

---

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS  
DA SAÚDE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA  
TESE DE DOUTORADO**

**MYRIAM MORETTO**

**PREVALÊNCIA DE FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES OBESOS  
MÓRBIDOS SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA, SEU  
COMPORTAMENTO APÓS O EMAGRECIMENTO E SUA CORRELAÇÃO  
COM MARCADOR SOROLÓGICO**

**PORTO ALEGRE  
2011**

---

---

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA  
NÍVEL: DOUTORADO

**PREVALÊNCIA DE FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES OBESOS  
MÓRBIDOS SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA, SEU  
COMPORTAMENTO APÓS O EMAGRECIMENTO E SUA CORRELAÇÃO  
COM MARCADOR SOROLÓGICO**

MYRIAM MORETTO

Tese de doutorado apresentada como requisito para obtenção do Grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Orientador: Prof. Dr. Vinícius Duval da Silva  
Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Kupski

Porto Alegre  
2011

---

---

**DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)**

M845p Moretto, Myriam

Prevalência de fibrose hepática em pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica, seu comportamento após o emagrecimento e sua correlação com marcador sorológico / Myriam Moretto. Porto Alegre: PUCRS, 2011.

163 f.: gráf. il. tab. Inclui artigo a ser submetido para publicação.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Duval da Silva.

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Kupski.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Clínica Médica.

1. CIRROSE HEPÁTICA/epidemiologia. 2. OBESIDADE MÓRBIDA/sangue. 3. CIRURGIA BARIÁTRICA. 4. PERDA DE PÊSO. 5. MARCADORES BIOLÓGICOS. 6. FÍGADO GORDUROSO. 7. ESTUDOS RETROSPECTIVOS. I. Silva, Vinicius Duval da. II. Kupski, Carlos. III. Título.

C.D.D. 616.362

C.D.U. 616.36-004:616.39-089(043.2)

N.L.M. WI 725

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia  
Bibliotecária CRB 10/196

---

---

*Para meu marido Cláudio Mottin  
pelo grande incentivo, ajuda e  
constante apoio nesta jornada.*

---

---

## AGRADECIMENTOS

- ❖ Ao orientador Dr. Vinicius Duval da Silva pelo estímulo científico e constante disponibilidade
  - ❖ Ao co-orientador Dr. Carlos Kupski pela amizade, incentivo, grande apoio e cooperação na realização e revisão deste trabalho
  - ❖ Ao Dr. Alexandre Vontobel Padoin pelo auxílio na organização da revisão bibliográfica
  - ❖ Ao Dr. Ari Ben-Hur Leão pela ajuda na coleta de dados
  - ❖ Ao Dr. Aluisio de Castro Maciel pela ajuda na interpretação dos exames histopatológicos
  - ❖ Ao Dr. Marcelo Moretto pelo auxílio na tradução para a língua inglesa
  - ❖ À Rejane von Muhlen pela inestimável ajuda com a coleta de dados
  - ❖ À Daniela Benzano pela incrível boa vontade e grande auxílio estatístico
  - ❖ À Sra. Rosária Maria Lúcia Prena Geremia pelo carinho e elaboração da ficha catalográfica
-

---

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A doença hepática gordurosa não alcoólica tem alta prevalência em pacientes obesos mórbidos e é importante pelo seu potencial evolutivo para cirrose. O objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência de fibrose hepática em pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica e seu comportamento após o emagrecimento.

**MÉTODO:** Este estudo é uma coorte histórica que compara biópsias hepáticas realizadas no momento da cirurgia bariátrica com biópsias realizadas após o emagrecimento com relação à fibrose hepática. Os achados de fibrose foram comparados com o sexo, a idade, o IMC, o índice APRI, a presença de comorbidades, o grau de esteatose e a balonização hepatocitária.

**RESULTADOS:** Dos 78 pacientes estudados, 35 pacientes (44,9%) apresentaram fibrose, na biópsia do transoperatório. A média de perda do excesso de peso foi de 82,4%. Após o emagrecimento, 24 pacientes (30,8%) apresentavam fibrose. Dos que tinham fibrose na primeira biópsia, 45,7% apresentaram regressão da fibrose, e 54,3% continuavam com fibrose. Dos que não tinham fibrose na primeira biópsia, 88,4% continuaram sem, e 11,6% passaram a apresentar algum grau de fibrose. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que apresentavam ou não fibrose com relação ao sexo, à idade, ao IMC e aos graus de esteatose, tanto no transoperatório quanto no pós-operatório. Na biópsia transoperatória, os pacientes com fibrose tinham mais DM2 e dislipidemia. A balonização hepatocitária foi a única variável que esteve mais prevalente nos pacientes com fibrose tanto no transoperatório ( $P < 0,001$ ) quanto no pós-operatório ( $P = 0,008$ ).

**CONCLUSÃO:** Dos 35 pacientes com fibrose, cerca de metade (45,7%) apresentou regressão da fibrose, muitos se mantiveram estáveis, e apenas 11,6% apresentaram piora da fibrose após o emagrecimento secundário à cirurgia bariátrica.

**Palavras chave:** fibrose hepática, cirrose, cirurgia bariátrica, obesidade mórbida, esteatohepatite não alcoólica

---

---

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Nonalcoholic Fatty Liver Disease has a very high prevalence in morbidly obese patients and it is important because it can progress to cirrhosis. The aim of this study was to evaluate the prevalence of hepatic fibrosis in morbidly obese patients submitted to bariatric surgery and correlate with the histology after weight loss.

**METHODS:** This study is a historical cohort that compares liver histology from morbidly obese patients at the time of bariatric surgery and after the weight loss. The results were compared to patients' profile (sex, age and body mass index (BMI)), APRI index, the presence of comorbidities, the degree of steatosis and ballooning degeneration.

**RESULTS:** From the total of 78 patients, 35 (44.9%) demonstrated fibrosis in the initial biopsy. The mean excess weight loss was 82.4%. After the weight loss, 24 patients (30.8%) had fibrosis. Of the 35 who had fibrosis in the initial biopsy, 45.7% demonstrated fibrosis regression, and 54.3% remained with it. From those who did not have fibrosis in the first biopsy, 88.4% remained without it, and 11.6% showed some degree of fibrosis progression. There was no statistical significant difference between the patients who showed or not fibrosis in terms of sex, age, BMI and steatosis degree, on the first and second biopsies. Patients with fibrosis on the first biopsy presented more type 2 diabetes and dyslipidemia. Ballooning degeneration was the only variable more prevalent in patients who had fibrosis on the first ( $P<0.001$ ) and second ( $P=0.008$ ) biopsies.

**CONCLUSION:** Of the 35 patients with fibrosis at baseline, nearly half of them (45.7%) showed fibrosis regression, many remained at the same stage, and only 11.6% had fibrosis progression after weight loss induced by bariatric surgery.

**Key Words:** hepatic fibrosis, cirrhosis, bariatric surgery, morbid obesity, nonalcoholic steatohepatitis

---

---

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Alterações sinusoidais no dano hepático.....	39
<b>Figura 2</b> - Ativação de células estreladas .....	47
<b>Figura 3</b> - Fibrose corada com picosírius (em vermelho).....	64
<b>Figura 4</b> - Derivação bÍleo-pancreática .....	75
<b>Figura 5</b> - <i>Bypass</i> gástrico em <i>Y de Roux</i> .....	76
<b>Figura 6</b> - Biópsia hepática - imagem capturada sob luz polarizada (100x).....	89

---

---

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de NASH.....	24
Tabela 2 - Fatores de risco para DHGNA .....	25
Tabela 3 – Critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica.....	34
Tabela 4 - Métodos para avaliação de fibrose hepática.....	51
Tabela 5 - Contra-indicações para biópsia hepática percutânea .....	61
Tabela 6 - Classificação de peso pelo IMC.....	65
Tabela 7 - Sistemas afetados pela obesidade .....	66
Tabela 8 - Risco de complicações metabólicas .....	69
Tabela 9 - Mortalidade cirurgia bariátrica x tratamento clínico.....	72
Tabela 10 – Classificação e estadiamento da DHGNA.....	88
Tabela 11 – Perfil dos pacientes no pré-operatório .....	95
Tabela 12 - Presença de fibrose no transoperatório .....	96
Tabela 13 – Esteatose no transoperatório .....	97
Tabela 14 – Balonização no transoperatório .....	97
Tabela 15 - Variáveis estudadas x fibrose no transoperatório .....	98
Tabela 16 - Presença de fibrose transoperatória x pós-operatória .....	99
Tabela 17 - Modificações dos estágios de fibrose lobular após o emagrecimento .....	100
Tabela 18 – Modificações na fibrose portal após o emagrecimento .....	102
Tabela 19 - Presença de fibrose transoperatória x pós-operatória .....	103
Tabela 20 - APRI pré-operatório x pós-operatório .....	104
Tabela 21 - Tempo entre biópsias x presença de fibrose .....	105
Tabela 22 - Tempo entre biópsia x fibrose pós-operatória.....	106
Tabela 23 - Percentual de perda do excesso de peso x tempo entre biópsias	107
Tabela 24 - Técnica da biópsia x nº espaços-porta .....	108
Tabela 25 - Variáveis estudadas x fibrose no pós-operatório .....	108
Tabela 26 - Balonização transoperatória x pós-operatória .....	109

---

---

Tabela 27 - Número de espaço-porta x fibrose.....	110
Tabela 28 – Diferenças na histologia pós-operatória x variáveis.....	111
Tabela 29 – Quantificação de fibrose transoperatória x pós-operatória.....	112

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AASLD</b>	<i>American Association for the Study of Liver Disease</i>
<b>AGL</b>	Ácidos graxos livres
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>ANOVA</b>	Análise de Variância
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>APRI</b>	<i>AST to platelet ratio index</i>
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>bFGF</b>	Fator de Crescimento de Fibroblastos Básico
<b>COM</b>	Centro da Obesidade e Síndrome Metabólica
<b>CRN</b>	<i>Clinical Research Network</i>
<b>CTGF</b>	Fator de Crescimento do Tecido Conjuntivo
<b>DHGNA</b>	Doença Hepática Gordurosa não-alcoólica
<b>DM2</b>	Diabete Mérito Tipo 2
<b>EGF</b>	Fator de Crescimento da Epiderme
<b>ERO</b>	Espécies Reativas de Oxigênio
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>IDF</b>	Federação Internacional de Diabete
<b>IL-6</b>	Interleucina-6
<b>IL-8</b>	Interleucina-8
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>LABS</b>	<i>Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery</i>
<b>MEC</b>	Matriz Extracelular
<b>MMP</b>	Metaloproteinases

---

---

<b>MT1</b>	Matriz Tipo Membrana 1
<b>NAFLD</b>	<i>Nonalcoholic Fatty Liver Disease</i>
<b>NAS</b>	Escore de Atividade da DHGNA
<b>NASH</b>	<i>Nonalcoholic Steatohepatitis</i>
<b>NCEP ATP III</b>	National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>POF</b>	Pesquisa de Orçamentos Familiares
<b>PPARs</b>	Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma
<b>PDGF</b>	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
<b>TGF-beta-1</b>	Fator de Crescimento Transformador beta 1
<b>TGF-β1</b>	Fator Transformador de Crescimento
<b>TIMPs</b>	Inibidores Teciduais das MMP
<b>TNF</b>	Fator de Necrose Tumoral
<b>TNFα</b>	Fator de Necrose Tumoral α
<b>VEGF</b>	Fator de Crescimento Vascular Endotelial
<b>α-SMA</b>	Alfa Actina de Músculo Liso

---

---

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO .....	19
2.1 DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA.....	19
2.1.1 Definição .....	19
2.1.2 Classificação histológica .....	21
2.1.3 Graduação e estadiamento histológico .....	23
2.1.4 Patogênese .....	24
2.1.5 Esteatose hepática.....	26
2.1.6 Evolução do dano hepatocelular.....	27
2.1.7 Manifestações clínicas .....	32
2.2 FIBROSE HEPÁTICA .....	35
2.2.1 Definição.....	35
2.2.2 Fibrogênese .....	36
2.2.2.1 Composição da matriz extracelular do fígado normal e fibrótico .....	37
2.2.2.2 Atividade biológica da matriz extracelular.....	40
2.2.2.3 Fontes celulares da matriz extracelular .....	41
2.2.2.4 Degradação da matriz extracelular.....	42
2.2.2.5 Ativação da célula estrelada .....	44
2.2.2.6 Progressão e regressão da fibrose .....	49
2.2.3 Métodos de avaliação da fibrose .....	50
2.2.3.1 Métodos não invasivos .....	51
2.2.3.1.1 Métodos sorológicos .....	52
2.2.3.1.1.1 Marcadores indiretos .....	52
2.2.3.1.1.2. Marcadores diretos .....	54
2.2.3.1.2 Métodos de imagem.....	55

---

---

2.2.3.1.3 Combinação de métodos .....	56
2.2.3.2 Métodos invasivos .....	57
2.2.3.2.1 Medida da pressão portal .....	57
2.2.3.2.2 Biópsia hepática .....	57
2.3 OBESIDADE .....	64
2.4 CIRURGIA BARIÁTRICA.....	71
2.4.1 Impacto da cirurgia bariátrica na histologia hepática .....	78
3 JUSTIFICATIVA .....	80
4 OBJETIVOS .....	82
4.1 OBJETIVO GERAL.....	82
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	82
5 PACIENTES E MÉTODOS .....	83
5.1 DELINEAMENTO.....	83
5.2 PACIENTES .....	83
5.2.1 Critérios de inclusão .....	84
5.2.2 Critérios de exclusão .....	84
5.3 PROCEDIMENTOS .....	85
5.3.1 Técnicas utilizadas .....	85
5.3.1.1 Técnica cirúrgica .....	85
5.3.1.2 Técnica das biópsias .....	86
5.3.1.2.1 Biópsia Cirúrgica.....	86
5.3.1.2.2 Biópsia Percutânea.....	86
5.3.1.3 Análise das amostras hepáticas.....	87
5.3.1.3.1 Análise Histológica Convencional.....	87
5.3.1.3.2 Método de Quantificação de Fibrose .....	89
5.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS .....	90
5.5 TAMANHO DA AMOSTRA.....	91
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	92
5.7 ASPECTOS ÉTICOS .....	93
6 RESULTADOS.....	94
7 DISCUSSÃO .....	113
8 CONCLUSÃO .....	126

---

---

9 REFERÊNCIAS .....	128
---------------------	-----

## ANEXOS

Anexo 1 - Consentimento Informado da Punção Biópsia Hepática Percutânea .....	140
Anexo 2 - Termo de Consentimento do COM (Biópsia Hepática Transoperatória) .....	141
Anexo 3 - Carta de Submissão do Artigo Original.....	145
Anexo 4 - Artigo Original .....	146

---

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença universal de prevalência crescente e que vem adquirindo proporções epidêmicas, sendo um dos principais problemas de saúde pública da sociedade moderna.

A obesidade acarreta um risco aumentado de inúmeras doenças crônicas, como diabete melito, dislipidemia, doenças cardíaco e cerebrovasculares, doenças articulares degenerativas, neoplasias, apnéia do sono e esteatose hepática. Pacientes com obesidade severa (obesidade mórbida) têm este risco magnificado, com aumento expressivo da morbimortalidade.

A esteatose hepática é definida como um acúmulo de gordura no fígado, e é um dos componentes da doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), em inglês *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD), que é definida por características clínicas e histopatológicas. A DHGNA representa um espectro de condições caracterizadas histologicamente por esteatose hepática macrovesicular e ocorre em indivíduos que não consomem álcool em quantidades geralmente consideradas danosas ao fígado, e na ausência de outras doenças hepáticas crônicas. O termo DHGNA engloba esteatose, esteatohepatite não-alcoólica, fibrose em diferentes estágios e até cirrose. A

---

## *Introdução*

---

prevalência de DHGNA na população geral é paralela com a prevalência da obesidade e da resistência à insulina, que são os dois fatores de risco mais comuns para este tipo de doença hepática.

Os dados disponíveis sugerem que a esteatohepatite não alcoólica é uma doença benigna na maioria dos pacientes, mas está bem estabelecido que em alguns pacientes ela pode levar à cirrose, à insuficiência hepática e ao carcinoma hepatocelular.

O prognóstico da DHGNA está intimamente relacionado com o desenvolvimento de fibrose hepática, que ocorre como resultado da progressão da doença. O parênquima hepático é primeiro substituído por tecido conjuntivo, depois se torna fibrótico e, finalmente, cirrótico.

