3) e NASH com fibrose (grupo 4), conforme avaliação de patologista que utilizou os critérios de Brunt (anexo 1)(1) para avaliação da NAFLD.

Foram coletados os dados registrados em prontuário eletrônico das consultas pré-operatórias da equipe multidisciplinar que avaliou os pacientes, sendo que foram considerados válidos para a coleta os dados de exames laboratoriais com no máximo um ano entre a coleta e a data da cirurgia. Quando mais de um exame foi realizado nesse período, foi considerado o exame mais próximo a data do procedimento.

Foram verificados, em prontuário, resultados pré-operatórios do hemograma, albumina, cálcio, vit. B12, ácido úrico, ferritina, colesterol total, HDL, triglicerídeos, glicemia, creatinina, TGO, TGP, GGT, Hb glicada se *diabetes mellitus*, medida de cintura abdominal, etnia, sorologia viral para hepatite, idade, sexo, IMC e história de abuso de substâncias hepatotóxicas, conforme descrito em folha de coleta de dados



(anexo 2). Porém, as variáveis com um número maior do que 20% de ausência foram excluídas da análise. Sendo que foram analisadas as seguintes variáveis: colesterol total, colesterol HDL, triglicérides, TGO, TGP, idade, sexo e IMC. Os dados de sorologia viral para hepatite e história de abuso de substâncias hepatotóxicas foram utilizados na exclusão de pacientes do estudo.

O presente projeto foi submetido a comissão de Ética em Pesquisa do HCPA, tendo o seguinte cadastro GPPG: 11-0594 e também CONEP: FR - 481380

### 3. Análise Estatística

A análise do objetivo principal que é a prevalência de NAFLD na amostra estudada não necessitou de análise estatística mais profunda, seguindo a fórmula de prevalência: Número de pessoas que tem a doença ou condição clínica / Número de pessoas em risco(16).

Para a análise dos objetivos secundários, os quatro grupos de classificação das biópsias foram testados, com vistas a verificar relevância estatística entre eles e as variáveis descritas em Objetivos Secundários. Para isso foi utilizado o programa SPSS v.17.0, para um  $\alpha = 5\%$  e 80% de poder do estudo, para uma diferença de 10 Kg/m<sup>2</sup> de IMC. Para a análise entre os 4 grupos foi utilizada a comparação entre pares. Já para a análise dos demais objetivos secundários foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes.

### 4. Resultados

Os cem pacientes, que internaram consecutivamente no período de novembro de 2010 até outubro de 2012 para serem submetidos a cirurgia bariátrica, foram incluídos no estudo. Houve exclusão da análise estatística do objetivo principal de 18 pacientes ou por ausência de biópsia hepática (n=16) ou por amostra considerada insuficiente para ser interpretada pelos patologistas (n=2). Sendo analisados os dados de 82 pacientes quanto ao grau de NAFLD, os quais seguem na tabela abaixo:

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes submetidos a biópsia transoperatória

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Perdas	Total
Homens	0	7	4	4	3	18
Mulheres	5	29	15	18	15	82
Total	5	36	19	22	18	100
*Idade(mínimo-máximo)	28,6 (24-36)	40,02 (23-58)	45,68(23-66)	42,22(29-56)	41,5(21-61)	41,28(21-66)
**IMC média±dp	46,19±3,68	50,09±7,49	52,91±11,31	47,98±6,53	45,41±5,67	49,12±8,00
Diabetes	0(0%)	8(22,22%)	4(21,05%)	12(54,54%)	5(27,77%)	29(29%)
HAS	2(40%)	28(77,77%)	13(68,42%)	18(81,81%)	11(61,11%)	72(72%)

\*Idade média em anos

\*\*IMC em Kg/m<sup>2</sup>

Dos 82 pacientes com biópsias com diagnóstico, 5(6,09%) apresentavam fígado normal (grau 1), 36(43,90%) apresentavam esteatose simples (grau 2), 19(23,17%) tinham NASH sem fibrose(grau 3) e 22(26,82%) já apresentavam fibrose (grau 4). Conforme gráfico abaixo (Gráfico 1):

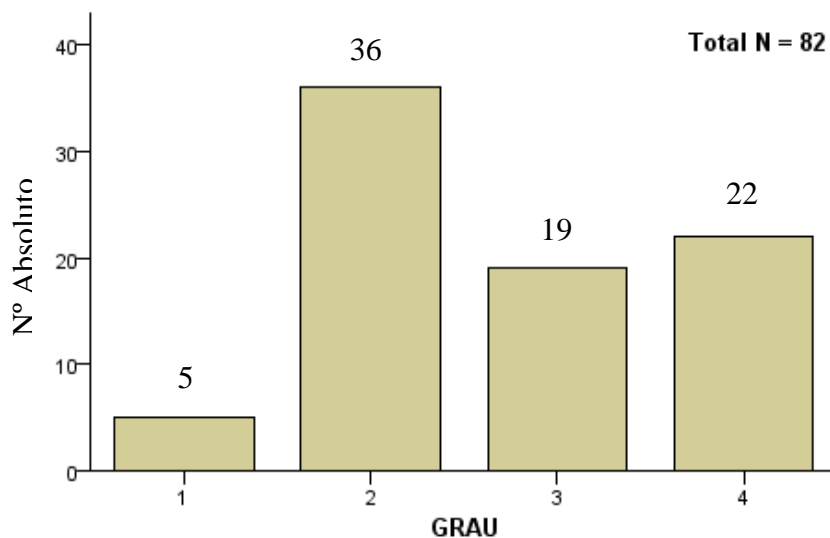


Gráfico 1. Prevalência de NAFLD nos pacientes obesos mórbidos submetidos a cirurgia bariátrica entre novembro de 2010 e outubro de 2012.

Do total dos 100 pacientes, todos foram avaliados quanto ao IMC. Esse teve uma média de 49 Kg/m<sup>2</sup> com um desvio padrão de 8 Kg/m<sup>2</sup>, sendo que o menor IMC encontrado foi de 35 Kg/m<sup>2</sup> e o maior de 90 Kg/m<sup>2</sup> (Gráfico 2). Já os dados referentes a TGO, tiveram 8 casos ausentes de informação no prontuário, perfazendo um total de 92 casos. Desses a média foi de 27, com um desvio padrão de 12, sendo o menor valor encontrado 13 e o maior 75 (Gráfico 3). Quanto a TGP, também houveram 8 casos omissos no prontuário, com um total de 92 casos válidos. Sendo que a média dessa transaminase na amostra foi de 26 com um desvio padrão de 12, o menor valor encontrado foi 9 e o maior 79(Gráfico 4). A distribuição da frequência desses dados segue nos gráficos abaixo:

