

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Programa de Residência Médica em Cirurgia do Aparelho Digestivo

**ESPECTRO DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NOS PACIENTE  
SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE**

Trabalho de Conclusão de Residência Médica  
Residente Lucas dos Santos Difante  
Orientador Prof. Manoel Roberto Maciel Trindade

Fevereiro de 2022

## 1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma das principais causas de hepatopatia crônica no mundo. Ela se caracteriza pelo acúmulo macrovesicular de triglicerídeos nos hepatócitos (esteatose hepática) na ausência de causas secundárias. Estudos estimam uma prevalência global de DHGNA em torno de 25%, com um aumento recente que acompanha a epidemia da obesidade. Nesses pacientes, a prevalência de DHGNA pode exceder 90%. Também existem variações étnicas e raciais, sendo a doença mais comum entre indivíduos de origem hispânica e menor entre negros. Classicamente, a DHGNA também está associada a outras patologias como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia.

O espectro da DHGNA varia desde esteatose hepática simples à esteatohepatite não alcoólica (NASH) com ou sem fibrose. O diagnóstico de NASH é possível somente através da biópsia hepática, com evidência de esteatose hepática, degeneração celular (balonização) e inflamação lobular no exame histológico. Em relação à fibrose hepática especificamente, existem alguns métodos não invasivos são validados para avaliação, como a elastografia e escores clínicos preditores de fibrose (ex. FIB-4, NFS).

Cerca de 20% dos pacientes com esteatose hepática têm NASH e, com o passar do tempo, 20% dos pacientes com NASH desenvolverão cirrose. Pacientes com NASH desenvolvem carcinoma hepatocelular numa taxa anual 12 vezes maior que a população com esteatose simples, além de apresentar uma mortalidade anual 1,7 vezes maior. Atualmente, a esteatohepatite não alcoólica é a principal causa de indicação de transplante hepático em mulheres nos EUA, e é esperado que supere a cirrose alcoólica como principal causa no sexo masculino nos próximos anos.

O único tratamento para DHGNA e NASH é a perda de peso, e não há nenhuma medicação aprovada que consiga reverter a fibrose hepática. Nesse sentido, a cirurgia bariátrica parece ser o método mais efetivo para perda de peso, diminuindo tanto a esteatose e inflamação hepática quanto o risco cardiovascular. Portanto, é importante determinar a prevalência e identificar pacientes com alto risco de desenvolver uma doença hepática avançada.

## **2 OBJETIVOS**

Determinar a prevalência de fibrose nos pacientes submetidos a biópsia hepática de rotina durante cirurgia bariátrica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); bem como avaliar a efetividade de um escore não invasivo (NAFLD Fibrosis Score - NFS) em identificar a presença ou não de fibrose avançada na população estudada.

## **3 MÉTODOS**

Estudo retrospectivo baseado em revisão de prontuários. Foram incluídos no estudo todos os pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) submetidos a cirurgia bariátrica e biópsia hepática intraoperatória no período de 2018 a 2021 no HCPA. Foram excluídos pacientes com dados laboratoriais incompletos, história de cirrose, hepatite crônica prévia ou alcoolismo. Os seguintes dados clínicos foram coletados: idade, sexo, peso e IMC, presença de HAS e DM2, exames laboratoriais de TGO, TGP, albumina e plaquetas coletados até 6 meses antes da cirurgia.

As biópsias foram classificadas de acordo com os critérios de Brunt para fibrose hepática. O escore NFS foi utilizado para calcular o risco de fibrose avançada (F3 e F4); os valores  $<-1,455$  e  $>0,676$  foram usados como preditor de presença ou ausência de fibrose avançada.

As características dos pacientes com e sem fibrose foram comparadas usando teste de Pearson  $X^2$  e t de Student quando apropriado. Análise multivariada das características, comorbidades e exames laboratoriais foi realizada para correlacionar com o desfecho de fibrose. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) e acurácia do escore NFS foram calculados na população estudada.

## **4 RESULTADOS**

Um total de 158 pacientes foram incluídos no estudo. As características gerais da população e os achados das biópsias hepáticas são mostrados na tabela 1. Nota-se que 77,2% dos pacientes tinham DHGNA, enquanto que 47,5% já apresentavam NASH. A prevalência de fibrose hepática foi de 25,3% e 1 paciente já era cirrótico no momento da cirurgia.

A comparação das características clínicas e laboratoriais entre os grupos de pacientes com e sem fibrose hepática está descrito na tabela 2. Após análise multivariada, a presença de DM2 e transaminases aumentadas foram relacionadas com a presença de fibrose avançada ( $p < 0,05$ ).

A análise da eficácia do escore NFS para a prever a presença de fibrose hepática avançada está descrita na tabela 3. O escore apresentou uma sensibilidade de 25% e uma especificidade de 83,1% em identificar pacientes com fibrose avançada.