Até o momento, não há nenhum teste diagnóstico que possa com acurácia prognosticar quais pacientes irão desenvolver DHGNA avançada, isto é, fibrose em ponte, ou cirrose.

Os exames de imagem mais comumente utilizados atualmente são pouco sensíveis e com especificidade variável, não podendo, definitivamente, estabelecer o diagnóstico da DHGNA, nem seu grau de severidade. Por isso, a biópsia hepática permanece como o melhor teste diagnóstico para confirmar a suspeita clínica de DHGNA e, principalmente, estadiar a severidade do dano hepático e da fibrose.

Até o momento não há nenhum tratamento médico estabelecido e comprovado para DHGNA, mas uma perda de peso moderada e sustentada é o

---

## *Introdução*

---

principal suporte no tratamento desta patologia. Estudo de Mottin e colaboradores evidenciou que pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica apresentam importante regressão da esteatose após o emagrecimento.

O presente estudo visa identificar a prevalência de fibrose hepática em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, avaliar as possíveis modificações na fibrose decorrentes do emagrecimento após a cirurgia, e correlacionar os achados histológicos de fibrose com marcador sorológico de fibrose.

---

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

#### 2.1.1 Definição

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é, atualmente, a doença hepática mais comum nos países em desenvolvimento e a causa mais frequente de doença hepática crônica na América do Norte<sup>1</sup>.

É uma entidade definida por características clínicas e histopatológicas<sup>2</sup>, sendo que as alterações histológicas lembram a lesão hepática induzida por álcool, mas ocorre em indivíduos que não consomem álcool em quantidades geralmente consideradas danosas ao fígado e na ausência de outras doenças hepáticas crônicas<sup>3</sup>. Ela inclui um espectro que varia desde um simples acúmulo de gordura nos hepatócitos, sem inflamação ou fibrose (esteatose hepática simples), até esteatose hepática com componente necroinflamatório (esteatohepatite), que pode ou não ter fibrose associada. A esteatohepatite não alcoólica, em inglês *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH), pode progredir para

---

## *Referencial Teórico*

---

cirrose de 20 a 25% dos pacientes<sup>4, 5</sup>, e é hoje reconhecida como a principal causa de cirrose criptogênica<sup>6</sup>.

Ainda não há um consenso sobre a quantidade de álcool que diferencia a doença hepática alcoólica da não alcoólica. Muitos autores aceitam o consumo de até 30 g/dia de álcool para homens e 20 g/dia em mulheres, enquanto outros investigadores usam o *cut-off* de menos de 40 g/semana. Parece que a maior parte dos autores, atualmente, estabelece a quantidade de 20 g/dia para homens e 10 g/dia para mulheres como limite para a definição de doença não alcoólica<sup>4</sup>. É importante salientar que este nível de *cut-off* está bem abaixo do tradicional limiar para doença hepática induzida por álcool<sup>7</sup>.

A DHGNA tem sido cada vez mais reconhecida como uma condição potencialmente séria, que pode progredir para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular<sup>8, 9</sup>. Sua prevalência varia muito conforme a população estudada e o método utilizado para seu diagnóstico, mas estima-se que a prevalência global da DHGNA varie de 10 a 40% nas populações da América do Norte, Europa Ocidental, Austrália e América do Sul. Quanto à NASH, estima-se prevalência de 5,7 a 16,5%<sup>10</sup> na população geral. Sua frequência aumenta significativamente em indivíduos obesos e em pacientes com obesidade grave (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) a prevalência de DHGNA é em torno de 95 a 100% e de NASH de 20 a 50%<sup>5</sup>.

Como DHGNA e NASH estão associadas com resistência à insulina e obesidade, estas taxas de prevalência devem aumentar em todo o mundo, junto

---

## *Referencial Teórico*

---

com a epidemia pandêmica de obesidade e diabetes mérito tipo 2 (DM2)<sup>10</sup>. A importância disto se deve ao fato de que a NASH é uma doença fibrótica progressiva, na qual vão ocorrer cirrose e morte relacionada ao fígado em 20% e 12% desses pacientes respectivamente, num período de 10 anos. Isto também é de especial preocupação pelo crescente diagnóstico de NASH em crianças<sup>10</sup>.

A crescente prevalência de obesidade, junto com DM2, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica coloca uma grande parte da população em risco de desenvolver insuficiência hepática nas próximas décadas<sup>11</sup>.

Sua etiologia é multifatorial e está relacionada principalmente com obesidade, DM2, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica, que formam o que hoje se chama de Síndrome Metabólica, e que apresenta um alto risco de complicações cardiovasculares<sup>11</sup>.

### **2.1.2 Classificação histológica**

DHGNA SIMPLES – a principal característica histológica da DHGNA é o acúmulo de gordura na forma de triglicerídios dentro dos hepatócitos, a esteatose. A presença de mais de 5% de hepatócitos esteatóticos em uma biópsia hepática é aceito como critério mínimo para o seu diagnóstico histológico<sup>12</sup>. A esteatose geralmente é macrovesicular, mas também pode ser mista (macro e microvesicular).

---

## *Referencial Teórico*

---

Na DHGNA simples, além da esteatose podem ser vistos focos de inflamação lobular, inflamação portal leve e lipogranulomas. A extensão da esteatose é geralmente relatada de maneira semi-quantitativa, dividindo o parênquima hepático em terços: leve (5%-33%), moderada (33%-66%) e severa (>66%)<sup>12</sup>.

NASH – a maioria dos hepatopatologistas concorda que o critério mínimo para o diagnóstico histológico de NASH inclui esteatose, dano hepatocitário (geralmente na forma de balonização), e inflamação usualmente lobular (tipicamente localizada na zona 3)<sup>12</sup>.

A inflamação lobular é geralmente leve, e consiste de um infiltrado misto de células inflamatórias, composto de linfócitos, alguns eosinófilos e ocasionalmente poucos neutrófilos<sup>12</sup>.

A presença de fibrose não é uma característica necessária para o diagnóstico, mas costuma ser perissinusoidal e iniciando na zona 3.<sup>13</sup> Corpúsculos acidófilos, outra forma de lesão hepatocitária e característicos de apoptose, são comuns na NASH.

Fibrose portal sem fibrose perissinusoidal tem sido relatada em alguns casos de NASH relacionada à obesidade mórbida<sup>12</sup>.

No estágio de cirrose, a fibrose perissinusoidal e outras características de doença “ativa” podem estar ou não evidentes, por isso algumas vezes ela pode ser rotulada de criptogênica<sup>12, 13</sup>.

---

Outras alterações histológicas que podem ser vistas na NASH incluem corpúsculos de Mallory-Denk (embora não seja um requisito, sua presença fortalece o diagnóstico), megamitocôndrias, núcleos glicogenados e siderose.

### **2.1.3 Graduação e estadiamento histológico**

O primeiro sistema de graduação da atividade necroinflamatória e estadiamento da fibrose na NASH surgiu com Brunt e cols. em 1999<sup>14</sup>. Entre as classificações histológicas publicadas posteriormente, a mais amplamente utilizada atualmente, é a publicada em 2005 pelo NASH *Clinical Research Network* (CRN), patrocinado pelo *National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases*<sup>15</sup>. Este sistema tem muitas vantagens: é validado, é aplicável a todo espectro histológico da DHGNA, pode ser utilizado em adultos e crianças e gera um escore numérico para graduar a atividade da DHGNA, o escore de atividade da DHGNA (NAS). O NAS deriva do somatório dos escores individuais para esteatose, inflamação lobular e balonização hepatocelular, e varia de 0 a 8 (Tabela 1). No estudo de validação, NAS de 1 ou 2 definitivamente não era NASH, e NAS de 5 a 8 era definitivamente NASH.

Ainda neste sistema da NASH CRN, o escore para fibrose é baseado no método proposto por Brunt *et al* em 1999<sup>14</sup>, com a diferença de que o estágio 1 é agora subdividido em três sub-grupos, para diferenciar entre fibrose

---

## Referencial Teórico

---

perisinusoidal leve na zona 3 (1a), fibrose perisinusoidal densa ou moderada na zona 3 (1b) e apenas fibrose portal (1c).

**Tabela 1 - Classificação de NASH**

GRAU DE ESTEATOSE (E)	INFLAMAÇÃO LOBULAR (L) (focos de inflamação)	BALONIZAÇÃO HEPATOCITÁRIA (B)
0: < 5%	0: nenhuma	0: nenhuma
1: 5-33%	1: < 2	1: poucas células
2: 33-66%	2: 2-4	2: muitas células
3: > 66%	3: > 4	

Escore de atividade: E+L+B (0-8)

Escore de fibrose: 0: nenhuma; 1a: leve (perissinusoidal na zona 3), 1b: moderada (perissinusoidal na zona 3), 1c: portal/periportal apenas; 2: perissinusoidal na zona 3 e portal/periportal; 3: em ponte; 4: cirrose (provável ou definida).

FONTE: Brunt, EM<sup>12</sup>

### 2.1.4 Patogênese

Seus fatores de risco são bem conhecidos (Tabela 2), mas a patogenia da DHGNA ainda não está bem esclarecida. A teoria mais aceita atualmente foi proposta por Day e James em 1998 e se refere à teoria dos dois *hits*<sup>16</sup>. Atualmente, tem se falado em múltiplos *hits* com envolvimento da resistência à insulina, alteração na síntese e na excreção de ácidos graxos, *stress* do retículo endoplasmático com aumento do *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial, endotoxinas e citocinas, sinalização de apoptose e fibrose. A resistência à insulina seria a condição inicial (primeiro *hit*) para o acúmulo de ácidos graxos no hepatócito (esteatose), e o *stress* oxidativo e as citocinas sinalizariam os

---

eventos do segundo estímulo ou múltiplos estímulos para o desenvolvimento da inflamação e fibrose<sup>5</sup>.

**Tabela 2 - Fatores de risco para DHGNA**

<b>DISTÚRBIOS METABÓLICOS</b>
Obesidade
Diabete Melito tipo 2 ou intolerância à glicose
Resistência à insulina
Dislipidemia
Nutrição parenteral total
Perda de peso rápida
<b>FÁRMACOS</b>
Corticóide
Estrógenos
Amiodarona
Bloqueadores de canal de cálcio
Salicilatos
Tamoxifeno
Metotrexate
Cloroquina
Ácido valpróico
<b>DOENÇAS HEREDITÁRIAS</b>
Abetalipoproteinemia
Doença de Wilson
Doença de Weber-Christian
Lipodistrofia hereditária
<b>PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS</b>
<i>Bypass</i> jejunoileal
Ressecções extensas de intestino delgado
<b>OUTROS</b>
Desnutrição protéico-calórica
Doença inflamatória intestinal
Infecção pelo HIV

Adaptado de: Mattos, AA. Tratado de Hepatologia, 2010

Fortes evidências epidemiológicas, bioquímicas e terapêuticas fortalecem a premissa que o desarranjo fisiopatológico primário, na maioria dos pacientes com DHGNA, é a resistência à insulina<sup>1</sup>.

A resistência à insulina é uma síndrome clínica definida por uma diminuição do *clearance* metabólico da glicose e está associada com obesidade, hipertensão arterial sistêmica, DM2, hipertrigliceridemia, baixo colesterol HDL, hiperuricemia, hiperferritinemia, DHGNA, síndrome dos ovários policísticos, doença cardíaca aterosclerótica e vários tipos de câncer (mama, cólon e pâncreas)<sup>1</sup>.

A resistência à ação da insulina causa importantes alterações no metabolismo lipídico, como acentuação da lipólise periférica, aumento na síntese de triglicerídios e aumento na captação hepática de ácidos graxos, todos eles podendo contribuir para o acúmulo hepatocelular de triglicerídios<sup>6</sup>.

### **2.1.5 Esteatose hepática**

O primeiro *hit* para o desenvolvimento da DHGNA é um acúmulo excessivo de triglicerídios no fígado, influenciado pela resistência à insulina, modulado principalmente pelas adipocitocinas e disfunção na síntese e no transporte de triglicerídio celular<sup>5</sup>.

Esse acúmulo excessivo de triglicerídios no fígado, chamado de esteatose hepática, pode ocorrer por importação excessiva de ácidos graxos livres (AGL) do tecido adiposo, por diminuição da exportação hepática de AGL (secundária à reduzida síntese ou excreção de VLDL), ou por beta-oxidação de AGL prejudicada<sup>6</sup>.

---

Ou seja, a esteatose hepática resulta de uma interação complexa entre a produção de ácidos graxos e sua entrega ao fígado de um lado, e sua utilização e exportação do outro. Um desequilíbrio por uma disponibilidade aumentada (relacionada ao *turnover*) resulta em acúmulo de gordura. Essas vias são reguladas por fatores de transcrição que posteriormente são regulados por um grande número de citocinas e vias de sinalização<sup>1</sup>.

### **2.1.6 Evolução do dano hepatocelular**

Os AGL induzem inflamação pela ativação da via do fator nuclear Kb e pela expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias. Também tem sido relatada uma ampla ativação do sistema do complemento C3 e C4d em pacientes com DHGNA, que também tem um aumento de células apoptóticas no fígado. Além disso, infiltração hepática de neutrófilos assim como expressão de IL-8 e IL-6 são significativamente maiores em pacientes com deposição de C3 ativado<sup>17</sup>.

Outro achado importante, relacionado à ativação específica do sistema imune, inclui a infiltração intra-hepática aumentada de células *natural killer T*, que tem sido relacionadas a acentuar a inflamação através da produção de citocinas.

É importante salientar que o metabolismo lipídico anormal, pela alteração na regulação de vários fatores de transcrição nuclear, tem um papel

---

## *Referencial Teórico*

---

crucial na patogênese da inflamação, embora o mecanismo exato ainda não esteja bem definido<sup>17</sup>.

O excesso de ácidos graxos no hepatócito, direcionados para serem oxidados na mitocôndria, causa um aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) hepatotóxicas, que por sua vez, leva ao *stress* oxidativo, que é uma situação em que há um desequilíbrio entre a quantidade de pró-oxidantes (geradores de radicais livres) e antioxidantes (removedores de radicais livres). O *stress* oxidativo pode levar ao dano celular e tecidual, e pode modificar irreversivelmente macromoléculas biológicas, como DNA, proteínas, carboidratos e lipídios<sup>18</sup>.

Além disso, os AGL são indutores de várias lipoxigenases microsômicas do citocromo p-450, capazes de produzir ERO, e também, a mudança para beta-oxidação de AGL, no ambiente de defeitos pré-existentes na fosforilação oxidativa mitocondrial, pode resultar em aumento da formação de radicais livres, dano hepatocelular e fibrose<sup>6</sup>.

O excesso de ácidos graxos também pode causar ativação de outras vias de oxidação lipídica (peroxissômica e microsômica), que por sua vez geram mais ERO, aumentando o *stress* oxidativo hepático. Esse aumento pode causar peroxidação lipídica, cujos produtos intermediários são importantes agentes pró-inflamatórios e parecem ativar fibroblastos, favorecendo a fibrogênese (múltiplos *hits*). Assim, o *stress* oxidativo leva a necroinflamação e fibrose no fígado gorduroso. A indução das ERO também é acelerada em

---

## *Referencial Teórico*

---

condições de resistência à insulina e as adipocitocinas também podem influenciar o segundo *hit*<sup>5</sup>.

Os fatores que determinam a presença e extensão da necroinflamação ainda não estão bem entendidos. Vários possíveis mecanismos têm sido teorizados, incluindo fatores do hospedeiro, como defeitos na estrutura e função das mitocôndrias, limpeza prejudicada (inadequada) de radicais livres de oxigênio, ferro hepático aumentado, e produtos hepatotóxicos derivados da flora intestinal<sup>6</sup>.

Anormalidades estruturais mitocondriais significativas estão presentes em pacientes com NASH, mas não naqueles com esteatose hepática simples. Isto levou a hipótese de que, na ausência destes defeitos mitocondriais, a resistência periférica à insulina vai levar apenas ao desenvolvimento de esteatose simples<sup>6</sup>.

Várias citocinas pró-inflamatórias e mediadores inflamatórios têm sido identificados como tendo um papel na inflamação e lesão do hepatócito, incluindo a ativação do TNF-alfa, do sistema do complemento, mieloperoxidase do plasma e células *natural killer*, entre outras<sup>6</sup>.