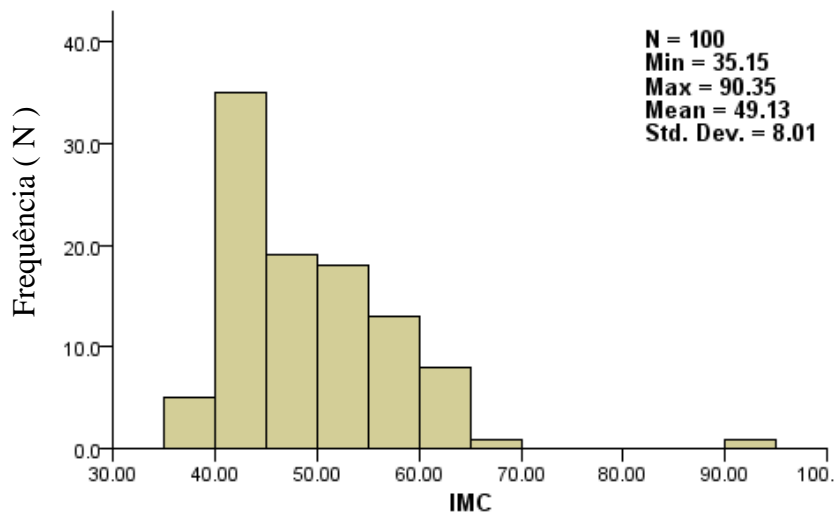


Gráfico 2. Frequência do IMC encontrado na amostra estudada

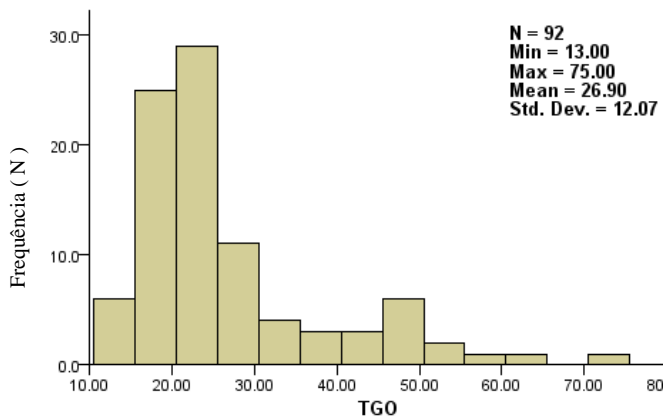


Gráfico 3. Frequência de TGO na amostra estudada

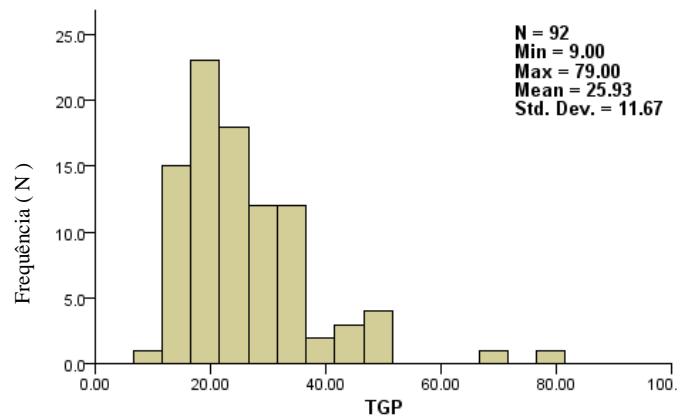


Gráfico 4. Frequência de TGP na amostra estudada

Com relação aos níveis de colesterol total dos 100 pacientes avaliados, foram encontrados dados de 93 deles, com média de 188 e desvio padrão de 35. O menor valor encontrado foi de 90 e o maior de 323(Gráfico 5). Já os dados de 93 pacientes relativos ao colesterol HDL foram encontrados, com média de 44 e desvio padrão de 9. O menor valor encontrado foi 28 e o maior 76 (Gráfico 6).

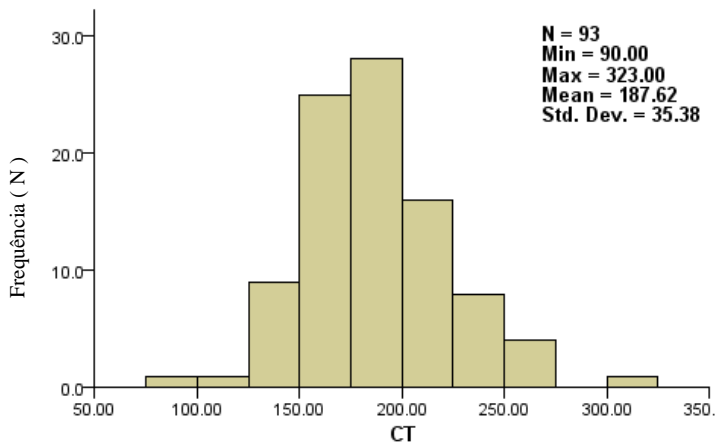


Gráfico 5. Frequência de Colesterol Total sérico na amostra

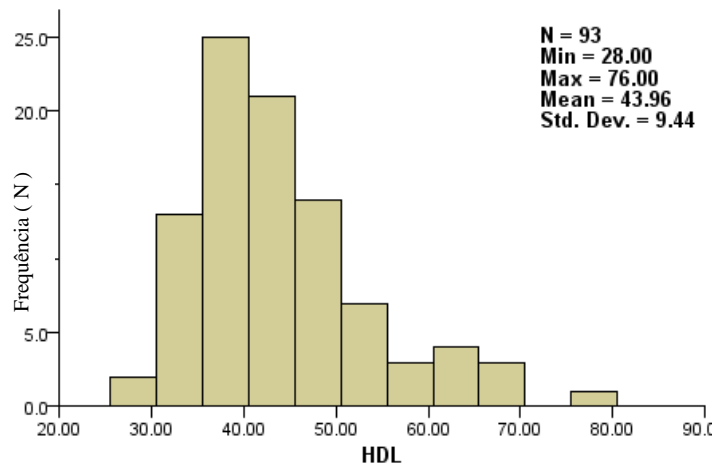


Gráfico 6. Frequência de Colesterol HDL sérico na amostra

Com relação aos triglicerídeos séricos dos pacientes, houve uma ausência de dados de 7 casos, dos cem incluídos no estudo. A média foi de 168, com um desvio padrão de 105. O valor mínimo encontrado foi de 48 e o máximo de 926, como mostra o gráfico abaixo(Gráfico 7). Porém, se excluirmos da análise o valor isolado de 926, teremos uma média de 160, com desvio padrão de 69. Permanecendo o menor valor encontrado o 48, mas o maior passando para 370.