Tabela 1 - Características demográficas e histológicas dos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica

<b>Características</b>	<b>Pacientes (158)</b>
Idade	22-70 (44)
Sexo feminino	134 (85)
Peso	82 – 264 (131)
IMC	35,1 – 86 (48)
Diabetes	69 (43,7)
HAS	98 (62)
<b>Biópsia</b>	
Normal	36 (22,8)
Esteatose	47 (29,7)
NASH	75 (47,5)
Fibrose	40 (25,3)
F1	36 (22,8)
F2, F3 e F4	4 (2,5)

Tabela 2 - Comparação das características dos pacientes com e sem fibrose hepática

<b>Características</b>	<b>Pacientes (158)</b>	<b>Fibrose 0 (118)</b>	<b>Fibrose 1-4 (40)</b>	<b>Valor P</b>
Idade	22-70 (44)	44.6 ± 10.5	42.2 ± 10.2	.209
Sexo feminino	134 (85)	102 (86)	32 (80)	.320
Peso	82 – 264 (131)	131 ± 27	129 ± 22	.167
IMC	31,3 – 86 (48)	48.3 ± 8.4	47.3 ± 6.5	.522
Diabetes	69 (43,7)	42 (36)	27 (68)	<.001
HAS	98 (62)	72 (61)	26 (65)	.201
TGO	21.6 ± 13.2	19.7 ± 5.7	27.4 ± 23.9	<.001
TGP	24.8 ± 14.3	22.4 ± 10.6	32.4 ± 20.5	<.001

Plaquetas	281 ± 69.9	283 ± 67.6	278 ± 76.1	.693
Albumina	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.3	.902

Tabela 3 - Performance do *NFS score* para identificar fibrose avançada

	<-1,455		>0.675	
	F 0-1	F 2-4	F 0-1	F 2-4
Teste positivo	41	0	26	1
Teste negativo	113	4	128	3
Sensibilidade	26,6%		25%	
Especificidade	100%		83,1%	
VPP	100%		3,7%	
VPN	1,7%		97,7%	
Acurácia	28,5%		81,6%	

## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo, a prevalência de DHGNA foi de 77,2%, menor que a prevalência relatada na literatura para a população obesa. Da mesma forma, a prevalência de NASH (47,5%) também foi inferior. Dois estudos brasileiros mostraram uma prevalência de DHGNA e NASH de 90% e 65%, respectivamente, em pacientes candidatos à cirurgia bariátrica. A presença de fibrose encontrada foi de 25%, valor consideravelmente menor que o relatados em outros estudos. Estudos americanos sugerem uma prevalência de fibrose hepática de até 65% na população bariátrica.

Os fatores de risco associados com a presença de fibrose hepática na população obesa foram a DM2 e a elevação de transaminases. Esses achados são compatíveis com os relatos da literatura. Outros autores também encontraram o sexo masculino como variável independente para a presença de fibrose em pacientes com obesidade mórbida.

O escore de risco não invasivo escolhido para avaliar a presença de fibrose avançada foi o NFS, por ser mais completo e específico para DHGNA, uma vez que leva em conta a presença do IMC e presença de DM2. Originalmente, o escore foi validado na população normal e apresenta uma sensibilidade e especificidade de 60% e 97% respectivamente. No presente

estudo, o teste apresentou uma baixa sensibilidade (25%), alta especificidade (83%) e VPN (97,7%). Isso significa que, na população obesa, o teste foi útil para excluir a presença de fibrose. Se utilizado para triagem, o teste, na amostra estudada, poderia evitar aproximadamente ¼ das biópsias hepáticas. Entretanto, a realização biópsia parece ser plenamente justificável no contexto de cirurgia bariátrica, uma vez os pacientes apresentam uma alta prevalência de NASH e fibrose, além do risco cardiovascular elevado. Portanto, é possível concluir que ainda não há métodos não invasivos confiáveis para o diagnóstico de fibrose hepática na população obesa; e que os custos e tempo cirúrgico adicional da biópsia hepática compensam os possíveis riscos do procedimento.

## REFERÊNCIAS

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15(1):11-20.
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.
3. Chitturi S. Treatment options for nonalcoholic Fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2014 Mar 6];1(3):173–89.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365.
5. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al. Weight Change and Health Outcomes at 3 Years After Bariatric Surgery Among Individuals With Severe Obesity. *JAMA*. 2013;310(22):2416–2425. doi:10.1001/jama.2013.280928
6. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, et al. Lifestyle Intervention and Medical Management With vs Without Roux-en-Y Gastric Bypass and Control of Hemoglobin A1c, LDL Cholesterol, and Systolic Blood Pressure at 5 Years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA*. 2018;319(3):266–278. doi:10.1001/jama.2017.20813

7. Feijó SG, Lima JM, Oliveira MA, Patrocínio RM, Moura-Junior LG, Campos AB, Lima JW, Braga LL. The spectrum of non alcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients: prevalence and associate risk factors. *Acta Cir Bras.* 2013 Nov;28(11):788-93. doi: 10.1590/s0102-86502013001100008. PMID: 24316747.
8. Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2014 May 27;6(5):274-83. doi: 10.4254/wjh.v6.i5.274. PMID: 24868321; PMCID: PMC4033285.
9. Leung JC, Loong TC, Wei JL, Wong GL, Chan AW, Choi PC, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology* 2017;65:54–64.
10. Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2004;40:475-83.
11. 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.
12. 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;
13. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, Raverdy V, Leteurtre E, Dharancy S, Louvet A, Romon M, Duhamel A, Pattou F, Mathurin P. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology.* 2015 Aug;149(2):379-88; quiz e15-6.
14. 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.* 1999 Sep;94(9):2467-74.
15. Udelsman BV, Corey K, Hutter MM, Chang DC, Witkowski ER. Use of noninvasive scores for advanced liver fibrosis can guide the need for hepatic biopsy during bariatric procedures. *Surg Obes Relat Dis.* 2021 Feb;17(2):292-298. doi: 10.1016/j.soard.2020.09.037.
16. de Carli MA, de Carli LA, Correa MB, Junqueira G Jr, Tovo CV, Coral GP. Performance of noninvasive scores for the diagnosis of advanced liver fibrosis in morbidly obese with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;32(3):420-425. doi: 10.1097/MEG.0000000000001519.