Aumentos no tecido adiposo visceral e na gordura intra-hepática se correlacionam com aumento na gliconeogênese, aumento nos níveis de AGL e resistência à insulina. A gordura visceral também tem sido associada com inflamação e fibrose hepáticas em pacientes com NASH independente da resistência à insulina, um efeito possivelmente mediado por interleucina-6 (uma citocina pró-inflamatória)<sup>6</sup>.

---

## *Referencial Teórico*

---

Vários hormônios derivados do tecido adiposo, como a adiponectina, leptina e resistina são importantes reguladores da sensibilidade hepática à insulina. Em nível celular, estes efeitos parecem ser modulados através da ativação alterada de numerosos receptores, glicoproteínas de membrana e citocinas<sup>6</sup>.

O ferro hepático aumentado também pode ter um papel no desenvolvimento de NASH. A resistência à insulina está associada com níveis hepáticos de ferro aumentados, e a melhora do controle glicêmico está associada com melhora nas concentrações de ferritina sérica e ferro hepático. O mecanismo específico pelo qual o ferro hepático pode contribuir para a necroinflamação é desconhecido, mas pode estar relacionado com a geração de espécies radicais de oxigênio livre que ocorre no processo de redução do Fe<sup>3+</sup> em Fe<sup>2+</sup><sup>6</sup>.

Crescentes evidências fortalecem o papel central do TNF-alfa e outras citocinas inflamatórias na progressão de esteatose para NASH. Um desequilíbrio de citocinas, e principalmente um aumento na proporção TNF-alfa/adiponectina pode ser importante no desenvolvimento de NASH<sup>19</sup>.

A adiponectina é um hormônio secretado exclusivamente pelo tecido adiposo que produz efeitos benéficos no metabolismo lipídico, aumentando tanto o *clearance* lipídico do plasma quanto a beta-oxidação de ácidos graxos no músculo. Ela também tem efeito antiinflamatório direto, suprimindo a produção de TNF-alfa no fígado.

---

## *Referencial Teórico*

---

A leptina é um peptídeo produzido primariamente no tecido adiposo e exerce um efeito regulador importante no metabolismo dos ácidos graxos, orientando a rota metabólica destes para a oxidação mitocondrial ou para a síntese de triglicerídios. Em nível central promove saciedade. A deficiência de leptina relaciona-se com o fenótipo obeso e também com a redução da oxidação de ácidos graxos no fígado e o consequente acúmulo de gordura (esteatose)<sup>20</sup>.

A resistina é uma proteína derivada do tecido adiposo que parece ter um papel fisiológico no desenvolvimento da resistência à insulina, já que a sua expressão aumentada em modelos animais levou a intolerância à glicose, hiperinsulinemia e supressão prejudicada dos níveis de AGL<sup>21, 22</sup>.

Microrganismos intestinais têm sido implicados como potencial fonte de dano oxidativo hepatotóxico. Um mecanismo proposto é relativo à produção endógena de álcool e acetaldeído. Bactérias e fungos colônicos possuem uma enorme capacidade metabólica de gerar tanto etanol quanto acetaldeído. Bactérias intestinais também podem contribuir para o dano hepático através da produção de endotoxinas<sup>6</sup>.

A obesidade e a diabetes melito tipo 2, condições associadas com resistência periférica à insulina, são frequentemente observadas em pacientes com DHGNA, mas a resistência à insulina também tem sido observada em pacientes com NASH que não são obesos e nos que tem tolerância à glicose normal. E, apesar da forte associação, nem todos os pacientes com NASH tem

---

resistência à insulina, podendo sugerir que a NASH pode ser uma síndrome heterogênea com mais de uma causa<sup>6</sup>.

A história natural da DHGNA ainda permanece não bem definida, e parece que a progressão patológica de esteatose para NASH e cirrose pode nem sempre passar pelo estágio da inflamação. Uma preocupação crescente é com relação ao desenvolvimento do carcinoma hepatocelular, já que existe descrição de que ele pode se desenvolver em pacientes sem fibrose hepática significativa ou cirrose<sup>17, 23</sup>. Nestes casos havia uma associação com síndrome metabólica. Além disso, a maioria dos hepatocarcinomas “criptogênicos” nos EUA atualmente, são atribuídos à DHGNA, levando a especulação de que a síndrome metabólica irá levar a um aumento na incidência de carcinoma hepatocelular nas próximas décadas<sup>17</sup>.

### **2.1.7 Manifestações clínicas**

A DHGNA geralmente se manifesta entre a 4ª e 5ª décadas de vida, em pacientes assintomáticos que apresentam elevação de enzimas hepáticas em exames de rotina. A maioria dos pacientes é obesa e apresenta diabetes mérito, dislipidemia ou hipertensão arterial sistêmica. Estas condições fazem parte do que se chama atualmente de síndrome metabólica, que é, na verdade, um agrupamento de fatores de risco para doença cardiovascular.

---

## *Referencial Teórico*

---

Não existe um único critério aceito universalmente para definir a síndrome metabólica, sendo que os mais aceitos são os da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>24</sup>, do *European Group for the Study of Insulin Resistance*<sup>25</sup> e os do *National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III)*<sup>26</sup> (Tabela 3). Todos os grupos concordam nos componentes centrais da síndrome metabólica: obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica<sup>27</sup>.

A Federação Internacional de Diabete (IDF) sugeriu e publicou em 2006, uma nova definição, que a seu ver, facilitaria tanto a pesquisa quanto a prática clínica. Nesta nova definição, a obesidade central (avaliada pela medida da circunferência abdominal) é um pré-requisito para o diagnóstico da síndrome (Tabela 3). É importante salientar que os critérios antropométricos variam entre os diferentes grupos étnicos, com os valores sendo mais baixos entre os asiáticos<sup>28</sup>.

---

**Tabela 3 – Critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica**

<b>MEDIDA CLÍNICA</b>	<b>ATP III (3 DOS CRITÉRIOS ABAIXO)</b>	<b>IDF</b>
Circunferência abdominal	≥ 102 cm em homens ou ≥ 88 cm em mulheres (não asiáticos); ≥ 90 cm em homens ou ≥ 80 cm em mulheres (asiáticos)	≥ 94 cm em homens ou ≥ 80 cm em mulheres (europeus, africanos e oriente médio); ≥ 90 cm em homens ou ≥ 80 cm em mulheres (asiáticos, América central e do sul) <b>MAIS 2 OUTROS CRITÉRIOS ABAIXO</b>
Triglicerídios	≥ 150 mg/dl (ou em uso de medicação)	≥ 150 mg/dl (ou em uso de medicação)
Colesterol HDL	< 40 mg/dl em homens ou < 50 mg/dl em mulheres (ou em uso de medicação)	< 40 mg/dl em homens ou < 50 mg/dl em mulheres (ou em uso de medicação)
Pressão arterial	sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg (ou em uso de medicação)	sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg (ou em uso de medicação)
Glicose	≥ 100 mg/dl (ou em uso de medicação)	≥ 100 mg/dl (ou em uso de medicação)
		inclui DM

Adaptado de: Rosenzweig, J.L. et al. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008<sup>28</sup>

ATP III: Third Adult Treatment Panel

IDF: Federação Internacional de Diabetes

A DHGNA já é considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica<sup>29, 30</sup> e representa um fator de risco para doença cardiovascular<sup>30</sup>. Além disso, a presença da síndrome metabólica está associada com NASH e fibrose avançada em pacientes com DHGNA<sup>10, 17</sup>.

## 2.2 FIBROSE HEPÁTICA

### 2.2.1 Definição

A fibrose hepática é uma resposta cicatricial de reparação por uma agressão crônica e contínua ao fígado que pode ser causada por várias situações, incluindo vírus, doenças autoimunes, metabólicas, colestáticas e tóxicas, onde as regiões danificadas são encapsuladas por matriz extracelular (MEC)<sup>31, 32</sup>. Ela se desenvolve em quase todos os pacientes que apresentam dano hepático crônico, e em taxas variáveis, dependendo tanto da causa da doença hepática como de fatores do hospedeiro<sup>32</sup>. Os componentes da MEC na fibrose hepática são similares, independente da doença de base<sup>33</sup>.

O acúmulo de tecido conjuntivo (componentes da matriz extracelular) no fígado (por maior síntese e/ou menor degradação do componente fibrótico) causará distorções da arquitetura do parênquima, resultando em perda da função do órgão e aumento da resistência ao fluxo sanguíneo, podendo resultar em insuficiência hepática e hipertensão portal. Em suma, a fibrose hepática, no final, conduz à cirrose, que se caracteriza pela presença de fibrose grave, septos, nódulos de regeneração e alteração no fluxo sanguíneo<sup>33, 34</sup>.

---

### 2.2.2 Fibrogênese

A fibrogênese hepática é um processo complexo, composto por uma sequência de eventos, incluindo infiltração de células inflamatórias, apoptose de hepatócitos e proliferação de células mesenquimais produtoras de matriz, associado a um aumento no acúmulo dos componentes da MEC<sup>35</sup>.

Além disso, é um processo dinâmico que envolve a síntese, a remodelação e a degradação da MEC. Essa característica é conservada mesmo em fases avançadas da fibrose, quando já existe cirrose hepática, mantendo assim, significativo potencial de reversão<sup>34</sup>. O ponto exato aonde a fibrose se torna irreversível não é bem entendido, mas já existem evidências de que até estágios iniciais de cirrose podem ser reversíveis<sup>32</sup>.

A fibrose ocorre mais precocemente nas regiões em que o dano é mais severo. Por exemplo, a lesão pericentral é característica de hepatite alcoólica, e o desenvolvimento de fibrose pericentral (ou fibrose perivenular) é um marcador precoce da provável progressão para cirrose panlobular<sup>33</sup>.

Os miofibroblastos têm fundamental participação na fibrogênese. Estudos recentes mostram que os miofibroblastos hepáticos não são constituídos de uma população homogênea. Podem derivar de células estreladas quiescentes, de miofibroblastos portais e de células da medula óssea, além de poderem ser resultado de um fenômeno denominado transição mesenquimal epitelial, no qual derivam do epitélio de ductos biliares e de hepatócitos<sup>36</sup>.

---

A agressão hepática desencadeia necrose e inflamação local, com infiltrado de células mononucleares, que liberam citocinas, que podem estimular a síntese do tecido conjuntivo ou induzir sua degradação (fibrólise)<sup>31</sup>. Entre as citocinas encontram-se o TGF- $\beta$ 1 (fator transformador de crescimento), o TNF (fator de necrose tumoral), as interleucinas, a fibronectina e o fator de crescimento plaquetário. O TGF- $\beta$ 1 parece ser o principal envolvido na fibrogênese<sup>36</sup>.

O centro do evento fibrogênico é a ativação das células estreladas hepáticas, já que são as principais sintetizadoras da matriz extracelular na fibrose hepática<sup>31</sup>.

Células estreladas em seu estado ativado são os principais fibroblastos hepáticos. Muitos tipos de dano hepático ativam os macrófagos hepáticos, que então liberam citocinas capazes de ativar as células estreladas, que também secretam metaloproteinases de matriz que degradam proteínas da matriz<sup>37</sup>.

#### 2.2.2.1 Composição da matriz extracelular do fígado normal e fibrótico

A matriz extracelular (MEC) se refere ao arranjo de macromoléculas que compõem o esqueleto tanto do fígado normal quanto do fígado fibrótico.

Os componentes da MEC incluem diversas famílias de moléculas estruturais e de suporte como colágenos, glicoproteínas não colágenas, fatores de crescimento ligados à matriz, glicosaminoglicanos, proteoglicanos e

---

## *Referencial Teórico*

---

proteínas matricelulares. Além de prover a arquitetura do fígado, as moléculas da matriz são hoje reconhecidas por terem uma variedade de outras funções, como por exemplo, servir como transdutores transmembrana de sinais extracelulares<sup>32</sup>.

No fígado normal, colágenos tipo I, III e XI são encontrados na cápsula, ao redor dos grandes vasos e nos espaços-porta, enquanto só fibras esparsas contendo colágenos tipo I e III podem ser encontradas no espaço subendotelial. Pequenas quantidades de outros colágenos, incluindo os tipos IV, VI, XIV e XVIII também podem ser encontrados. Também estão presentes glicoproteínas, proteínas matricelulares e proteoglicanos<sup>38</sup>.

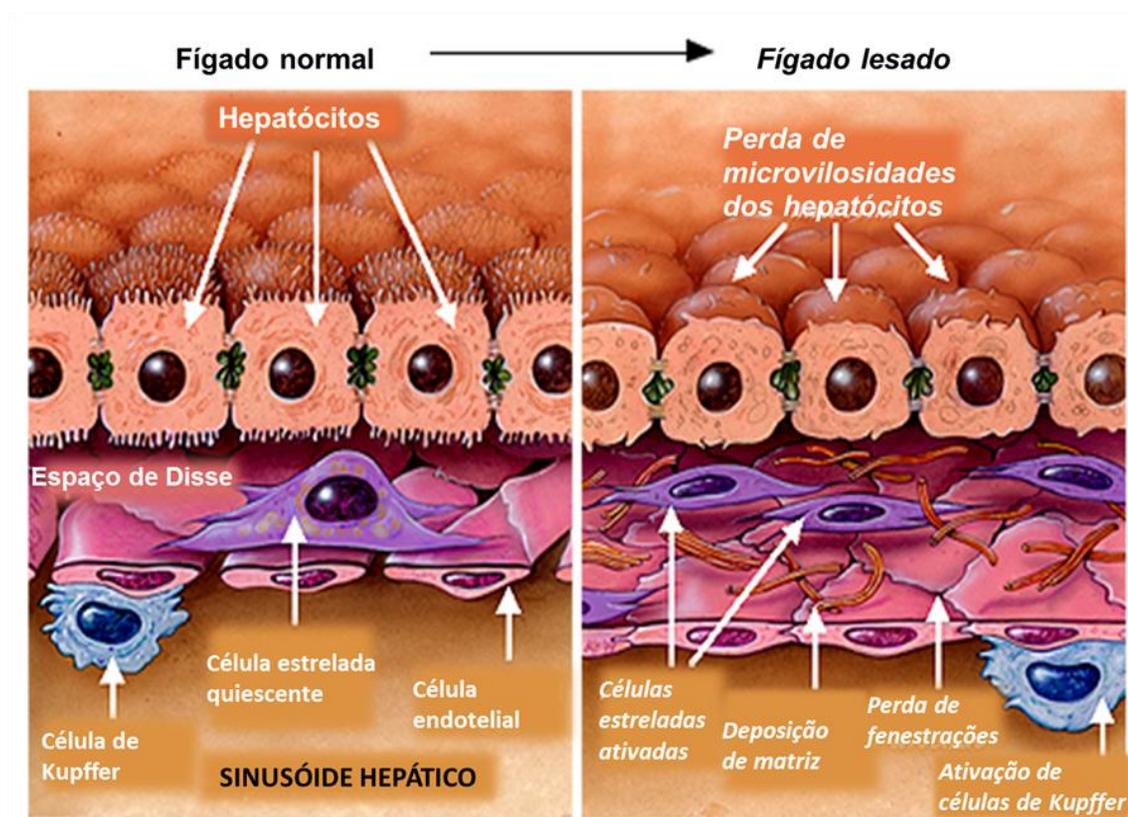
À medida que o fígado se torna fibrótico ocorrem alterações qualitativas e quantitativas na composição da MEC. O conteúdo total de colágeno aumenta de 3 a 10 vezes<sup>39</sup>, entretanto sem apresentar alteração na sua sequência ou estrutura. Ocorre um aumento significativo na matriz intersticial que é típica na reparação do dano, com aumento no colágeno tipo I, III e IV, além de algumas glicoproteínas, proteoglicanos e glicosaminoglicanos<sup>33, 40</sup>. Estes processos representam uma mudança no tipo de MEC no espaço subendotelial, da matriz tipo membrana basal de baixa densidade normal para a do tipo intersticial<sup>32</sup>. Esta substituição da matriz de baixa densidade para o tipo intersticial tem consequências na função dos hepatócitos, células estreladas hepáticas e células endoteliais, em parte explicando a disfunção metabólica e de síntese

---

## Referencial Teórico

observada em pacientes com fibrose avançada. A matriz de alta densidade também ativa as células estreladas hepáticas levando a perda de microvilosidades dos hepatócitos e desaparecimento das fenestrações endoteliais, prejudicando o transporte de solutos dos sinusóides para os hepatócitos, contribuindo mais ainda para a disfunção do hepatócito<sup>32, 41</sup>.