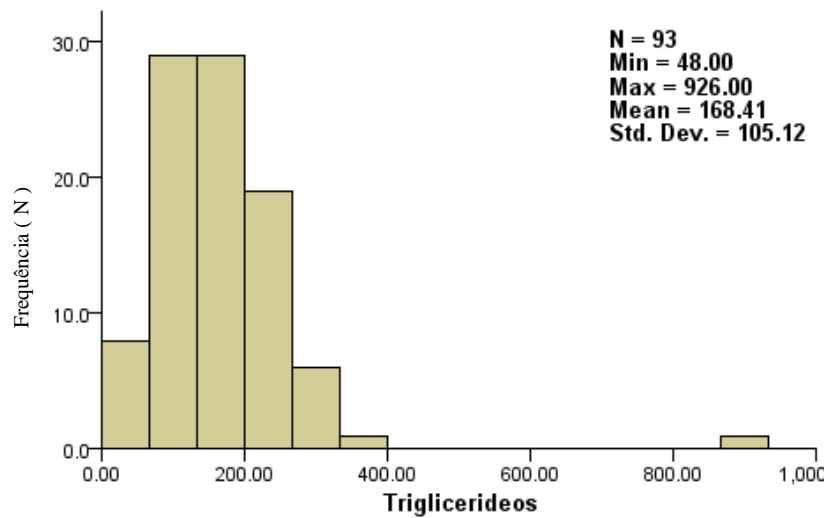
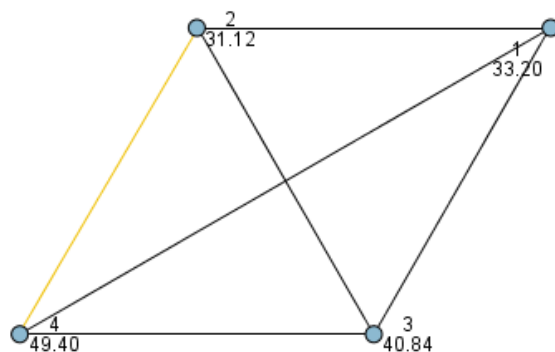


Gráfico 7. Frequência de Triglicerídeo sérico na amostra

Não evidenciou-se diferença estatística entre os diferentes graus de NAFLD, quando analisou-se o IMC, a exceção dos graus 2 e 4 quando comparados entre si. Sendo que o grau 2 apresentou uma média de  $31\text{Kg/m}^2$  de IMC, contra  $49\text{Kg/m}^2$  no grau 4, com diferença estatística significativa, com  $P = 0,022$  ( Gráfico 8).

### Comparações entre pares de Grau



Amostra	Teste	Erro Padrão	Teste Padrão	Sig.	Sig. Ajustada
2-1	2.075	10.619	.195	.845	1.000
2-3	-9.717	6.395	-1.519	.129	.772
2-4	-18.275	6.294	-2.903	.004	.022
1-3	-7.642	11.099	-.689	.491	1.000
1-4	-16.200	11.041	-1.467	.142	.854
3-4	-8.558	7.074	-1.210	.226	1.000

Cada linha testa a hipótese nula de que a distribuição da amostra 1 e 2 são as mesmas. Significâncias assintóticas são mostradas. O nível de significância é 0,05.

Gráfico 8. Comparações entre pares de Graus em relação ao IMC

Ao testar se a distribuição das variáveis do objetivo secundário entre as diferentes categorias de Grau, não identificou-se diferença estatística quanto ao IMC, TGO, TGP, Colesterol Total e Colesterol HDL. Porém a distribuição dos triglicerídeos séricos foi estatisticamente diferente entre as categorias de Graus analisadas, com  $P=0,030$  ( Tabela 2).

Tabela 2. Resumo do teste de hipóteses

<b>Hipótese Nula</b>	<b>Teste</b>	<b>Sig.</b>	<b>Decisão</b>
<b>1</b> A distribuição do IMC é a mesma entre as categorias de Grau	Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes	0,482	Permanece a hipótese nula
<b>2</b> A distribuição do TGO é a mesma entre as categorias de Grau	Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes	0,281	Permanece a hipótese nula
<b>3</b> A distribuição do TGP é a mesma entre as categorias de Grau	Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes	0,196	Permanece a hipótese nula
<b>4</b> A distribuição do Colesterol Total é a mesma entre as categorias de Grau	Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes	0,686	Permanece a hipótese nula
<b>5</b> A distribuição do HDL é a mesma entre as categorias de Grau	Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes	0,723	Permanece a hipótese nula
<b>6</b> A distribuição dos Triglicérides é a mesma entre as categorias de Grau	Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes	0,030	Rejeita a hipótese nula

O nível de significância é 0,05

## 5. Discussão

Identificou-se na amostra estudada, que os pacientes submetidos a cirurgia bariátrica no HCPA, apresentam uma prevalência bastante elevada de doença hepática gordurosa não-alcoólica, chegando a aproximadamente 94%. Doença essa muito mais frequente que qualquer outra comorbidade elencada, seguida pela hipertensão arterial sistêmica. Porém, essa está presente em aproximadamente apenas 74% dos pacientes. Enquanto a obesidade está se tornando mais e mais frequente em pacientes jovens, o risco de doenças hepáticas se tornará um importante fator na saúde pública futuramente(17).



Outro dado a ser ressaltado foi a assustadora prevalência de pacientes que já apresentavam fibrose em suas biópsias no momento da cirurgia, acometendo aproximadamente 1 em cada 4 pacientes (26,82%). Embora a contribuição exata da cirurgia para a progressão natural da doença ainda esteja em debate, alguns pacientes podem aumentar a deterioração dos parâmetros hepáticos e até mesmo evoluir para descompensação ou falência hepática após o RYGB.(18). Além disso, o IMC geral médio da amostra foi de  $49\text{Kg/m}^2$ , tendo inclusive um paciente com estarrecedor IMC de  $90\text{ Kg/m}^2$ . Esses dados demonstram a fragilidade do nosso sistema de saúde quando se trata de prevenção, pois está havendo uma espera muito longa até que possam ser operados.

Com relação a análise dos objetivos secundários, identificou-se que os triglicerídeos séricos diferiram com significância estatística entre os diferentes graus de NAFLD (  $P=0,022$ ). Contudo, o desvio padrão foi muito elevado, o que deve nos alertar quanto a real significância clínica desse dado.

Esse estudo ressaltou a necessidade de uma revisão na política de saúde pública em nosso estado, com a finalidade de proporcionar tratamento adequado em tempo hábil a uma parcela maior da população. Trouxe à tona a NAFLD como a comorbidade mais frequente nos obesos mórbidos submetidos a cirurgia bariátrica no HCPA no período em análise. Bem como tem por interesse estimular a criação de novos projetos de pesquisa que visem ampliar a análise de nossa população de obesos mórbidos local; deixou em aberto, para pesquisa futura, como os nossos pacientes irão se comportar após a perda de peso em relação a NAFLD; e, espera ter contribuído, pelo menos um pouco, para ampliar o conhecimento dos leitores sobre essa doença.

## 6. Financiamento:

Não houve financiamento para a execução desse estudo.

Não há conflito de interesse.

## 7. Referências

1. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1999 Sep [cited 2014 Mar 6];94(9):2467–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10484010>
2. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* [Internet]. AGA Institute American Gastroenterological Association; 2009 Aug [cited 2014 Jan 26];137(2):532–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.052>
3. Chitturi S. Treatment options for nonalcoholic Fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2014 Mar 6];1(3):173–89. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3002502&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Shalhub S, Parsee A, Gallagher SF, Haines KL, Willkomm C, Brantley SG, et al. The Importance of Routine Liver Biopsy in Diagnosing Nonalcoholic Steatohepatitis in Bariatric Patients. *Obes Surg*. 2004;14:54–9.
5. Calvo N, Beltrán-debón R, Rodríguez-gallego E, Hernández-aguilera A, Guirro M, Mariné-casadó R, et al. Liver fat deposition and mitochondrial dysfunction in morbid obesity : An approach combining metabolomics with liver imaging and histology. 2015;21(24):7529–44.
6. Lassailly G, Caiazzo R, Hollebecque A, Buob D, Leteurtre E, Arnalsteen L, et al. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2014 Mar 6];23(6):499–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499110>
7. Aragonès G, Auguet T, Armengol S, Berlanga A, Guiu-jurado E, Aguilar C, et al. PNPLA3 Expression Is Related to Liver Steatosis in Morbidly Obese Women with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. 2016;1–13.
8. Helling TS, Helzberg JH, Nachnani JS, Gurram K. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in patients undergoing bariatric surgery: when is liver biopsy

- indicated? *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2008 [cited 2014 Mar 6];4(5):612–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226970>
9. Rantakokko P, Männistö V, Airaksinen R, Koponen J, Viluksela M, Kiviranta H. Persistent organic pollutants and non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients : a cohort study. *Environ Heal* [Internet]. *Environmental Health*; 2015;1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12940-015-0066-z>
  10. Teixeira ARF, Bellodi-Privato M, Carvalheira JB, Pilla VF, Pareja JC, D’Albuquerque LAC. The incapacity of the surgeon to identify NASH in bariatric surgery makes biopsy mandatory. *Obes Surg* [Internet]. 2009 Dec [cited 2014 Mar 6];19(12):1678–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19789933>
  11. Kowdley K V. Introduction. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(March):S1.
  12. Nassif AT, Nagano TA, Okayama S, Nassif LS. Performance of the Bard Scoring System in Bariatric Surgery Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Surg* [Internet]. *Obesity Surgery*; 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-016-2284-z>
  13. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. AGA Institute; 2008 Dec [cited 2014 Jan 26];6(12):1396–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.08.012>
  14. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver ( AISF ) Expert Committee. *Dig Liver Dis* [Internet]. Editrice Gastroenterologica Italiana; 2010;42(4):272–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2010.01.021>
  15. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Mar 6];18(3):184–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296492>
  16. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 3<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
  17. Wolter S, Duprée A, Coelius C, Gammal A El, Kluwe J, Sauer N, et al. Influence of Liver Disease on Perioperative Outcome After Bariatric Surgery in a Northern German Cohort. 2016;
  18. Mahawar KK, Parmar C, Graham Y, Alwis N De, Carr WRJ, Jennings N, et al. Monitoring of Liver Function Tests after Roux-en-Y Gastric Bypass : An Examination of Evidence Base. *Obes Surg* [Internet]. *Obesity Surgery*; 2016;2516–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-016-2280-3>

## 8. Anexos

### Anexo 1

#### Sistema de graduação para lesões histológicas em esteato-hepatite não alcoólica

Severidade	Descrição
Sistema de graduação necroinfalmatória	
Leve, grau 1	Esteatose ( predominantemente macrovesicular ) envolvendo menos de 33% da biópsia; balonização ocasional em hepatócitos da zona 3; raros e dispersos leucócitos polimorfonucleares intra-acinares com/sem linfócitos intra-acinares; sem ou leve inflamação crônica portal
Moderado, grau 2	Esteatose de qualquer grau, usualmente macro e micro vesicular; moderada balonização hepatocitária em zona 3; leucócitos polimorfonucleares intra-acinares, associados com fibrose pericelular em zona 3; inflamação crônica intra-acinar e portal, leve a moderada
Severo, grau 3	Esteatose panacinar mista acima de 66%; balonização hepatocitária marcada em zona 3; infiltrado leucocitário e linfocitário em zona 3 associados com hepatócitos balonizados com ou sem inflamação crônica leve; infiltrado portal leve a moderado

Anexo 2

Data Cirurgia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_ - \_\_\_ Coletor: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_, \_\_\_ kg Altura: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ m Cintura Abdominal: \_\_\_\_\_ cm

Cor: ( )Branco ( )Negro ( )Pardo ( )Amarelo Sexo: ( )M ( )F

Data Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data Óbito: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Reintervenção: ( )Não ( )Sim Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Motivo: \_\_\_\_\_

Albumina: \_\_\_\_\_ Cálcio total: \_\_\_\_\_ Cálcio iônico: \_\_\_\_\_ Vit. B12: \_\_\_\_\_

Ác. Úrico: \_\_\_\_\_ Ferritina: \_\_\_\_\_ Creatinina: \_\_\_\_\_ Uréia: \_\_\_\_\_

Colest. total: \_\_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_\_ Trglicer.: \_\_\_\_\_ Na: \_\_\_\_\_ K: \_\_\_\_\_

TGO: \_\_\_\_\_ TGP: \_\_\_\_\_ GGT: \_\_\_\_\_ BT: \_\_\_\_\_ BD: \_\_\_\_\_

Anti-HCV: \_\_\_\_\_ HbsAg: \_\_\_\_\_ Anti-Hbc total \_\_\_\_\_

Glicemia de jejum: \_\_\_\_\_ Hb glicada: \_\_\_\_\_

Hb: \_\_\_\_\_ VCM: \_\_\_\_\_ HCM \_\_\_\_\_ RDW: \_\_\_\_\_ Leuc \_\_\_\_\_ Bastos \_\_\_\_\_ Eosinófilos \_\_\_\_\_

Abuso de substâncias: ( )sim ( ) não Comorbidades: \_\_\_\_\_

Biópsia: \_\_\_\_\_

**XII**

**Artigo em Inglês**

# **Nonalcoholic fatty liver disease in patients undergoing bariatric surgery at Hospital de Clinicas de Porto Alegre**

Caraffa DM, Diemen VV, Trindade MRM, Trindade EM, Zanotelli ML

## **Abstract:**

Background: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a major worldwide public health problem, due to its high prevalence and its complications. The prevalence of NAFLD in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery at Hospital de Clinicas de Porto Alegre was not known. Objective: to determine the prevalence of NAFLD in the sample of morbidly obese patients undergoing bariatric surgery, at HCPA, and the existence of an association between the severity of NAFLD with BMI, AST, ALT, Total Cholesterol, HDL Cholesterol and Triglycerides. Design: Cross-sectional study based on research database. Were studied 100 consecutive patients older than 18 years who underwent intraoperative liver biopsy during bariatric surgery by the Unified Health System (SUS), at HCPA, from November 2010 until December 2012. Patients who had history of alcohol or hepatotoxic drugs abuse and those who had any type of liver disease recorded in the medical records were excluded. These patients outcome was the result of their biopsies and were ranked in patients without NAFLD, steatosis, NASH without fibrosis and NASH with fibrosis, according Brunt's criteria(1). Results: The prevalence of NAFLD was 93.90%, with no statistically significant difference between the degrees of NAFLD and the study variables, with the exception of serum triglycerides that showed  $P = 0.030$ . Fibrosis was found in 26.82%. The overall average BMI of the sample was  $49\text{Kg/m}^2$ . Conclusion: NAFLD was the most prevalent comorbidity in our sample.

## **Keywords:**

Steatosis, NAFLD, Biopsy, Obesity, Prevalence.