(Figura 1)



**Figura 1** - Alterações sinusoidais no dano hepático

Modificado de: Friedman, S.L.: Pathogenesis of hepatic fibrosis. 2011 UpToDate®

O fígado responde ao dano com estimulação angiogênica, com formação de novos vasos sanguíneos, remodelação sinusoidal e amplificação de células estreladas<sup>42</sup>. Assim, estão envolvidos mediadores angiogênicos como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e seus receptores relacionados, bem como mediadores vasoativos como óxido nítrico e monóxido de carbono. O acúmulo progressivo de componentes da MEC provoca um *feedback* positivo que acaba por amplificar a fibrose<sup>32</sup>.

#### 2.2.2.2 Atividade biológica da matriz extracelular

Alterações na matriz que ocorrem durante a fibrogênese alteram o comportamento celular por processos que envolvem receptores de membrana celular. Um dos mais característicos são as integrinas, uma grande família de proteínas ligantes de membrana, que controlam várias funções celulares incluindo expressão, crescimento e diferenciação de genes. Existem várias outras citocinas e proteínas de adesão envolvidas na fibrogênese hepática descritas.

A MEC também pode, indiretamente, afetar a função celular pela liberação de fatores de crescimento solúveis (citocinas), como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento de hepatócitos (HGF), o fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF) e

---

fator de crescimento de células endoteliais vasculares (VEGF)<sup>38</sup>. O fator de crescimento transformador beta 1 (TGF-beta-1), derivado de fontes parácrinas e autócrinas, permanece a citocina fibrogênica clássica<sup>43</sup>.

#### 2.2.2.3 Fontes celulares da matriz extracelular

A célula estrelada hepática (anteriormente chamada de lipócito, célula de Ito, armazenadora de gordura, ou célula perisinusoidal) é a principal fonte da MEC tanto no fígado normal quanto no fibrótico. Outras células tipo mesenquimal de várias outras fontes também contribuem para o acúmulo total de matriz, como os fibroblastos portais clássicos, células derivadas da medula óssea e fibroblastos derivados da transição epitelial mesenquimal<sup>32</sup>.

As células estreladas hepáticas, localizadas no espaço de Disse, entre os hepatócitos e as células endoteliais, representam um terço da população de células não parenquimatosas e cerca de 15% do número total de células residentes no fígado normal. No fígado normal elas são o principal reservatório de retinóides (metabólitos da vitamina A), que têm de 40 a 70 % dos retinóides do corpo<sup>44</sup>.

Na verdade, as células estreladas compreendem um grupo de células um tanto heterogêneo, que são funcionalmente e anatomicamente similares, mas diferem na sua expressão de filamentos citoesqueléticos, seu conteúdo de retinóide e no seu potencial de ativação.

---

Durante a ativação, as células estreladas sofrem uma transição de célula quiescente, rica em vitamina A, para miofibroblasto proliferativo, fibrogênico e contrátil. Células com ambas as características, de quiescente e ativada, são algumas vezes chamadas de células “transicionais”. Esta mudança é morfológicamente caracterizada por um aumento do retículo endoplasmático rugoso, diminuição das gotículas de vitamina A, uma membrana nuclear enrugada, aparecimento de filamentos contráteis e proliferação<sup>32</sup>. Células endoteliais sinusoidais também contribuem de maneira importante para a fibrose precoce<sup>32</sup>.

#### 2.2.2.4 Degradação da matriz extracelular

As metaloproteinases (MMP) são as principais enzimas responsáveis pela degradação da MEC, e os inibidores teciduais das MMP (TIMPs) também têm papel fundamental. A degradação da MEC é provavelmente regulada pelo balanço entre as atividades das MMP e dos TIMP<sup>34</sup>. As metaloproteinases e TIMP seriam produzidos pelas células estreladas sob a regulação de citocinas inflamatórias<sup>31</sup>.

A fibrose reflete um balanço entre a produção e a degradação da matriz. A degradação da MEC é um componente importante da fibrose hepática, já que a ruptura precoce da matriz hepática normal pelas proteases

---

## *Referencial Teórico*

---

(degradação patológica da matriz) leva à formação de uma matriz cicatricial, que apresenta efeitos deletérios na função celular. Além disso, a reabsorção do excesso de matriz, em estados de fibrose estabelecida nos pacientes com hepatopatias crônicas (degradação terapêutica da matriz), através de citocinas como as metaloproteinases de matriz, poderia levar a uma reversão da disfunção hepática e da hipertensão portal<sup>45</sup>.

Um elemento importante na remodelação da matriz são as metaloproteinases de matriz, enzimas que degradam especificamente substratos colágenos e não-colágenos<sup>45</sup>, e são reguladas em muitos níveis, permitindo que sua atividade fique restrita a pequenas regiões do ambiente pericelular. Podem ser ativadas pelas proteinases de matriz tipo membrana 1 (MT1-MMP) ou pela plasmina e são inibidas pelos inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMPs). Assim, a atividade do colágeno reflete a quantidade de metaloproteinases ativadas e seus inibidores, principalmente as TIMPs<sup>32</sup>. Além disso, a atividade das MMP e do TIMP-1 parece ser fundamental na reversão da fibrose<sup>34</sup>.

A falha em degradar a matriz intersticial aumentada, ou matriz cicatricial, é o principal determinante de progressão da fibrose. A metaloproteinase-1 de matriz (MMP-1) é a principal protease que pode degradar o colágeno tipo I, o principal colágeno no fígado fibrótico. Entretanto, fontes desta enzima não estão tão claramente estabelecidas como as colagenases do tipo IV. É importante salientar que a progressão da fibrose está associada com marcado aumento na TIMP-1 e TIMP-2, levando a uma

---

diminuição em cadeia na atividade das proteases, e assim, mais acúmulo de matriz. A expressão sustentada da TIMP-1 está surgindo como a razão chave para a fibrose progressiva e sua diminuição é um importante pré-requisito para permitir a regressão da fibrose<sup>32</sup>.

#### 2.2.2.5 Ativação da célula estrelada

Em condições normais as células estreladas encontram-se no fígado na forma quiescente e produzem pequenas quantidades de componentes da MEC para a formação da membrana basal. Entretanto, podem ser ativadas por determinados fatores, como citocinas e radicais oxidativos reativos, que são produzidos por hepatócitos lesionados, células de Kupffer ativadas, células endoteliais, macrófagos e neutrófilos<sup>34</sup>.

Nesse processo as células estreladas quiescentes perdem suas reservas de vitamina A e transformam-se em células transicionais e, posteriormente em miofibroblastos (normalmente ausentes do fígado), que tem conteúdo aumentado de miofilamentos e alfa actina de músculo liso ( $\alpha$ -SMA), e expressão aumentada de genes de transcrição do pró-colágeno, sendo capazes de sintetizar dez vezes mais colágeno que os hepatócito<sup>31, 37</sup>.

O processo de ativação é a transdiferenciação da célula estrelada em um miofibroblasto ativo e ocorre em duas fases, uma fase de iniciação, também chamada de pré-inflamatória, e outra fase de perpetuação<sup>32</sup>.

---

## *Referencial Teórico*

---

A iniciação se refere a mudanças na expressão dos genes e do fenótipo, que tornam a célula responsiva a vários fatores de crescimento e ocorre principalmente por estímulo parácrino.

As primeiras mudanças observadas durante a ativação da célula estrelada resultam de estimulação parácrina por todas as células vizinhas, como endotélio sinusoidal, células de Kupffer, hepatócitos, leucócitos e plaquetas. As células endoteliais participam da conversão do TGF-beta da forma latente para ativa, profibrogênica. As plaquetas são outra importante fonte de estímulo parácrino, incluindo o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), TGF-beta-1, e fator de crescimento da epiderme (EGF). O TGF-beta-1, derivado de fontes parácrinas e autócrinas, é a mais característica e mais potente citocina fibrogênica<sup>32</sup>.

As células de Kupffer estimulam a síntese da matriz, a proliferação celular e a liberação de retinóides pelas células estreladas, através da ação de citocinas (especialmente TGF-beta-1), além da geração de espécies reativas de oxigênio que são capazes de potencializar a ativação e síntese de colágeno pelas células estreladas<sup>46</sup>.

A apoptose de hepatócitos que se segue a um dano promove a iniciação da célula estrelada<sup>32</sup>.

O citocromo CYP2E1 pode ter um papel importante na geração de espécies reativas de oxigênio que estimulam as células estreladas hepáticas<sup>32</sup>. As ERO são geradas por peroxidação lipídica dos hepatócitos, macrófagos,

---

## *Referencial Teórico*

---

células estreladas e outras células inflamatórias. A geração de ERO nos hepatócitos (na NASH e ASH) resulta da indução do citocromo P450 2E1 levando a dano pericentral (zona 3)<sup>32</sup>.

Determinados agentes agressores podem levar à formação de ERO, capazes de se ligar a lipídios da membrana, causando peroxidação lipídica. Os produtos da lipoperoxidação apresentam elevado potencial fibrogênico, pelo estímulo direto das células estreladas. A formação dessas ERO no fígado depende do estado do sistema antioxidante representado principalmente pelo sistema da glutathiona, além de licopenos, betacarotenos, vitaminas E e C, que atuam como aceptores dos radicais livres impedindo a lipoperoxidação<sup>31</sup>.

A perpetuação resulta do efeito destes estímulos na manutenção do fenótipo ativado e na geração de fibrose, envolvendo pelo menos sete fatores: proliferação, quimiotaxia, fibrogênese, contratilidade, degradação da matriz, perda retinóide e liberação de citocinas por leucócitos. O efeito destas alterações é aumentar o acúmulo da matriz extracelular<sup>47</sup>. (Figura 2)

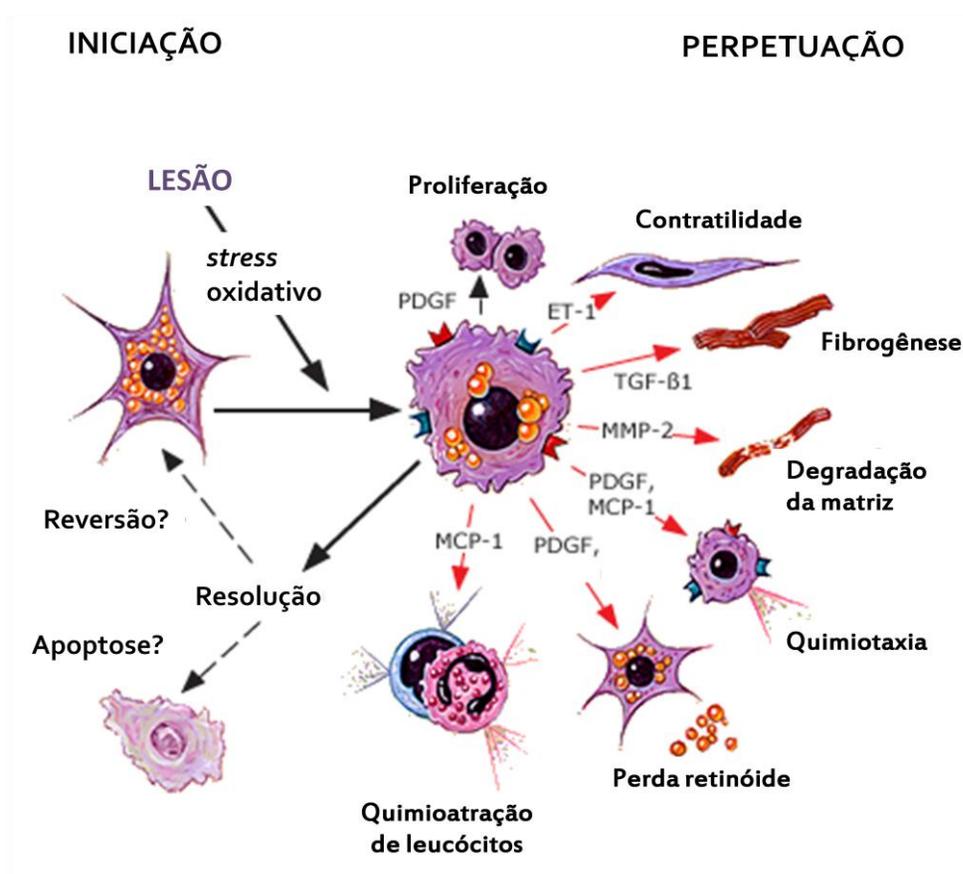
A proliferação e a quimiotaxia levam a um aumento no número de células produtoras de colágeno, assim como, mais produção de matriz por célula. O caminho mais direto que as células estreladas influenciam a fibrose é aumentando a produção da matriz e a formação da cicatriz. O componente da cicatriz melhor estudado é o colágeno tipo I, e o maior estímulo para sua produção é o TGF-beta, que também estimula a produção de outros componentes da matriz, como fibronectina e proteoglicanos. O colágeno I

---

## Referencial Teórico

também é estimulado por outros fatores, como retinóides, angiotensina II, interleucina-1b, fator de necrose tumoral e acetaldeído, mas nenhum destes é tão potente quanto o TGF-beta-1<sup>32</sup>.

Os produtos da peroxidação lipídica são importantes estímulos para a produção da MEC. Seus efeitos podem ser amplificados pela perda da capacidade antioxidante das células estreladas quando se ativam. Essa compreensão tem sido importante para o estudo de antioxidantes no tratamento de várias doenças hepáticas<sup>32</sup>.



**Figura 2** - Ativação de células estreladas

Adaptado de: Friedman, S.L.: Pathogenesis of hepatic fibrosis. 2011 UpToDate®<sup>32</sup>

## *Referencial Teórico*

---

A concentração hepática de ferro parece também influenciar a fibrogênese (pelo menos em pacientes com hepatite C), e a reserva de ferro se correlaciona com a severidade histológica e com o número de células estreladas<sup>32</sup>.

O fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF/CCN2) também é um potente estímulo fibrogênico para as células estreladas, e é regulado por hiperglicemia e hiperinsulinemia<sup>32</sup>.

A sinalização neuro-humoral contribui para a resposta das células estreladas. Canabinóides são potentes mediadores da esteatose hepática, da ativação das células estreladas e da fibrose<sup>48</sup>, assim como causam alterações hemodinâmicas associadas à doença hepática avançada.

A contratilidade das células estreladas parece ser a principal determinante no aumento da resistência portal durante a fibrose hepática. As bandas de colágeno típicas da cirrose em estágio final contém um grande número de células estreladas ativadas, e isso impede o fluxo sanguíneo portal por contrair individualmente os sinusóides e por causar contração do fígado cirrótico<sup>49</sup>.

A degradação da matriz – como as células estreladas expressam todos os componentes necessários para a degradação patológica da matriz, elas têm um papel chave não só na produção da matriz, como também na degradação da matriz.

---

## *Referencial Teórico*

---

A ativação das células estreladas é acompanhada de perda das gotículas perinucleares de retinóide (vitamina A), embora não se saiba se essa perda é necessária para a ativação.

Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) têm sido identificados em células estreladas e sua expressão diminui com a ativação<sup>50</sup>.

Sinalização inflamatória e quimioatração de leucócitos – as células estreladas podem amplificar a resposta inflamatória induzindo infiltração de leucócitos mono e polimorfonucleares. Além disso, elas também produzem quimioatraentes de neutrófilos que contribuem para o acúmulo de neutrófilos característico da doença alcoólica hepática<sup>32</sup>.

### 2.2.2.6 Progressão e regressão da fibrose

A taxa de progressão da fibrose em um paciente com doença hepática crônica não pode ser predito com certeza, mas existem algumas regras gerais<sup>33</sup>:

1. A fibrose requer pelo menos vários meses a anos de agressão contínua.
  2. A severidade da inflamação, da necrose e do dano geralmente se correlaciona com a taxa de progressão.
-

3. Agressão hepática concomitante por mais de um agente é sinérgico para a progressão da fibrose.
4. O genótipo do hospedeiro é um determinante intrínseco da progressão da fibrose.
5. O exato momento em que a fibrose se torna irreversível não é conhecido. A cirrose bem estabelecida, com formação nodular e hipertensão porta é geralmente considerada irreversível, mas lesões mais intermediárias podem apresentar importante regressão, desde que a causa do dano hepático esteja controlada, e também possivelmente, com novas intervenções terapêuticas que estão sendo estudadas.