## 9. Background

The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease) is a major worldwide public health problem, due to its high prevalence and its complications. It is a common cause of chronic liver disease worldwide and its prevalence continues to increase with the growth of the obesity epidemic(2). It is estimated that one third of the U.S. population has NAFLD(3). This disease is defined by a pathological accumulation of fat within the liver , and histologically characterized by predominantly macrovesicular steatosis ( >5% intra-cytoplasmic fat deposition ) , ethanol consumption in smaller quantities than necessary to produce liver injury ( generally considered < 20 g alcohol/day for women and < 30g male), the absence of positive markers for viral hepatitis or toxin exposure(3),(4),(5). Its pathogenesis is multifactorial, and that oxidative stress plays a crucial role in maintaining inflammation and progression to fibrosis(6). There is increasing evidence to indicate a complex interplay between environmental genetic factors that predispose the progression of NAFLD (7). Its spectrum ranges from mild steatosis to nonalcoholic steatohepatitis (NASH = Non -alcoholic Steatohepatitis ) , which can progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma(8),(2). Being that NASH may become the leading cause of chronic liver disease in the coming decades(2). Because a progressive course is possible in this condition, a benign prognosis should not be assumed(5).

Some aspects of NAFLD have been consistently observed , such as occur in all age groups , both sexes and are related to BMI(3) and others still in study such as exposure to persistent organic pollutants (9). The U.S. population of morbidly obese reaches NAFLD's frightening database in up to 95% of patients, and of these 20-30% have NASH and 3% cirrhosis (8). In the NASH patients, up to 15% may progress to liver cirrhosis(10). According to this, NASH has been associated with increased



mortality from cardiovascular disease, and liver cancer(3). Even the hepatic steatosis, which by many is considered a relatively benign liver disorders, according to studies at the Cleveland Clinic, has shown itself a change able to lead to cirrhosis in 4% of patients(8). From the foregoing, it is believed that most of the patients diagnosed with "cryptogenic cirrhosis" may actually have advanced stages of NAFLD(11). This supports the celebrated proposition from Hans Popper in the 60s: "The fatty liver prolonged processing, both experimental and clinical, commonly leads to cirrhosis with fibrotic changes" (8). Nonalcoholic fatty liver disease incidence is related to the presence of obesity and insulin resistance. A treatment of this disease in patients with morbid obesity is bariatric surgery(12).

For the above, the importance of trying to identify NAFLD for early treatment is imperative. The increased clinical relevance of NAFLD in recent years has led to the use of clinical and biochemical tests in an attempt to differentiate steatosis, NASH, fibrosis and cirrhosis, but the results have shown disappointing. Even the use of imaging tests such as ultrasound, CT and MRI has shown limited to identify different stages of NAFLD(8). Being that liver histology produces the most accurate information for the diagnosis of this disease(8). The needle biopsy method is capable of producing material required for histological analysis, as well as wedge biopsy of the liver during surgery. In these terms, by an UNICAMP's study published in 2009 with 51 patients(4), liver biopsy should be performed routinely in obese patients because of the inability of surgeons to differentiate the stages of NAFLD(13). Being that in many U.S. centers and in some Brazilian, these biopsies have become routine in recent decades (2),(10),(14),(15).

As previously mentioned, NAFLD is increasingly gaining prominence worldwide and has a strong association with morbid obesity. Several international

studies are already showing the characteristics of their populations with respect to this disease. However, nationally, there is still much to be studied on this subject. In order to fill some of this gap, revealing the characteristics of our population of morbidly obese patients in the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, this study was designed.

## 10. Material and method

Cross-sectional study based on a survey database, being that all researchers signed confidentiality. The main objective was to verify the prevalence of NAFLD in the sample of morbidly obese patients undergoing bariatric surgery, at HCPA, from November 2010 until December 2012. As the secondary objective was: to verify the existence of an association between the severity of NAFLD with BMI, AST, ALT, Total Cholesterol, HDL Cholesterol, Triglycerides. Have been studied 100 consecutive patients who underwent intraoperative liver biopsy during bariatric surgery (gastroplasty with intestinal bypass) by the SUS, at HCPA, from November 2010 until December 2012. All patients older than 18 years who underwent bariatric surgery by the method of gastroplasty with intestinal bypass, at HCPA, and agreed to participate by signing an informed consent were included. To be submitted to bariatric surgery, patients had to meet the following criteria: (I) Morbid obesity ( $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ ) or severe obesity ( $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ ) with at least one comorbidity resulting from obesity and resistance to clinical treatment; (II) absence of clinical or psychological contraindications to bariatric surgery. Were excluded, from this study, patients who had history of alcohol or hepatotoxic drugs abuse identified in psychiatric consultation and those who had any type of liver disease recorded in medical records.

Biopsies were performed by the same team of Digestive Surgery, by needle biopsy, to reduce measurement bias due to subcapsular fibrosis. Biopsy specimens were

preserved in 10% buffered formaldehyde and subsequently stained slides by the technique of hematoxylin and eosin and Picrossirius. These patients had as outcome the result of their biopsies and were ranked in patients with not NAFLD (group 1), steatosis (group 2), NASH without fibrosis (group 3) and NASH with fibrosis (group 4), as assessed by a pathologist who used the Brunt criteria (Annex 1) for evaluation of NAFLD(1).

Data recorded in electronic records of multidisciplinary team's preoperative consultations that evaluated the patients were collected and were considered valid for collecting the data from laboratory tests with a maximum of one year between the collection and the date of surgery. When more than one test was performed during this period, was considered the closest to the date of the examination procedure.

In medical records were checked results of preoperative blood count, albumin, calcium, Vit B12, uric acid, ferritin, total cholesterol, HDL, triglycerides, glucose, creatinine, AST, ALT, GGT, glycated Hb for diabetes mellitus, measure waist circumference, ethnicity, viral hepatitis serology, age, sex, BMI, and history of abuse of hepatotoxic substances, as described in the data collection sheet (Appendix 2). However, the variables with more than 20% of missing were excluded from the analysis. Where the following variables were analyzed: total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, AST, ALT, age, sex and BMI. The viral serology data for hepatitis and history of abuse of hepatotoxic substances were used in the exclusion of the study patients.

This project was submitted to the Research Ethics Committee of the HCPA, having the following registration GPPG: 11-0594 and also CONEP: FR - 481 380

## 11. Statistical Analysis

The analysis of the main objective that is the prevalence of NAFLD in the study sample did not require deeper statistical analysis, following the formula of prevalence: Number of people who have the disease or medical condition / number of people at risk(16).

For the analysis of the secondary objectives, the four groups of classification of the biopsies were tested in order to verify statistical significance between them and the variables described in the secondary objectives. For this SPSS v.17.0 software was used, for  $\alpha = 5\%$  and 80% power of the study, for a difference of 10 Kg/m<sup>2</sup> BMI. For analysis among the 4 groups Pairwise Comparations was used. As for the analysis of other secondary objectives the Kruskal-Wallis test for independent samples was used.