### **2.2.3 Métodos de avaliação da fibrose**

A avaliação da fibrose hepática é fundamental para determinar o prognóstico da doença hepática, a necessidade de iniciar medidas terapêuticas e verificar sua eficácia, assim como monitorar a progressão ou regressão da fibrose. Também é importante para detectar a presença de doença hepática grave, já que muitas doenças hepáticas crônicas são assintomáticas e pouco expressivas clinicamente<sup>34, 51</sup>.

Os métodos para a avaliação da fibrose podem ser divididos em invasivos e não invasivos, conforme a Tabela 4.

---

**Tabela 4 - Métodos para avaliação de fibrose hepática**

---

**NÃO INVASIVOS**

---

- Métodos Sorológicos
  - Testes de rotina
  - Marcadores de fibrogênese
- Métodos de Imagem
  - Ultrassonografia
  - Elastografia
  - Elastografia por Ressonância Magnética
- Combinação de Métodos

---

**INVASIVOS**

---

- Medida da pressão portal
- Biópsia hepática - histologia

---

Adaptado de: Mattos, AA. Tratado de Hepatologia, 2010

### 2.2.3.1 Métodos não invasivos

Pela natureza invasiva da biópsia hepática, têm sido estudados e desenvolvidos métodos não invasivos de avaliação da doença hepática. O marcador ideal deveria ser específico para fibrose hepática, não invasivo, propiciar seu estadiamento acurado, não ser influenciado por comorbidades e drogas, ser sensível, reprodutível e custo-efetivo. Nenhum dos marcadores avaliados até o momento preencheu esses critérios<sup>34, 51</sup>. Muitos testes sorológicos diferentes já foram estudados e vários são comercialmente disponíveis; mas, por enquanto, eles são principalmente úteis para detectar fibrose avançada ou para excluir fibrose ou mínima fibrose<sup>52</sup>. Eles não são

---

quantitativos e não são suficientemente precisos para avaliar a progressão da doença ou o efeito da terapia. Novas técnicas de imagem, como medida da elasticidade do fígado usando elastografia transitória podem avaliar a fibrose mais diretamente. Entretanto, o uso destas técnicas na prática clínica de rotina ainda não foi bem definido. Uma grande variedade de outras técnicas de imagem podem se tornar disponíveis, incluindo espectroscopia por ressonância magnética, mas necessitam mais investigações<sup>52</sup>.

#### 2.2.3.1.1 Métodos sorológicos

Podem ser divididos em diretos e indiretos, e existem também vários índices que combinam marcadores diretos e/ou indiretos, e alguns incluem outras avaliações sorológicas e dados demográficos.

*2.2.3.1.1.1 Marcadores indiretos* – refletem lesão hepática e alterações na função hepática e incluem a determinação de aminotransferases (ALT e AST) e da GGT, dosagem de bilirrubinas, contagem de plaquetas, proteínas de transporte e avaliação da coagulação, entre outros<sup>34, 53</sup>. Existem também vários índices que combinam marcadores diretos e/ou indiretos, e alguns incluem outras avaliações sorológicas e dados demográficos.

---

## ÍNDICES QUE UTILIZAM MARCADORES INDIRETOS –

- ❖ **Relação AST/ALT** – este índice constitui um dos marcadores não invasivos mais conhecidos na prática clínica para a identificação não invasiva de cirrose<sup>54</sup>. A relação AST/ALT é aproximadamente 0,8 em pessoas normais<sup>55</sup>. Esta razão tende a aumentar com os graus mais avançados de fibrose, e resultados  $\geq 1$  foram sugeridos como diagnóstico de cirrose. Entretanto, como os resultados têm sido inconsistentes, sua utilidade clínica para o diagnóstico de cirrose ainda não está bem definida<sup>55</sup>.
  
- ❖ **APRI** – significa *AST to platelet ratio index*, e é um índice calculado com o valor da AST e a contagem de plaquetas<sup>56</sup>. O número de plaquetas diminui com a progressão da fibrose e com o agravamento da hipertensão portal (tanto por diminuição da produção de trombopoietina quanto pelo sequestro pelo baço). A vantagem do teste é que se baseia em exames utilizados na avaliação de rotina de pacientes com doenças hepáticas. Uma metanálise com 22 estudos, em pacientes com hepatite C, mostrou diferentes valores de sensibilidade e especificidade de acordo com os valores de limite do índice<sup>57</sup>:

Com um APRI a partir de 0,5 apresentou sensibilidade de 81% e especificidade de 50% para fibrose significativa.

---

## *Referencial Teórico*

---

Com um APRI no limiar de 1,0 mostrou sensibilidade de 76% e especificidade de 71% para prever cirrose.

O teste parece ser mais útil para excluir fibrose significativa e sua desvantagem é não permitir a classificação do grau de fibrose.

❖ **NAFLD Fibrosis Score** – combina as variáveis: idade, hiperglicemia, índice de massa corporal (IMC), plaquetas, albumina e AST/ALT. Em trabalho com grande número de pacientes (733) com doença hepática gordurosa não alcoólica foi observado VPN de 88% a 93% para fibrose avançada utilizando-se baixo valor de corte do teste, e VPP de 82% a 90% utilizando-se valor de corte alto. A conclusão é que o uso do teste poderia evitar a biópsia hepática em 75% dos casos<sup>58</sup>.

Existem outros testes como, FibroTest, FibroSure, ActiTest e índice PGA, entre outros, que utilizam parâmetros incomuns e com necessidade de padronização de laboratório, como alfa-2-macroglobulina, alfa-2-globulina, gamaglobulina, apolipoproteína A, sendo por isso de utilização mais restrita e não tão rotineira.

2.2.3.1.1.2. *Marcadores diretos* – os marcadores sorológicos diretos avaliam a fibrogênese, ou seja, a deposição ou degradação da MEC. Avaliam os elementos estruturais da fibrogênese e os mediadores inflamatórios envolvidos.

---

## *Referencial Teórico*

---

Incluem a determinação de produtos da síntese ou degradação do colágeno, enzimas envolvidas na biossíntese ou degradação da MEC, glicoproteínas da MEC, proteoglicanos e glicosaminoglicanos. Os marcadores diretos refletem o *turnover* da MEC, e os mais usados são os colágenos dos tipos I e IV, laminina, fibronectina, citocinas, MMPs (metaloproteinases) e TIMPs (inibidores teciduais de metaloproteinases) e o glicosaminoglicano ácido hialurônico<sup>31</sup>. Uma das limitações desses marcadores é que não são específicos para o fígado, por isso, seus níveis séricos podem aumentar em outras situações, como doenças autoimunes, renais, pancreatites e fibrose pulmonar<sup>34</sup>.

### 2.2.3.1.2 Métodos de imagem

Os métodos de imagem utilizados na rotina clínica para avaliação das alterações hepáticas difusas e crônicas são a ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. Todos são capazes de demonstrar fibrose e cirrose, mas têm limitações na sensibilidade e também não conseguem fazer a estratificação adequada dos graus de fibrose.

Novos métodos ou novas aplicações dos métodos aparecem como alvos de pesquisa à procura de maior acurácia diagnóstica. Estes métodos são baseados em ultrassonografia ou ressonância magnética e a maioria ainda está restrita à pesquisa.

---

A mais difundida até o momento para o diagnóstico de fibrose e cirrose é o elastograma usando o Fibroscan®, que avalia a fibrose pela medida da elasticidade do tecido através de ultrassonografia.

A elastografia por ressonância magnética talvez seja uma das mais promissoras, principalmente porque parece ter potencial para estratificação da fibrose<sup>34</sup>.

A combinação de elastograma e FibroTest oferece o melhor desempenho no diagnóstico de fibrose significativa e grave na hepatite crônica C. Usando os dois testes associados, a biópsia hepática pôde ser evitada em 77% dos pacientes na sua avaliação inicial<sup>59</sup>.

#### 2.2.3.1.3 Combinação de métodos

Existem vários índices que combinam, de maneira diferente, diversos marcadores, diretos e/ou indiretos, e também dados demográficos como idade, sexo, bilirrubinas, GGT, ácido hialurônico, alfa-2-macroglobulina, AST, albumina e TIMP-1, e são: Hepascore, SHASTA Index e FibroSpect<sup>34</sup>.

---

### 2.2.3.2 Métodos invasivos

#### 2.2.3.2.1 Medida da pressão portal

É um método indireto de avaliação da fibrose através da relação entre a medida do gradiente de pressão venosa hepática e a rigidez hepática medida por elastografia. Não é muito utilizado por ser invasivo e disponível apenas em centros especializados<sup>34</sup>.

#### 2.2.3.2.2 Biópsia hepática

A biópsia hepática, embora tenha limitações, ainda é considerada padrão-ouro para se avaliar a fibrose hepática. As suas limitações incluem o risco de complicações, erros de amostragem e variação interobservadores.

Para a realização da biópsia hepática existem várias técnicas: biópsia percutânea às cegas, biópsia transjugular, biópsia laparoscópica, biópsia em cunha e a biópsia com agulha fina, guiada por ultrassonografia, ou por tomografia computadorizada. Todas elas têm vantagens e desvantagens, devendo ser avaliada em cada caso, qual a melhor técnica a ser utilizada<sup>60</sup>.

---

A biópsia hepática percutânea convencional é a mais simples, rápida e mais comumente usada na atual prática médica, e é bastante segura em mãos experientes<sup>61</sup>.

Uma das limitações da biópsia, entretanto, é o erro de amostragem, geralmente relacionado com o tamanho do fragmento, o número de espaços porta e a fragmentação da amostra. O tamanho do espécime de biópsia varia entre 1 e 3 cm de comprimento e entre 1,2 e 2 mm de diâmetro, e a biópsia representa apenas 1:50.000 do órgão. Usualmente, para avaliação da doença hepática difusa, um espécime de 1,5 cm de comprimento é considerado adequado para ser feito o diagnóstico. Tem sido dito que seria necessário um fragmento de pelo menos 2,5 cm para uma adequada avaliação da fibrose<sup>34</sup>, mas para isso, talvez, seja preciso fazer mais de uma punção do fígado, o que aumentaria o risco de complicações e de desconforto ao paciente<sup>62</sup>.

Alguns autores consideram necessária a visualização de no mínimo cinco espaços-porta<sup>34</sup>, outros consideram necessária a presença de seis<sup>63</sup> ou dez espaços-porta<sup>64</sup>. Atualmente, a AASLD (*American Association for the Study of Liver Disease*) considera adequado um número maior que 11 espaços-porta<sup>52</sup>. Mas a maioria dos patologistas fica satisfeita com uma biópsia que contenha de seis a oito espaços-porta, independente do tamanho.

Além disso, agulhas mais cortantes são mais adequadas para evitar a fragmentação da amostra. Um espécime adequado pode ser obtido por agulhas padrão, comumente utilizadas para biópsia hepática, que medem entre 1,4 a

---

## *Referencial Teórico*

---

1,8 mm de diâmetro. As agulhas para biópsia hepática percutânea são categorizadas em agulhas de sucção (agulha de Menghini, agulha de Klatskin, agulha de Jamshidi) e agulhas cortantes (agulha de Vim-Silverman e agulha de Trucut, com ou sem mecanismo de pistola)<sup>65</sup>.

Usualmente, a prática padronizada para biópsia é ambulatorial, observando-se alguns critérios: durante as primeiras 24 horas após o procedimento o paciente deve estar em local no qual seja possível retornar ao hospital em que foi feita a biópsia em no máximo 30 minutos, ao início de qualquer sintoma adverso. Ele deverá ser hospitalizado se houver evidência de sangramento, vazamento de bile, pneumotórax, evidência de perfuração de órgão ou se a dor apresentada requerer mais de uma dose de analgésicos nas primeiras quatro horas após a biópsia<sup>66</sup>.

As complicações são raras, sendo relatadas como significativas, ou seja, quando requerem hospitalização ou observação mais prolongada, em 1% a 5% dos casos<sup>61</sup>. Dentro das primeiras 24 horas após a biópsia ocorrem 90% das principais complicações, sendo que a maioria se manifesta ainda nas primeiras 2 horas. Dor e hipotensão arterial são as complicações predominantes. As complicações menores são desconforto transitório no local da biópsia, dor que requer analgésico e hipotensão leve e transitória por reação vagal. Aproximadamente  $\frac{1}{4}$  dos pacientes tem dor no quadrante superior direito ou ombro direito após a biópsia hepática. A dor geralmente é surda e de pequena intensidade. Dor abdominal severa alerta para complicações como sangramento e peritonite<sup>61</sup>.

---

## *Referencial Teórico*

---

Apesar de raro, o sangramento severo (0,01 a 0,04%)<sup>52</sup>, é a complicação mais séria da biópsia percutânea, e ocorre geralmente nas primeiras três horas após o procedimento. Sangramento intraperitoneal pode resultar de laceração causada pela aspiração profunda durante a biópsia, ou pode ser ocasionado pelo trauma penetrante de um ramo da artéria hepática, ou veia porta, conforme o tipo de técnica utilizada<sup>60</sup>. Os fatores de risco para hemorragia depois da biópsia hepática, além dos distúrbios de coagulação são idade avançada, mais de três penetrações com a agulha na punção, e presença de hemangioma, cirrose ou câncer no fígado.

Um pequeno hematoma intra-hepático ou subcapsular pode ser notado após a biópsia hepática mesmo em pacientes assintomáticos, bem como hematomas maiores com alteração hemodinâmica e diminuição do hematócrito. A conduta conservadora é geralmente suficiente<sup>60</sup>.

Outra complicação é a hemobilia, bem menos frequente (0,006%), que usualmente se apresenta com a tríade, sangramento gastrointestinal, dor em hipocôndrio direito e icterícia, em aproximadamente 5 dias após a biópsia<sup>61</sup>.

Bacteremia transitória tem sido relatada em 6 a 14% dos pacientes após a biópsia hepática, geralmente sem consequências maiores. Septicemia e choque podem se desenvolver em situações raras nos pacientes com obstrução biliar e colangite<sup>61</sup>.

A mortalidade geralmente é relacionada à hemorragia e é bastante incomum após biópsia percutânea. Os números variam amplamente na

---

## *Referencial Teórico*

---

literatura, mas a taxa mais quotada é de 1 em 10.000 biópsias, sendo mais frequente em pacientes com lesões malignas<sup>52, 61</sup>. Cirrose, infecção avançada por HIV, hemofilia ou outra diátese sanguínea severa são fatores de risco para sangramento significativo após a biópsia<sup>61</sup>.

Os critérios de contra-indicação variam dependendo da habilidade do médico e das condições locais disponíveis. Por este motivo, muitas das contra-indicações são consideradas relativas<sup>52</sup>. (Tabela 5)

**Tabela 5 - Contra-indicações para biópsia hepática percutânea**

<b>Absolutas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Paciente não cooperativo</li> <li>○ Coagulopatia severa</li> <li>○ Infecção do leito hepático</li> <li>○ Obstrução biliar extra-hepática</li> </ul>
<b>Relativas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ascite</li> <li>○ Obesidade mórbida</li> <li>○ Possibilidade de lesão vascular</li> <li>○ Amiloidose</li> <li>○ Cisto hidático</li> </ul>

Fonte: Hepatology, Rockey DC et al, vol.49, 2009

Salienta-se que o procedimento deve ser precedido de adequada informação ao paciente, incluindo riscos, benefícios e limitações. Além disso, o consentimento informado do paciente é considerado indispensável, independente dos outros procedimentos éticos e legais para pesquisa<sup>52, 67</sup>.

---

Como a variação interobservadores também é uma limitação, pelo alto grau de subjetividade dos métodos, é importante que métodos padronizados e consagrados de avaliação de fibrose sejam utilizados<sup>34</sup>.

Na experiência de alguns autores<sup>34</sup>, utilizando-se avaliação cuidadosa da coagulação e empregando-se agulha Trucut e ultrassom para guiar o procedimento, as complicações tornaram-se muito raras, não havendo complicação grave ou óbito após a sua adoção.

A importância da biópsia hepática também está evidenciada na frase muito bem escrita em publicação de 2010 por Elizabeth Brunt: “É reconhecido que, imperfeita como ela é, a avaliação por biópsia hepática permanece o padrão, contra o qual, outros ensaios e algoritmos clínicos devem ser comparados e, prospectivamente validados”<sup>12</sup>.