## 12. Results

The hundred patients who were admitted consecutively from November 2010 until October 2012 to undergo bariatric surgery, were included in the study. Was excluded from the main objective's statistical analysis 18 patients due absence of a liver biopsy (n = 16) or insufficient sample was considered to be interpreted by pathologists (n = 2). Being analyzed data from 82 patients in the degree of NAFLD, which follow in the table below:

Table 1. Clinical characteristics of patients undergoing intraoperative biopsy

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
Men	0	7	4	4	3	18
Women	5	29	15	18	15	82
Total	5	36	19	22	18	100

*Age(minimum-maximum)	28,6 (24-36)	40,02 (23-58)	45,68(23-66)	42,22(29-56)	41,5(21-61)	41,28(21-66)
**BMI mean±sd	46,19±3,68	50,09±7,49	52,91±11,31	47,98±6,53	45,41±5,67	49,12±8,00
Diabetes	0(0%)	8(22,22%)	4(21,05%)	12(54,54%)	5(27,77%)	29(29%)
SAH	2(40%)	28(77,77%)	13(68,42%)	18(81,81%)	11(61,11%)	72(72%)

\*Mean age in years

\*\*BMI in Kg/m<sup>2</sup>

Of the 82 patients with biopsy diagnosis, 5 (6.09%) had normal liver (grade 1), 36 (43.90%) had simple steatosis (grade 2), 19 (23.17%) had NASH without fibrosis (grade 3) and 22 (26.82%) already had fibrosis (grade 4). As the figure below (Figure 1):

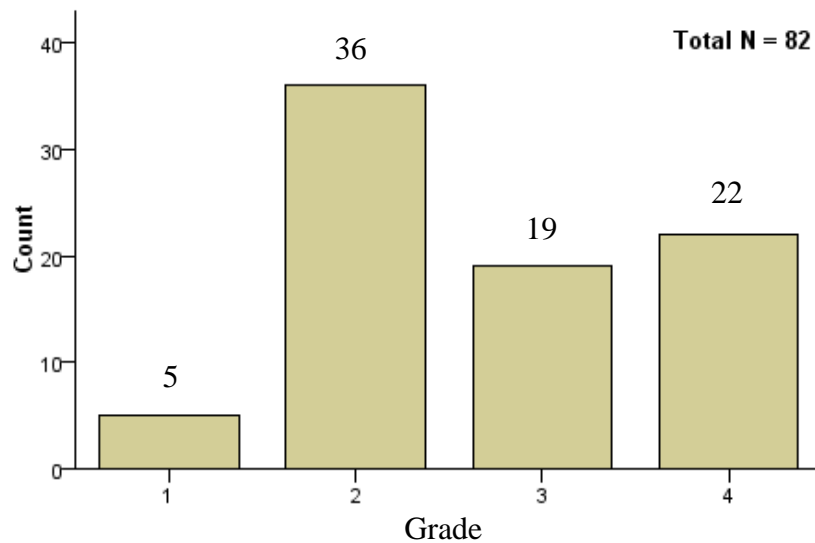


Figure 1. Prevalence of NAFLD in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery between November 2010 and October 2012.

Of all the 100 patients, all were assessed for BMI. This took an mean of 49 Kg/m<sup>2</sup> with a standard deviation of 8 Kg/m<sup>2</sup>, the lowest BMI found was 35 Kg/m<sup>2</sup> and the greater 90 Kg/m<sup>2</sup> (Figure 2). Data relating to TGO, had 8 cases of missing information in medical records, having a total of 92 cases. Of these, the mean was 27, with a standard deviation of 12, the lowest and the highest value found was 13 and 75 (Figure 3). As for TGP, there were also 8 cases omitted in the medical records, with a total of 92 valid cases. Being that its' mean in the sample was 26 with a standard deviation of 12, the lowest value was 9 and the highest 79 (Figure 4). The frequency distribution of the data follows in the graphs below:

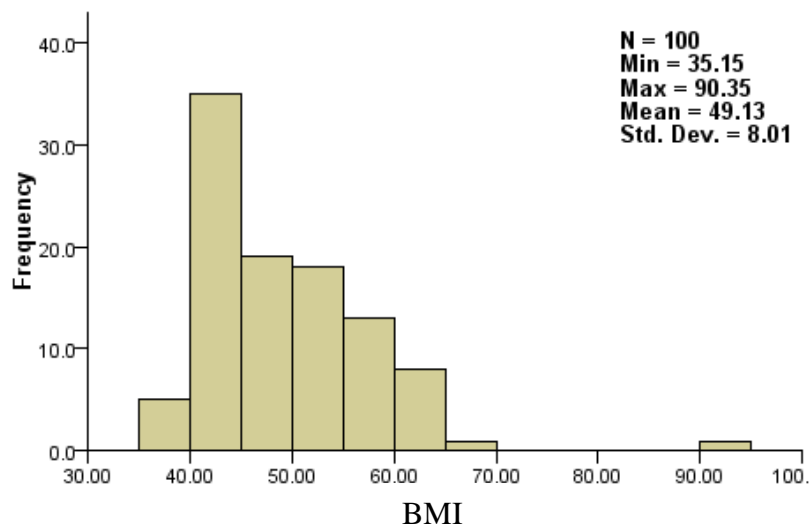


Figure 2. Frequency of BMI found in the sample studied

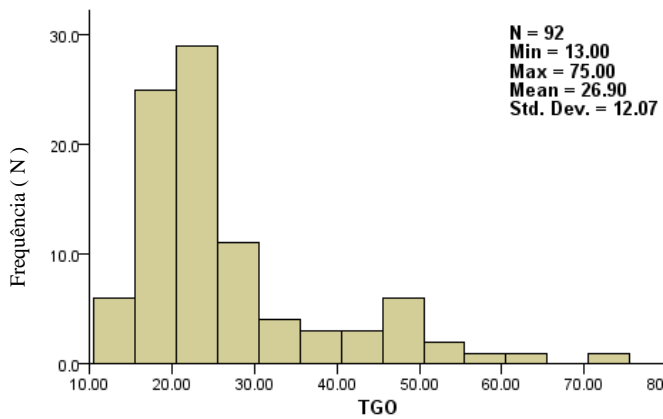


Figure 3. Frequency of TGO in the study

sample

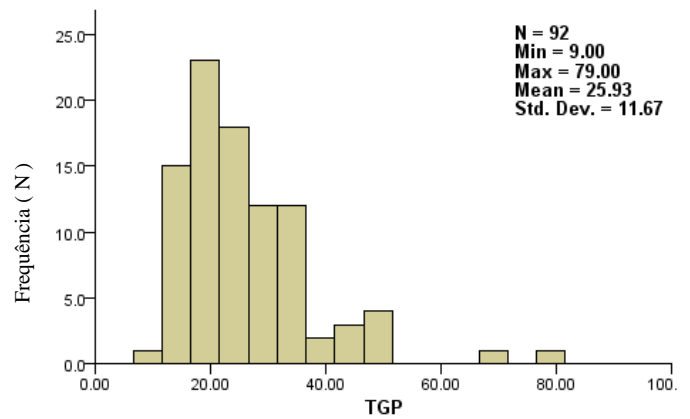


Figure 4. Frequency of TGP in the study

sample

With respect to total cholesterol levels of 100 patients, data from 93 of them, with a mean of 188 and standard deviation of 35 were found. The lowest value was 90 and the highest 323 (Figure 5). The data of 93 patients relative to HDL cholesterol were found, with mean 44 and standard deviation of 9. The lowest value was 28 and the highest 76 (Figure 6).