## ANÁLISE HISTOLÓGICA DA FIBROSE HEPÁTICA

A avaliação da fibrose hepática é importante para o diagnóstico e prognóstico da doença hepática crônica. Para isso uma adequada avaliação qualitativa e quantitativa da fibrose seria o ideal. A extensão da fibrose na biópsia hepática ainda é avaliada por vários sistemas de escore semiquantitativos, que utilizam um sistema categórico que inclui a descrição das alterações da arquitetura hepática assim como a localização da fibrose, mas não fazem sua avaliação quantitativa<sup>68</sup>. E estes sistemas estão em

---

## *Referencial Teórico*

---

constante modificação e revisão para melhorar sua conveniência e fidedignidade<sup>69</sup>.

Muitos sistemas de escores já foram feitos para classificar e estagiar as diferentes doenças crônicas hepáticas, mas um dos seus defeitos é que eles são dependentes da interpretação visual do observador, além de necessitar de um patologista experiente.

Além disso, a avaliação histológica de rotina de fibrose é geralmente feita com corante tricrômico de Masson ou reticulina, que são técnicas de coloração para tecido conjuntivo, não sendo específicas para colágeno. Assim, a intensidade do corante tricrômico ou da reticulina não necessariamente corresponde à quantidade de colágeno hepático<sup>70</sup>.

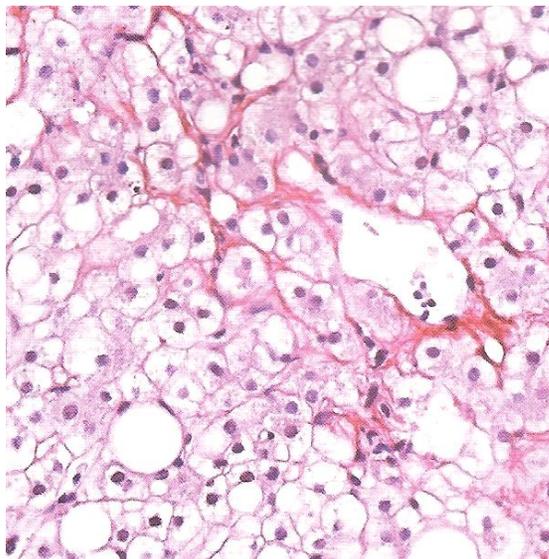
Para evitar estes problemas, durante a última década foram introduzidos métodos para quantificação de fibrose assistidos por computador<sup>71, 72</sup>.

O princípio destes métodos é corar um corte com um corante tecidual específico que destaque as fibras colágenas, e com a ajuda de um *software* calcular a área fibrótica. O ideal seria que essa avaliação da fibrose fosse totalmente computadorizada, para eliminar as variações inter e intra-observador<sup>73</sup>.

A análise de imagem digital assistida por computador de cortes histológicos<sup>74</sup>, histoquimicamente corados pela técnica do picrosírius, é um método para medir a fibrose morfológicamente. O corante picrosírius identifica

---

principalmente tecido colágeno (Figura 3). A quantidade de corante ligado ao colágeno se correlaciona bem com o conteúdo de colágeno quimicamente determinado e com a fibrose hepática morfometricamente determinada<sup>70</sup>.



**Figura 3** – Fibrose corada com picrosírius (em vermelho)

Fonte: Mello, ES e Alves, VAF. Atlas de Patologia Hepática, 2010<sup>13</sup>

## 2.3 OBESIDADE

Obesidade é um acúmulo excessivo de gordura corporal, e pode ser definida pelo peso, pelo índice de massa corporal (IMC) e pela percentagem de gordura corporal, embora nenhuma categorização seja universalmente aceita. O IMC (medido em kg/m<sup>2</sup>) se tornou a medida mais comumente utilizada. Um IMC acima de 25 é considerado sobrepeso, enquanto que obesidade é definida

---

como um IMC de 30 ou mais. IMC de 35 ou mais com comorbidades sérias, ou IMC de 40 ou acima, é considerado obesidade mórbida. (Tabela 6)

**Tabela 6 - Classificação de peso pelo IMC**

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Peso baixo	<18,5
Peso normal	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25 – 29,9
Obesidade leve (grau I)	30 – 34,9
Obesidade moderada (grau II)	35 – 39,9
Obesidade mórbida (grau III)	≥ 40

Adaptada de: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation, 2000. WHO Obesity Technical Report Series, n.284

A causa da obesidade é multifatorial, com influências genéticas, ambientais, socioeconômicas, comportamentais e psicológicas.

Várias doenças são causadas ou exacerbadas pela obesidade, como diabetes mérito, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica, apnéia do sono, doenças cardiovasculares, doenças tromboembólicas e outras. As doenças malignas também têm uma incidência aumentada em pessoas que são obesas, e incluem principalmente, neoplasias de mama, endométrio e cólon. Além destas, a obesidade mórbida é a precursora de muitas outras doenças, que afetam essencialmente todos os sistemas do organismo<sup>75</sup>. (Tabela 7)

---

**Tabela 7 - Sistemas afetados pela obesidade**

<b>GASTROINTESTINAL</b>
Doença do refluxo gastroesofágico Colelitíase DHGNA e NASH Cirrose hepática Hepatocarcinoma Câncer colorretal
<b>CARDIOVASCULAR</b>
Hipertensão Doença vascular aterosclerótica (IAM, AVC) Insuficiência venosa periférica Tromboflebite Embolia pulmonar
<b>RESPIRATÓRIO</b>
Asma Apnéia do sono Síndrome da hipoventilação da obesidade
<b>METABÓLICO</b>
Diabete Mellito tipo 2 Intolerância à glicose Dislipidemia
<b>MUSCULO-ESQUELÉTICO</b>
Discopatias Osteoartrite de quadril, joelho, tornozelo e pé
<b>UROLÓGICO</b>
Incontinência de <i>stress</i>
<b>ENDÓCRINO E REPRODUTIVO</b>
Síndrome dos ovários policísticos Hipogonadismo masculino Câncer de endométrio, ovário, mama, próstata e pâncreas
<b>DERMATOLÓGICO</b>
Dermatites (intertrigo)
<b>NEUROLÓGICO</b>
Pseudotumor cerebral Síndrome do túnel do carpo
<b>PSICOLÓGICO</b>
Depressão Transtornos alimentares Alterações de imagem corporal

Adaptado de: Buchwald, H., Consensus conference statement bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Surg Obes Relat Dis*, 2005. 1(3): p. 371-81.

## *Referencial Teórico*

---

O impacto da obesidade na expectativa de vida já foi bem documentado. Cerca de 2,5 milhões de mortes por ano podem ser atribuídas à obesidade. Existe uma relação direta entre o aumento do IMC e o risco relativo de morte prematura, com um aumento de >100% no risco relativo quando o IMC aumenta de <19 para >32 kg/m<sup>2</sup><sup>75</sup>.

Estudos têm demonstrado o aumento alarmante, com proporções epidêmicas, do sobrepeso e obesidade em todo o mundo (EUA, Europa, América do Sul, Austrália, ilhas do Pacífico e mais recentemente a Ásia), com concomitante aumento na morbidade e mortalidade relacionadas<sup>76</sup>. A projeção da Organização Mundial da Saúde para 2015 é que haja aproximadamente 2,3 bilhões de adultos com sobrepeso e mais de 700 milhões com obesidade.

A obesidade e seu tratamento tem se tornado uma importante parte da gastroenterologia. Cada vez mais os órgãos governamentais, de saúde e os médicos têm aceitado o fato de que atualmente vivemos num ambiente “obesogênico” e que a obesidade está causando muitas doenças, mortes prematuras e aumentado os custos da saúde, devendo a comunidade médica procurar tratá-la como uma doença. Esta atitude está crescendo muito na gastroenterologia, já que na obesidade estão envolvidos hormônios intestinais e resistência hepática a insulina, e também doenças gastrointestinais como DHGNA, doença do refluxo gastroesofágico e vários tipos de câncer do trato gastrointestinal. Além disso, procedimentos endoscópicos e cirúrgicos no tubo digestivo estão liderando os esforços para se obter uma substancial perda de peso nos obesos. Os principais periódicos médicos estão encorajando os

---

gastroenterologistas clínicos e cirúrgicos a se tornarem informados, instruídos e experientes em lidar com esta doença<sup>77</sup>.

No Brasil, a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, realizada em parceria entre o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e o Ministério da Saúde, analisando dados de 188 mil pessoas brasileiras em todas as idades, mostrou que a obesidade e o excesso de peso têm aumentado rapidamente nos últimos anos, em todas as faixas etárias. Neste levantamento, 50% dos homens e 48% das mulheres se encontram com excesso de peso, sendo que 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres apresentam obesidade<sup>78</sup>.

Mais recentemente, tem-se notado que a distribuição de gordura é mais preditiva de saúde do que o peso isoladamente. Inúmeros estudos já demonstraram que a obesidade abdominal está mais relacionada ao risco de doenças graves e também à maior mortalidade do que a obesidade glúteo-femoral, independentemente da gordura corporal total<sup>79, 80</sup>.

Ou seja, a medida da circunferência abdominal é um método antropométrico que reflete de forma indireta o conteúdo de gordura visceral.

A combinação da medida da circunferência abdominal com o IMC oferece uma boa alternativa para a determinação de riscos além de ajudar a diminuir as limitações de cada uma das avaliações isoladas<sup>78</sup>. (Tabela 8)

---

**Tabela 8 - Risco de complicações metabólicas**

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL	
	H: 94 -102 M: 80 - 88	H: >102 M: >88
<18,5	—	—
18,5 – 24,9	—	Aumentado
25 – 29,9	Aumentado	Alto
>30	Alto	Muito alto

Adaptado de: DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica – ABESO 3ª Edição

O tratamento da obesidade requer, além da perda de peso, a manutenção da perda de peso. Atualmente os tratamentos não cirúrgicos são geralmente efetivos em induzir a perda de peso, mas raramente conseguem a manutenção desta perda. A regra é o reganho de peso e o retorno das comorbidades que haviam melhorado ou resolvido<sup>81, 82</sup>.

As mudanças de estilo de vida, alimentação e atividade física são os pilares de um bom tratamento da obesidade, mas nem sempre são suficientes para evitar a progressão da doença. O uso criterioso de medicações antiobesidade claramente contribui para a melhora da saúde dos pacientes, auxiliando-os na perda de peso, reduzindo o aparecimento das complicações.

## *Referencial Teórico*

---

Recentemente no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) divulgou parecer sobre a eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite com a proposta de retirar estes medicamentos do mercado brasileiro, o que certamente dificultará ainda mais o sucesso do tratamento clínico<sup>83</sup>.

Atualmente a cirurgia bariátrica é a única modalidade de tratamento que proporciona a perda de peso e a manutenção desta perda por longo prazo<sup>82</sup>.

A mortalidade dos pacientes obesos mórbidos é em torno de 4,5% ao ano e a cirurgia bariátrica é uma alternativa terapêutica para estes pacientes, diminuindo a mortalidade para 1% em acompanhamento de grupos operados e não operados<sup>84</sup>.

## 2.4 CIRURGIA BARIÁTRICA

A cirurgia bariátrica é reconhecida como o tratamento mais eficaz e duradouro para a obesidade mórbida e, cada vez mais evidências mostram que é o único tratamento disponível atualmente que consegue taxas significativas de remissão ou controle de doenças como diabete mérito, hipertensão e várias outras comorbidades associadas com obesidade além de significativa redução de risco para vários tipos de câncer associados com obesidade<sup>85, 86</sup>.

Embora a cirurgia bariátrica venha sendo realizada há mais de 40 anos, só em 1995 quando Pories e cols<sup>87</sup>. mostraram que este procedimento proporcionava uma perda de peso sustentável (durável), uma melhora significativa nas comorbidades, incluindo DM2 e uma diminuição na mortalidade total em 608 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica durante 14 anos, que a cirurgia começou a ter maior aceitação como uma opção viável de tratamento.

Em 1996, Wittgrove e Clark<sup>88</sup> mostraram que o *bypass* gástrico podia ser realizado de maneira segura por vídeo-laparoscopia, e atualmente a maioria destes procedimentos é feita por esta via, principalmente porque já foi demonstrado que a via laparoscópica tem menos riscos que a via laparotômica<sup>89</sup>.

Em um amplo estudo publicado em 2009 pelo Consórcio de Avaliação Longitudinal de Cirurgia Bariátrica – *Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium* – envolvendo 10 centros nos EUA, com 4610

---

## Referencial Teórico

cirurgias (3412 com *bypass* e 1198 com banda gástrica), a mortalidade foi de 0,3% e as complicações maiores ocorreram em 4,3%<sup>89</sup>.

Embora a cirurgia bariátrica possa parecer ter um risco maior do que os tratamentos clínicos, já foi demonstrado que a mortalidade é maior nos pacientes que fazem apenas o tratamento clínico. O estudo de Chritou e cols<sup>90</sup>. de 2004, mostrou que a mortalidade em 5 anos em pacientes tratados por cirurgia bariátrica foi de 0,68%, e no grupo controle foi de 6,17% (risco relativo de 0,11; IC 95% 0,04-0,27) (Tabela 9). A mortalidade no grupo cirúrgico incluiu a mortalidade perioperatória de 0,4%. Mostrando de outra maneira, o risco de mortalidade em 5 anos foi reduzido em 89% pela cirurgia bariátrica, comparado com os controles não cirúrgicos.

**Tabela 9 - Mortalidade cirurgia bariátrica x tratamento clínico**

Condition/disease	Five-Year Morbidity and Mortality							
	Cohort				Relative Risk Reduction			
	Bariatric Surgery		Controls		Estimate	95%	CI	P Value
	n	%	n	%				
Blood and blood-forming organs	4	0.39	41	0.72	0.54	0.19	1.50	0.230
Cancer	21	2.03	487	8.49	0.24	0.17	0.39	0.001
Cardiovascular and circulatory	49	4.73	1530	26.69	0.18	0.12	0.22	0.001
Digestive	377	36.43	1414	24.66	1.48	1.42	1.78	0.001
Endocrinological	98	9.47	1566	27.25	0.35	0.32	0.38	0.001
Genitourinary	77	7.44	551	9.61	0.77	0.63	0.97	0.027
Infectious diseases	90	8.70	2140	37.33	0.23	0.17	0.25	0.001
Musculoskeletal	50	4.83	682	11.90	0.41	0.32	0.55	0.001
Nervous system	25	2.42	228	3.98	0.61	0.44	0.93	0.010
Psychiatric and mental	45	4.35	470	8.20	0.53	0.41	0.73	0.001
Respiratory	28	2.71	651	11.36	0.24	0.17	0.36	0.001
Skin	38	3.67	305	5.32	0.69	0.48	0.96	0.027
<b>Mortality</b>	<b>7</b>	<b>0.68</b>	<b>354</b>	<b>6.17</b>	<b>0.11</b>	<b>0.04</b>	<b>0.27</b>	<b>0.001</b>

Fonte: Cópia do original de: Christou, N.V. et al. Surgery Decreases Long-term Mortality, Morbidity, and Health Care Use in Morbidly Obese Patients. *Ann Surg* 2004; 240: 416–424 (em vermelho está salientada a mortalidade)

Além disso, deve ser levada em conta, a taxa de sucesso dos tratamentos. Para o tratamento clínico, uma perda de 10% do excesso de peso mantida por um ano é considerada sucesso. Mas a probabilidade de ocorrer esse sucesso é de aproximadamente 5%, com 95% de taxa de insucesso.

A definição de sucesso para a cirurgia bariátrica é uma perda de pelo menos 50% do excesso de peso corporal. Em média os dados mostram de 54% a 67% de perda do excesso de peso, dependendo do tipo de cirurgia, que é mantida por um período de 10 anos sem evidência de perda do efeito<sup>86</sup>.

As cirurgias bariátricas são divididas em três categorias: as restritivas, que restringem a entrada de alimentos no tubo digestivo; as predominantemente disabsortivas, que deixam o alimento entrar, mas diminuem sua absorção; e as mistas, que fazem as duas funções.

#### TÉCNICA RESTRITIVA –

A cirurgia da banda gástrica ajustável, introduzida na década de 80<sup>91</sup> é hoje, a representante típica das cirurgias restritivas e a modalidade restritiva mais realizada no mundo. Nela, não é seccionado nem grampeado o estômago, mas colocada uma banda na porção alta do mesmo, como se fosse um cinto, e é realizada sempre por via laparoscópica. É o procedimento cirúrgico bariátrico com menor taxa de complicações (12%) e mortalidade de 0,05%<sup>86</sup>, mas

---

## *Referencial Teórico*

---

também com menor taxa de sucesso. A resolução de comorbidades também é menor do que no *bypass* gástrico<sup>81</sup>.