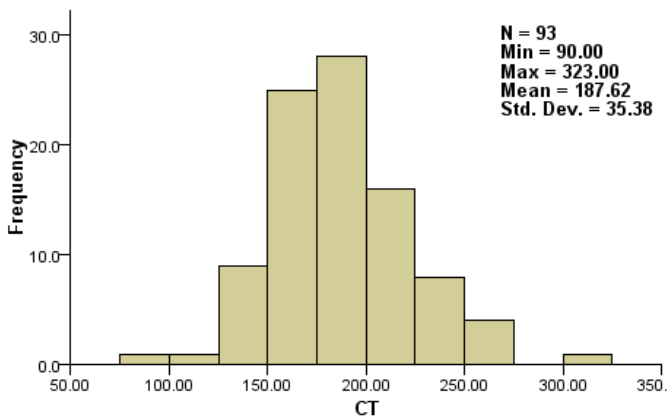


Figure 5. Frequency of serum total cholesterol in the

sample

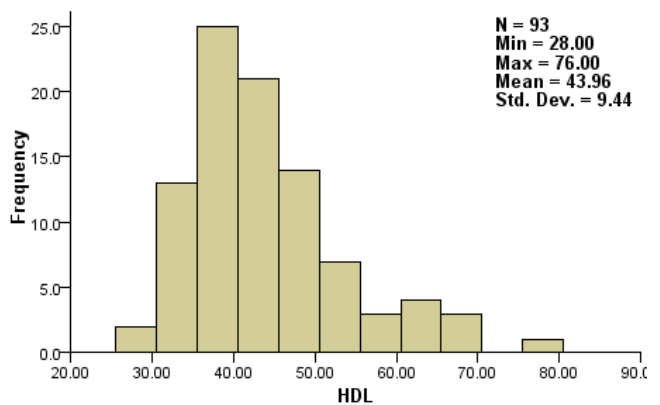


Figure 6. Frequency of Cholesterol HDL in

serum sample

With respect to patients' serum there was a lack of data on 7 cases of hundred enrolled. The mean was 168, with a standard deviation of 105. The minimum value was 48 and the maximum of 926, as shown in the graph below (Figure 7). However, if we exclude from the analysis the isolated value of 926, we have a mean of 160 with a standard deviation of 69. Staying the lowest value found 48, but the highest passing for 370.

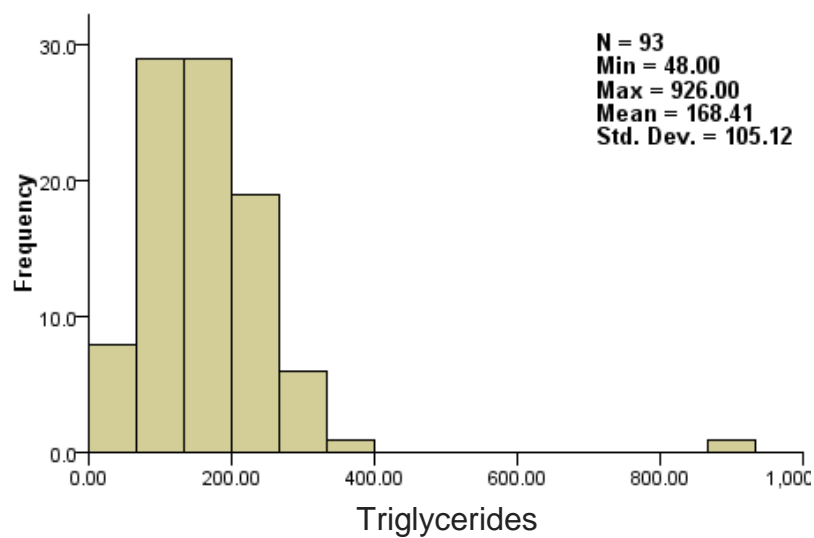
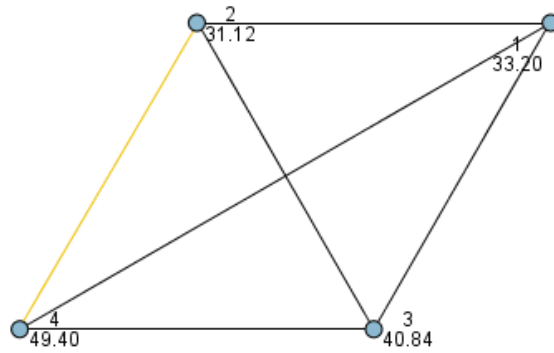


Figure 7. Frequency of Triglycerides in serum sample

Statistically differences between the different grades of NAFLD were not found, when we analyzed BMI, except for grades 2 and 4 as compared. Since the grade 2 had an BMI's mean of 31Kg/m<sup>2</sup> against 49 kg/m<sup>2</sup> in grade 4, which was statistically significant with P = 0.022 ( Figure 8).



### Pairwise Comparisons of GRAU



Each node shows the sample average rank of GRAU.

Sample 1-Sam...	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
2-1	2.075	10.619	.195	.845	1.000
2-3	-9.717	6.395	-1.519	.129	.772
2-4	-18.275	6.294	-2.903	.004	.022
1-3	-7.642	11.099	-.689	.491	1.000
1-4	-16.200	11.041	-1.467	.142	.854
3-4	-8.558	7.074	-1.210	.226	1.000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is .05.

Figure 8. Pairwise Comparisons of grades in relation to BMI

To testing whether the distribution of the secondary objective variables between the different categories of grade, statistically significant difference was not found in BMI, AST, ALT, total cholesterol and HDL cholesterol. But the distribution of serum triglycerides was statistically different between categories of grades analyzed, with P = 0.030.

Table 2. Hypothesis test summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
<b>1</b>	The distribution of IMC is the same across categories of Grau	Independent-samples Kruskal-Wallis Test	0,482	Retain the null hypothesis
<b>2</b>	The distribution of AST is the same across categories of Grau	Independent-samples Kruskal-Wallis Test	0,281	Retain the null hypothesis
<b>3</b>	The distribution of ALT is the same across categories of Grau	Independent-samples Kruskal-Wallis Test	0,196	Retain the null hypothesis
<b>4</b>	The distribution of Total Cholesterol is the same across categories of Grau	Independent-samples Kruskal-Wallis Test	0,686	Retain the null hypothesis
<b>5</b>	The distribution of HDL is the same across categories of Grau	Independent-samples Kruskal-Wallis Test	0,723	Retain the null hypothesis
<b>6</b>	The distribution of Triglicerides is the same across categories of Grau	Independent-samples Kruskal-Wallis Test	0,030	Reject the null hypothesis

The significance level is 0,05

### 13. Discussion

It was identified in the sample studied, that patients undergoing bariatric surgery at HCPA present a very high prevalence of nonalcoholic fatty liver disease, reaching approximately 94%. This disease is more frequent than any other studied comorbidity, followed by hypertension. However, this last is only present in approximately 74% of patients. While obesity is becoming more and more important in younger patients, the risk of liver disease will become a significant factor in public health in the future(17).