Dentro das técnicas restritivas também existe a gastrectomia em manga ou *sleeve* gastrectomia, onde é realizada uma gastrectomia vertical gerando um estômago tubular junto à pequena curvatura gástrica com cerca de 100 a 150 ml de capacidade. Na realidade é a parte inicial do *duodenal-switch* e era utilizada em pacientes de alto risco, para uma segunda cirurgia complementar, após uma razoável perda de peso e consequente diminuição do risco. Nos últimos anos tem crescido seu uso como cirurgia bariátrica única, já que apresenta uma boa perda de peso e resolução de comorbidades comparável aos outros procedimentos bariátricos<sup>92</sup>.

### TÉCNICA DISABSORTIVA –

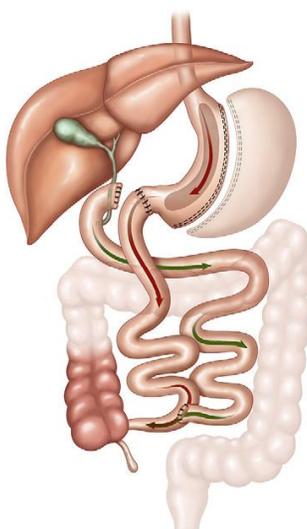
A cirurgia de derivação bíleo-pancreática descrita por Scopinaro em 1979<sup>93</sup> ainda é uma das mais eficazes em relação à perda de peso. É realizada uma gastrectomia subtotal, gerando um reservatório gástrico com cerca de 200 a 500 ml e a continuidade do trajeto intestinal é feita através de uma anastomose gastro-ileal em *Y de Roux* com cerca de 200 cm, tendo um canal comum (absortivo) de 50 cm. Isto cria uma pequena restrição e uma grande disabsorção e assim, se consegue ótimos resultados em termos de perda de peso. Entretanto ocorrem bem mais complicações relacionadas à nutrição,

---

## *Referencial Teórico*

---

como anemia, desmineralização óssea e desnutrição protéica<sup>86</sup>. A outra derivação bíleo-pancreática realizada é o chamado *duodenal-switch*, aonde existem algumas modificações técnicas<sup>94</sup>. O reservatório gástrico (gastrectomia vertical em manga) fica um pouco menor, com cerca de 100 a 150 ml, e é feita uma anastomose duodeno-ileal gerando uma alça alimentar de 150 cm e um canal comum de 100 cm (Figura 4). Estas alterações diminuíram muitas das complicações nutricionais da cirurgia de Scopinaro<sup>86</sup>.



**Figura 4** – Derivação bíleo-pancreática  
Adaptado de: Fontana, M. A., 2010<sup>86</sup>

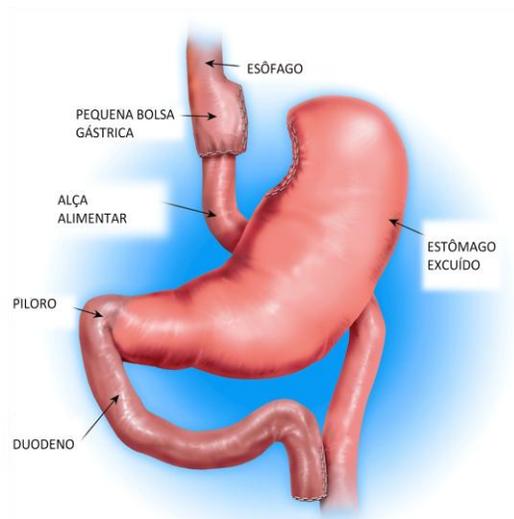
A perda do excesso de peso destes dois tipos de cirurgia é maior que nos outros procedimentos bariátricos, sendo o procedimento escolhido em muitos centros para o tratamento de pacientes com IMC acima de 50 kg/m<sup>2</sup>. Também tem excelente resolução das comorbidades, mas lembrando sempre do maior cuidado com a suplementação de vitaminas e minerais pelo maior risco de desnutrição.

---

Como este tipo de cirurgia exige mais do ponto de vista técnico do que a banda e o *bypass*, e geralmente são realizadas em pacientes superobesos, a taxa de mortalidade é maior que nas outras cirurgias mencionadas<sup>86</sup>.

#### TÉCNICA MISTA -

O *bypass* gástrico em *Y de Roux* é a cirurgia bariátrica mais realizada no mundo, inclusive no Brasil, sendo considerada o padrão-ouro com o qual outras cirurgias são comparadas, podendo ser feita por via laparoscópica ou aberta. Nesta cirurgia, é criada uma pequena bolsa gástrica (com cerca de 30ml de capacidade) obtida pela secção da parte mais alta do estômago, separando-a do restante. O jejuno é seccionado a cerca de 50 a 100 cm adiante do ângulo de Treitz, e sua parte distal é anastomosada com a pequena bolsa gástrica. A parte proximal do jejuno seccionado é anastomosada à alça da qual foi separada a uma distância de 150 cm da anastomose gastrojejunal. (Figura 5)



**Figura 5 – *bypass* gástrico em *Y de Roux***  
Adaptado de: Fontana, M. A., 2010<sup>86</sup>

---

## *Referencial Teórico*

---

O *bypass* em *Y de Roux* é uma cirurgia bastante eficaz, com perda de aproximadamente 75% do excesso de peso em 18 meses e cerca de 10% de reganho de peso pelo 4º ou 5º ano pós-operatório.

Com relação às comorbidades, numa metanálise envolvendo 136 estudos com 22.000 pacientes, Buchwald e cols<sup>81</sup>. mostraram uma melhora na glicemia de jejum e na HbA1C em 83% dos pacientes, melhora da dislipidemia em 87%, resolução da hipertensão em 67,5% e resolução ou melhora da apnéia do sono em 94% dos pacientes. A taxa total de complicações foi de 24%, mas ela inclui uma porção significativa de complicações menores. A taxa de complicações maiores como trombose venosa profunda, embolia pulmonar e sangramento necessitando transfusão de sangue ou readmissão ao hospital foi de aproximadamente 9%. A mortalidade para o *bypass* gástrico variou de 0,5 a 2% em todos os estudos. As complicações mais comuns em longo prazo incluem hérnia interna e úlcera na anastomose gastrojejunal. As deficiências nutricionais pós-operatórias dependem de vários fatores, como o estado nutricional pré-operatório, a habilidade de modificar hábitos alimentares, e a adesão a suplementação de vitaminas e minerais prescritos<sup>95</sup>.

Todos esses procedimentos bariátricos descritos apresentam excelente perda de peso em longo prazo comparado com tratamento não cirúrgico e todos têm um perfil razoavelmente baixo de complicações. Um dos aspectos importantes atualmente é combinar o paciente apropriado com a cirurgia apropriada.

---

#### **2.4.1 Impacto da cirurgia bariátrica na histologia hepática**

A cirurgia bariátrica é o tratamento mais efetivo e duradouro para a obesidade mórbida e muitas condições clínicas relacionadas, mas atualmente cada vez mais evidências sugerem que ela pode estar entre os mais efetivos tratamentos para doenças metabólicas, como DM2, dislipidemia e a própria DHGNA<sup>96</sup>.

Novas pesquisas indicam que a cirurgia metabólica pode melhorar tanto a resistência à insulina quanto a secreção de insulina por mecanismos independentes da perda de peso, e que provavelmente envolvem alterações em hormônios gastrointestinais<sup>97, 98</sup>.

A DHGNA é a manifestação hepática da síndrome metabólica, na qual a obesidade e a resistência à insulina são as principais características. Atualmente a melhor estratégia para tratar a DHGNA e a NASH é a perda de peso, e a cirurgia bariátrica tem mostrado bons resultados em reduzir o acúmulo de gordura e melhorar outras condições relacionadas à obesidade<sup>99</sup>. Entretanto, nem os benefícios nem os malefícios da cirurgia bariátrica na NASH foram avaliados em revisões sistemáticas ou metanálises de *trials* clínicos randomizados.

Ainda não se chegou a nenhum consenso a respeito de tratamento efetivo para a DHGNA, mas relatos recentes indicam que a perda de peso

---

## *Referencial Teórico*

---

induzida pela cirurgia bariátrica pode ter efeitos benéficos na NASH, mas as evidências até agora são limitadas.

Com relação à esteatose, estudo de Mottin e cols. em 2005 mostrou significativa melhora após o emagrecimento pela cirurgia bariátrica. Dos 90 pacientes estudados apenas 17,8% permaneceram com o mesmo grau de esteatose, 27,8% melhoraram o grau de esteatose, e 54,4% apresentaram tecido hepático normal na segunda biópsia<sup>100</sup>.

Em recente revisão da *Cochrane Database* de 2010<sup>101</sup>, foram avaliados 21 estudos quanto ao desfecho histológico hepático pós cirurgia bariátrica em diferentes momentos do pós-operatório mostrando que houve uma melhora significativa no grau de esteatose em 18 estudos e 11 relataram melhora da inflamação. Em relação à fibrose, a revisão relatou que apenas seis estudos evidenciaram melhora nos escores de fibrose e, entretanto, em quatro estudos foi descrito alguma piora do grau de fibrose. A melhora nos escores histológicos é o achado mais importante, já que foi consistente em todos os estudos. Mas enquanto estes resultados são promissores, o fato de alguns pacientes com DHGNA tratados com cirurgia bariátrica terem mostrado uma deterioração nos escores de fibrose deve ser considerado. Pesquisadores e clínicos devem ficar atentos para este assunto, principalmente porque a deterioração da fibrose foi observada em estudos grandes e com *follow-up* longo e, também, porque a fibrose é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de doença avançada em pacientes com DHGNA.

---

### 3 JUSTIFICATIVA

A DHGNA é bastante prevalente, sendo a doença hepática mais comum nos países em desenvolvimento e a causa mais frequente de doença hepática crônica na América do Norte <sup>1</sup>.

Além disso, a crescente prevalência de obesidade, junto com DM2, dislipidemia e hipertensão coloca uma grande parte da população em risco de desenvolver insuficiência hepática nas próximas décadas<sup>4</sup>.

Já está bem definido que ocorre importante melhora da esteatose após o emagrecimento ocasionado pela cirurgia bariátrica<sup>99-101</sup>. Mas ainda há poucos estudos, com número pequeno de pacientes, e com dados conflitantes, relatando o que acontece com a fibrose hepática após o emagrecimento decorrente da cirurgia bariátrica<sup>101</sup>. Além disso, o prognóstico da DHGNA está intimamente relacionado com o desenvolvimento de fibrose hepática, por isso consideramos extremamente importante estudar o que ocorre com a histologia hepática destes pacientes após o emagrecimento, principalmente com relação à fibrose.

---

## *Justificativa*

---

Este é um estudo retrospectivo, uma coorte histórica, e nenhuma rotina foi alterada para a sua realização.

A biópsia hepática transoperatória e a pós-operatória, assim como a endoscopia digestiva alta, a ecografia abdominal total e os exames laboratoriais fazem parte da rotina assistencial de todos os pacientes do COM, e consta no protocolo inicial que o paciente recebe para controle de seu acompanhamento.

Especificamente, a biópsia hepática vem sendo realizada de rotina no Centro da Obesidade e Síndrome Metabólica desde 2001.

Os dados dos pacientes operados no COM são armazenados em um banco de dados regularmente, desde o primeiro paciente operado em 17/03/2000. Além do fim assistencial do registro de dados para controle sistemático destes pacientes, também temos a oportunidade de desenvolver pesquisa, que nos permita analisar os resultados, aperfeiçoá-los e realizar trabalhos científicos.

Durante a avaliação pré-operatória todos os pacientes recebem um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que prevê a utilização de dados retrospectivamente para os fins citados acima.

---

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

- Identificar a prevalência de fibrose hepática em pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica e seu comportamento após um ano de cirurgia.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar o índice APRI de fibrose antes da cirurgia bariátrica e um ano após.
  - Relacionar os achados histológicos de fibrose com o sexo, a idade, o IMC, o índice APRI, a presença de comorbidades, o grau de esteatose e a balonização hepatocitária.
  - Comparar os achados histológicos e sorológico iniciais com os apresentados após um ano da cirurgia bariátrica.
-

## 5 PACIENTES E MÉTODOS

### 5.1 DELINEAMENTO

Estudo de coorte retrospectivo, no período de 2006 a 2010, com avaliação de marcador sorológico de fibrose e da histologia hepática em dois momentos: durante a cirurgia bariátrica e no mínimo um ano após o procedimento cirúrgico, por ser este o período de maior emagrecimento decorrente do mesmo.

### 5.2 PACIENTES

Foram incluídos todos os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica por obesidade mórbida pela equipe do Centro da Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital São Lucas da PUCRS, que realizaram biópsia hepática transoperatória e que também realizaram uma segunda biópsia após o emagrecimento.

---

**5.2.1 Critérios de inclusão**

- Pacientes obesos mórbidos operados pelo COM
- Realização de biópsia hepática no transoperatório
- Realização de 2ª biópsia hepática, após o emagrecimento

**5.2.2 Critérios de exclusão**

- Biópsia hepática com material inadequado para avaliação histológica
  - Uso crônico de álcool (acima de 20 g/dia)
  - Presença de HBsAg e/ou anti-HCV positivos
-

### 5.3 PROCEDIMENTOS

#### 5.3.1 Técnicas utilizadas

##### 5.3.1.1 Técnica cirúrgica

Todos os pacientes foram submetidos à técnica de redução gástrica com derivação em *Y de Roux* tipo Fobi-Capella, que secciona o estômago em duas porções: uma pequena e outra grande. A secção entre as duas é feita a partir da pequena curvatura, a 10 cm da membrana freno-esofágica, em direção ao fundo gástrico, próximo ao ângulo de Hiss. A porção grande corresponde ao estômago que fica excluído do trânsito alimentar. A parte pequena, com volume inicial de 30 ml, é anastomosada à porção jejunal longa de um *Y de Roux*. O alimento entra no pequeno estômago, desce por esta alça intestinal (alça alimentar) e se encontra com a outra porção do jejuno (alça bileopancreática) que está anastomosada a ela, e de onde vêm as secreções gástricas, biliares e pancreáticas iniciando, neste ponto, a principal absorção dos alimentos.

Até meados de 2008 era colocado um anel de *sylastic* no pequeno estômago, um pouco acima da anastomose gastrointestinal, originando, com isto, um neopiloro de diâmetro aproximado de 1,2 cm, com a intenção de manter o componente restritivo da cirurgia ao longo do tempo. Atualmente é feita o que se chama de anastomose calibrada (com menor diâmetro) para obter-se o mesmo efeito.

---

### 5.3.1.2 Técnica das biópsias

#### 5.3.1.2.1 Biópsia Cirúrgica

A biópsia hepática faz parte da rotina do COM em cirurgias bariátricas, sendo utilizada agulha de Trucut com diâmetro de 1 mm. A partir de 2010 passou-se a utilizar agulha com diâmetro de 1,5 mm. Todas as biópsias foram realizadas no segmento hepático IV sob visão direta e com cauterização do sítio da punção.

#### 5.3.1.2.2 Biópsia Percutânea

A biópsia percutânea às cegas é realizada sob anestesia local, no 8º ou 9º espaço intercostal, na linha axilar média, após a localização do fígado por percussão. É utilizada uma pistola mecânica com agulha Bard Magnum. Todos os pacientes ficam em observação por 5 h após o procedimento.

Alguns pacientes realizaram a biópsia com orientação de ultrassonografia. Nesta técnica, a biópsia é geralmente realizada no lobo esquerdo conforme orientação ecográfica, com pistola automática Magnum e agulhas 18x20 descartáveis. Após o procedimento os pacientes permanecem com compressão local e em observação nas primeiras 3 h.

---

### 5.3.1.3 Análise das amostras hepáticas

O tecido hepático foi fixado em formalina tamponada a 4% por 24h e então incluído em parafina e, posteriormente, seccionado em série com espessura de 5 µm. Em sequência, era corado com corante de rotina (hematoxilina-eosina) para avaliação histopatológica convencional e com picrosirius para análise da fibrose por imagem digital.

O material foi considerado insuficiente quando foram observados menos de cinco espaços-porta ao microscópio ou quando o material apresentava artefatos que dificultaram a análise histológica.