Another fact to be noted was the frightening prevalence of patients who already had fibrosis in their biopsies at surgery, affecting approximately 1 in 4 patients (26.82%). Though the exact contribution of the surgery to the natural progression of the disease is currently a matter of debate, some patients may experience deterioration of

liver parameters and even liver decompensation or failure after RYGB(18). Moreover, the sample's BMI overall mean was 49 Kg/m<sup>2</sup>, including one patient with an astounding BMI of 90 Kg/m<sup>2</sup>. These data demonstrate the fragility of our health care system when it comes to prevention, because there is a very long wait until surgery.

Regarding the analysis of secondary objectives, we found that serum triglyceride levels differed with statistical significance between the different degrees of NAFLD (P = 0.022). However, the standard deviation was very high, which should alert us as to the actual clinical significance of these data.

This study highlights the need for a revision of public health policy in our state, in order to provide appropriate treatment in a timely manner to a larger portion of the population. Brought up the NAFLD, as the most common comorbidity in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery, at HCPA in the period. As well as has for interest to stimulate the creation of new research projects that aim to expand the analysis of our local morbidly obese population; left open for future study, as our patients will behave after the loss of weight in relation to NAFLD; and hopes to have contributed at least somewhat to broaden the knowledge of readers on this disease.

#### 14. Financing:

There was no financing for the execution of this study

There is no interest conflict.

## 15. Bibliography

1. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1999 Sep [cited 2014 Mar 6];94(9):2467–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10484010>
2. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* [Internet]. AGA Institute American Gastroenterological Association; 2009 Aug [cited 2014 Jan 26];137(2):532–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.052>
3. Chitturi S. Treatment options for nonalcoholic Fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2014 Mar 6];1(3):173–89. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3002502&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Shalhub S, Parsee A, Gallagher SF, Haines KL, Willkomm C, Brantley SG, et al. The Importance of Routine Liver Biopsy in Diagnosing Nonalcoholic Steatohepatitis in Bariatric Patients. *Obes Surg*. 2004;14:54–9.
5. Calvo N, Beltrán-debón R, Rodríguez-gallego E, Hernández-aguilera A, Guirro M, Mariné-casadó R, et al. Liver fat deposition and mitochondrial dysfunction in morbid obesity : An approach combining metabolomics with liver imaging and histology. 2015;21(24):7529–44.
6. Lassailly G, Caiazzo R, Hollebecque A, Buob D, Leteurtre E, Arnalsteen L, et al. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2014 Mar 6];23(6):499–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499110>
7. Aragonès G, Auguet T, Armengol S, Berlanga A, Guiu-jurado E, Aguilar C, et al. PNPLA3 Expression Is Related to Liver Steatosis in Morbidly Obese Women with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. 2016;1–13.
8. Helling TS, Helzberg JH, Nachnani JS, Gurram K. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in patients undergoing bariatric surgery: when is liver biopsy indicated? *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2008 [cited 2014 Mar 6];4(5):612–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226970>
9. Rantakokko P, Männistö V, Airaksinen R, Koponen J, Viluksela M, Kiviranta H. Persistent organic pollutants and non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients : a cohort study. *Environ Heal* [Internet]. Environmental Health; 2015;1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12940-015-0066-z>

10. Teixeira ARF, Bellodi-Privato M, Carvalheira JB, Pilla VF, Pareja JC, D'Albuquerque LAC. The incapacity of the surgeon to identify NASH in bariatric surgery makes biopsy mandatory. *Obes Surg* [Internet]. 2009 Dec [cited 2014 Mar 6];19(12):1678–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19789933>
11. Kowdley K V. Introduction. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(March):S1.
12. Nassif AT, Nagano TA, Okayama S, Nassif LS. Performance of the Bard Scoring System in Bariatric Surgery Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Surg* [Internet]. *Obesity Surgery*; 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-016-2284-z>
13. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. AGA Institute; 2008 Dec [cited 2014 Jan 26];6(12):1396–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.08.012>
14. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver ( AISF ) Expert Committee. *Dig Liver Dis* [Internet]. Editrice Gastroenterologica Italiana; 2010;42(4):272–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2010.01.021>
15. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Mar 6];18(3):184–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296492>
16. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 3<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
17. Wolter S, Duprée A, Coelius C, Gammal A El, Kluwe J, Sauer N, et al. Influence of Liver Disease on Perioperative Outcome After Bariatric Surgery in a Northern German Cohort. 2016;
18. Mahawar KK, Parmar C, Graham Y, Alwis N De, Carr WRJ, Jennings N, et al. Monitoring of Liver Function Tests after Roux-en-Y Gastric Bypass : An Examination of Evidence Base. *Obes Surg* [Internet]. *Obesity Surgery*; 2016;2516–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-016-2280-3>

## 16. Annexes

### Annex 1

#### Necroinflammatory Grading System for Steatohepatitis

Severity	Description
Mild, grade 1	Steatosis (predominantly macrovesicular) involving up to 66% of biopsy; may see occasional ballooned zone 3 hepatocytes; scattered intra-acinar pmn's ± intra-acinar lymphocytes; no or mild portal chronic inflammation
Moderate, grade 2	Steatosis of any degree; ballooning of hepatocytes (predominantly zone 3) obvious; intra-acinar pmn's noted, may be associated with zone 3 pericellular fibrosis; portal and intra-acinar chronic inflammation noted, mild to moderate.
Severe, grade 3	Panacinar steatosis; ballooning and disarray obvious, predominantly in zone 3; intra-acinar inflammation noted as scattered pmn's, pms's associated with ballooned hepatocytes ± mild chronic inflammation; portal chronic inflammation mild or moderate, not marked.

Annex 2

Surgery Date: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Medical Records: \_\_\_\_\_ - \_\_\_ Collector: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_

Weight: \_\_\_\_\_, \_\_\_ kg Height: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ m Abdominal Waist: \_\_\_\_\_ cm

Color: ( )White ( )Black ( )Brown ( )Yellow Sex: ( )M ( )F

Birth Date: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Death Date: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Reintervention: ( )No ( )Yes Date: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Reason: \_\_\_\_\_

Albumin: \_\_\_\_\_ Total Calcium: \_\_\_\_\_ Ion Calcium: \_\_\_\_\_ B12 Vit.: \_\_\_\_\_

Uric Acid: \_\_\_\_\_ Ferritin: \_\_\_\_\_ Creatinine: \_\_\_\_\_ Urea: \_\_\_\_\_

Total Cholest.: \_\_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_\_ Triglicer.: \_\_\_\_\_ Na: \_\_\_\_\_ K: \_\_\_\_\_

TGO: \_\_\_\_\_ TGP: \_\_\_\_\_ GGT: \_\_\_\_\_ TB: \_\_\_\_\_ DB: \_\_\_\_\_

Anti-HCV: \_\_\_\_\_ HbsAg: \_\_\_\_\_ Total Anti-Hbc \_\_\_\_\_

Fasting glucose: \_\_\_\_\_ Glicated Hb: \_\_\_\_\_

Hb: \_\_\_\_\_ VCM: \_\_\_\_\_ HCM \_\_\_\_\_ RDW: \_\_\_\_\_ Leuc \_\_\_\_\_ Bastos \_\_\_\_\_ Eosinophylos \_\_\_\_\_

Substance Abuse: ( )Yes ( )No Comorbidities: \_\_\_\_\_

Biopsy: \_\_\_\_\_

---