#### 5.3.1.3.1 Análise Histológica Convencional

Para esta avaliação foi utilizado microscópio óptico.

O grau da esteatose hepática foi determinado pela classificação de Burt<sup>102</sup>, que leva em consideração a quantidade de parênquima hepático envolvido. Nos casos em que a esteatose ocupa menos de 1/3 do parênquima é considerada como leve, de 1/3 a 2/3 como moderada e mais de 2/3 como severa.

A classificação da DHGNA e o estadiamento da fibrose foram feitos conforme a classificação da Sociedade Brasileira de Patologia através de seu

---

grupo de hepatopatologia (Clube de Patologia Hepática Prof.Dr.Luiz Carlos Gayotto Costa)<sup>103</sup>. (Tabela 10)

**Tabela 10 – Classificação e estadiamento da DHGNA**

---

**CLASSIFICAÇÃO DA DHGNA**

---

1. ESTEATOSE SIMPLES OU PURA
2. ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA – quando satisfeita uma das seguintes condições:
  - A. ESTEATOSE (predominantemente macrovesicular) + FIBROSE PERISSINUSOIDAL (mais acentuada em zona 3)
  - OU
  - B. ESTEATOSE (predominantemente macrovesicular) + BALONIZAÇÃO HEPATOCELULAR

---

**ESTADIAMENTO**

- 0 – sem fibrose
- 1 – arquitetura preservada, fibrose perissinusoidal limitada à zona 3
- 2 – arquitetura lobular preservada, fibrose perissinusoidal pericelular com finos septos esparsos, com ou sem expansão fibrosa portal
- 3 – arquitetura alterada: septos unindo estruturas vasculares entre si e esboço de nódulos
- 4 – arquitetura predominantemente nodular – cirrose

---

Adaptado de: Freitas, L.A.R. e Cotrim, H.P. Atlas Histológico. Esteato-Hepatite Não Alcoólica, 2006

103

O dano celular foi avaliado através da balonização hepatocitária, sendo os pacientes classificados conforme a presença e intensidade da balonização<sup>13</sup>:

Grau 0 – ausência

Grau 1 – limitada à zona 3 (< 50% lóbulos)

Grau 2 – alterações mais extensas

---

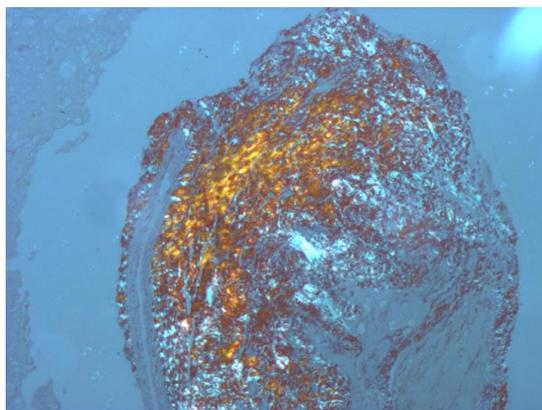
#### 5.3.1.3.2 Método de Quantificação de Fibrose

O método de contagem utilizado consistiu na captura de imagens em 100x de 5 a 10 campos aleatórios, em áreas de espaços-porta, sob luz polarizada. Em cada campo de 100x foram selecionadas manualmente, por dois avaliadores, as áreas birrefringentes à polarização (fosforescentes), que correspondiam à presença de fibrose.

Foi utilizado o microscópio Zeiss Axioskop 40 com ótica Plan-Neofluar acoplado a uma vídeo-câmera CoolSNAP-Pro cf (Media Cybernetics, Silver Spring, MD, EUA) e um microcomputador padrão IBM-PC.

A análise das imagens foi realizada utilizando o programa de análise de imagem Image Pro-Plus versão 4.5.1 (Media Cybernetics, Silver Spring, MD, EUA). Foram obtidas imagens em formato Tiff, sem compressão, com 1392 x 1040 pixels e cores de 24 bits. (Figura 6)

Para a avaliação foi utilizada a média dos achados dos campos examinados e o resultado foi expresso em percentual de área de fibrose por campo.



**Figura 6** – Biópsia hepática - imagem capturada sob luz polarizada (100x)  
(áreas fosforescentes representam fibrose)

---

#### 5.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS

**DEMOGRÁFICAS** - idade, sexo, IMC e a presença de comorbidades (dislipidemia e DM2);

- O IMC é calculado dividindo-se o peso (em quilogramas) pela altura (em metros) ao quadrado.

- Critérios Diagnósticos de DM2

- Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl medido pelo menos duas vezes

- Teste de tolerância à glicose (75 g de glicose) apresentando  $>200$  mg em duas horas

- Diagnóstico prévio de DM2, em uso de medicamentos

- Critérios Diagnósticos de Dislipidemia

- Colesterol total  $\geq 200$  mg/dl

- HDL  $< 40$  mg/dl em homens e  $< 50$  mg/dl em mulheres

- Triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dl

- Pacientes com diagnóstico prévio de dislipidemia em tratamento medicamentoso

**SOROLÓGICA** - marcador sorológico de fibrose

- APRI

O índice é calculado conforme a fórmula:

---

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST (U/L)}}{\text{LSN}} \times 100$$

PLAQUETAS ( $10^9/\text{L}$ )

**HISTOLÓGICAS** - histologia hepática trans e pós-operatória avaliando:

- esteatose
- balonização
- fibrose
- quantificação digital da fibrose

## 5.5 TAMANHO DA AMOSTRA

Foram selecionados aqueles pacientes que tinham a biópsia trans-operatória de rotina e realizaram a segunda biópsia, com no mínimo um ano após a cirurgia, dentro do prazo viável para serem incluídos neste trabalho, e que preencheram os critérios de inclusão/exclusão.

---

## 5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 17.0 para análise estatística.

As variáveis categóricas foram descritas pela frequência absoluta e frequência relativa percentual, e as quantitativas pela média e o desvio padrão quando a sua distribuição foi simétrica, e pela mediana e o intervalo interquartil quando assimétrica.

As variáveis categóricas foram associadas entre si pelo teste do Qui-quadrado e quando foi realizada uma associação entre variáveis categóricas não independentes foi utilizado o teste de McNemar.

As variáveis quantitativas foram comparadas entre categorias de variáveis qualitativas pelo teste *t* de Student para amostras independentes em caso de comparações entre duas categorias e para comparações de três categorias foi utilizado o teste ANOVA (Análise de Variância).

Variáveis quantitativas com distribuição assimétrica foram comparadas entre grupos pelo teste de Mann-Whitney, e para o transoperatório e o pós-operatório pelo teste de Wilcoxon.

Correlações entre variáveis quantitativas com distribuição assimétrica foram realizadas pelo coeficiente de correlação de Spearman.

Foi considerado um nível de significância de 5% e calculados intervalos de confiança de 95%.

---

## 5.7 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pacientes que são submetidos à cirurgia bariátrica assinam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido relativo à cirurgia e aos vários procedimentos, cuidados e exames que deverão realizar, incluindo a realização da biópsia hepática transoperatória (anexo 1). Todos os pacientes que realizam biópsia hepática percutânea também assinam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 2).

A realização dos exames citados neste projeto faz parte do protocolo assistencial do Centro da Obesidade e Síndrome Metabólica (COM), e também de uma linha de pesquisa em patologias associadas à obesidade mórbida e seu tratamento cirúrgico, incluindo a tese de doutorado do Dr. Cláudio C. Mottin de 2005<sup>104</sup> e a dissertação de mestrado do Dr. Alexandre V. Padoin de 2005<sup>105</sup>, realizadas nesta instituição.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS (OF.CEP- 459/11).

---

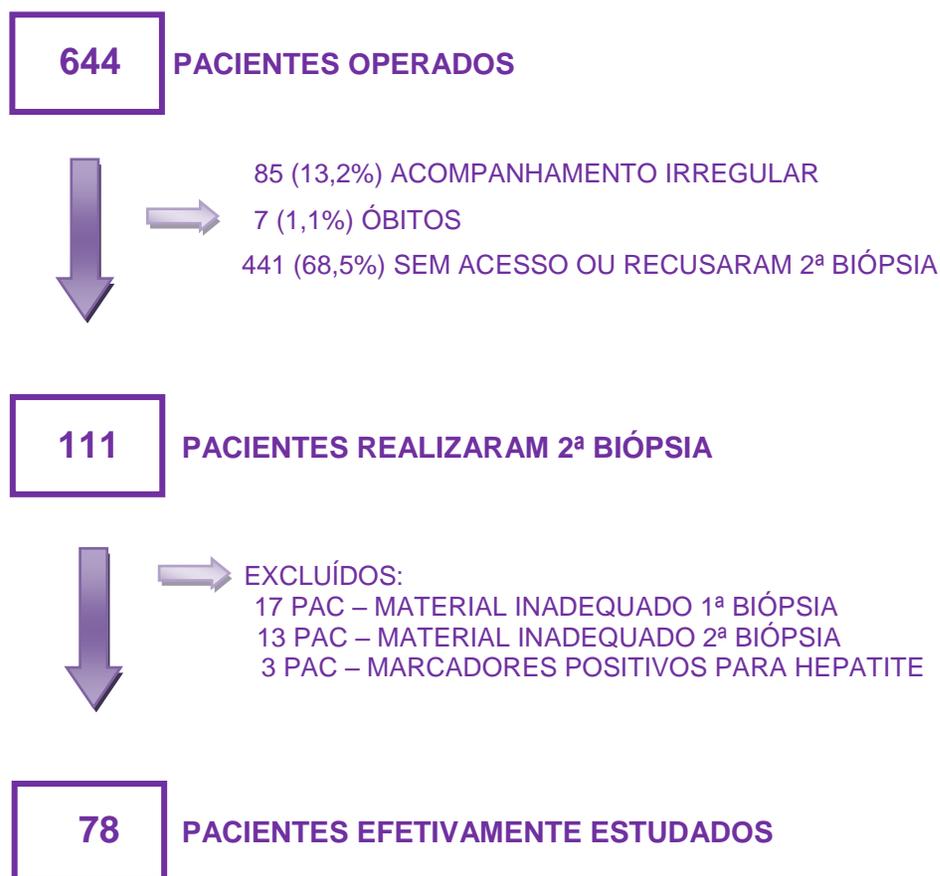
## 6 RESULTADOS

No período de janeiro de 2006 a janeiro de 2010, 644 pacientes realizaram cirurgia bariátrica no COM. Oitenta e cinco pacientes (13,2%) não fizeram acompanhamento regular no serviço, e sete (1,1%) pacientes tiveram óbito antes de 1 ano de pós-operatório e, por isto, não foi feita a 2ª biópsia. Os outros 441 pacientes (68,5%) ou se negaram ou não tiveram acesso à segunda biópsia. Assim, 111 pacientes realizaram uma segunda biópsia hepática.

Destes, foram excluídos 17 pacientes em que o material da biópsia transoperatória foi inadequado, 13 em que a amostra da segunda biópsia foi insatisfatória, e três que tinham marcadores sorológicos de hepatite positivos (dois com hepatite C e um com hepatite B), sendo então analisados os resultados de 78 pacientes.

---

## Resultados



Todos os pacientes realizaram *bypass* gástrico em *Y de Roux*, sendo 48 (61,5%) por via laparoscópica e 30 (38,5%) por laparotomia convencional.

O perfil dos pacientes no pré-operatório é mostrado na Tabela 11.

**Tabela 11 – Perfil dos pacientes no pré-operatório**

SEXO FEMININO	59 (75,6%)
SEXO MASCULINO	19 (24,4%)
IDADE (anos)	39,5 (±11,4)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	45,4 (±8,1)
DM 2	21 (26,9%)
DISLIPIDEMIA	47 (60,3%)
HAS	51 (65,4%)

## *Resultados*

Dos 78 pacientes estudados, 75,6% eram do sexo feminino, e apresentaram uma média de idade de 39,5 anos ( $\pm 11,4$ ), variando de 17 a 66 anos. O IMC médio foi de 45,4 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 8,1$ ), sendo o menor de 33,3 e o maior de 91,2 kg/m<sup>2</sup>. Vinte e um pacientes (26,9%) apresentavam DM2, 47 (60,3%) dislipidemia e 51 (65,4%) tinham HAS.

A presença de fibrose hepática diagnosticada no transoperatório é apresentada na Tabela 12.

**Tabela 12 - Presença de fibrose hepática no transoperatório**

n=78	FIBROSE	
	PRESENTE	AUSENTE
	<b>LOBULAR</b>	<b>31 (39,7%)</b>
	ESTÁGIO 1	22 (28,2%)
	ESTÁGIO 2	5 (6,4%)
	ESTÁGIO 3	4 (5,1%)
	<b>PORTAL</b>	<b>4 (5,1%)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>35 (44,9%)</b>	<b>43 (55,1%)</b>

Na histologia da biópsia transoperatória 35 pacientes (44,9%) apresentaram fibrose e 43 (55,1%) não tinham fibrose. Dos 35 com fibrose, 31 apresentavam fibrose perissinusoidal e/ou perivenular (lobular), sendo que sete pacientes também tinham fibrose portal, e quatro pacientes apresentavam apenas fibrose portal.

No total, 11 pacientes (14,1%) apresentavam fibrose portal, sendo que sete (9%) tinham apenas finos septos, dois (2,6%) mostravam septos porta-

## *Resultados*

---

porta e/ou veia-porta, e dois (2,6%) septos com formação de nódulos. Os quatro que não possuíam fibrose lobular tinham apenas finos septos.

No momento da cirurgia a histologia de todos os 78 pacientes mostrava esteatose, sendo leve em 9%, moderada em 30,8% e severa em 60,2% dos casos. Do total de pacientes, 35 (44,9%) apresentavam balonização hepatocitária, mostrado nas Tabelas 13 e 14.

**Tabela 13 - Esteatose no transoperatório**

<b>ESTEATOSE</b>	
LEVE	7 (9%)
MODERADA	24 (30,8%)
SEVERA	47 (60,2%)
<b>TOTAL</b>	<b>78 (100%)</b>

**Tabela 14 - Balonização no transoperatório**

<b>BALONIZAÇÃO</b>	
GRAU 1	32 (41%)
GRAU 2	3 (3,8%)
<b>TOTAL</b>	<b>35 (44,9%)</b>

Como o diagnóstico de NASH foi feito com a presença de esteatose mais balonização ou fibrose, alguns pacientes com balonização não apresentavam fibrose, e vice-versa, por isso o número total de pacientes com diagnóstico de NASH foi de 45 (57,7%).

---

## Resultados

O marcador sorológico de fibrose avaliado foi o índice APRI, que no pré-operatório teve uma média de  $0,29 \pm 0,13$ .

Na Tabela 15 são mostradas as variáveis estudadas em relação à presença ou não de fibrose no transoperatório.

**Tabela 15 – Variáveis estudadas x fibrose no transoperatório**

VARIÁVEL	FIBROSE		P
	PRESENTE n=35 (44,9%)	AUSENTE n=43 (55,1%)	
SEXO FEMININO	23 (65,7)	36 (83,7)	0,115
IDADE	41,5 ± 12,4	37,9 ± 10,4	0,164
IMC	45,6 ± 6,1	45,2 ± 9,4	0,844
DM2	17 (48,6)	4 (9,3)	<0,001
DISLIPIDEMIA	26 (74,3)	21 (48,8)	0,040
APRI	0,31 ± 0,15	0,30 ± 0,14	0,768
ESTEATOSE			
LEVE	2 (5,7)	5 (11,6)	0,366
MODERADA	9 (25,7)	15 (34,9)	
SEVERA	24 (68,6)	23 (53,5)	
BALONIZAÇÃO			
AUSENTE	11 (31,4)	32 (74,4)	<0,001
GRAU 1	21 (60)	11 (25,6)	0,004
GRAU 2	3 (8,6)	0	0,172

Não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao sexo ( $P= 0,115$ ), à idade ( $P=0,164$ ) e ao IMC ( $P= 0,844$ ). Pela análise estatística, encontrou-se diferença nas comorbidades, onde um número maior de pacientes com fibrose apresentava DM2 ( $P< 0,001$ ) e dislipidemia ( $P= 0,04$ ). O índice APRI foi baixo nos dois grupos e não teve diferença significativa. Também não houve diferença significativa com relação aos graus de esteatose ( $P= 0,366$ ).

## *Resultados*

Mas encontrou-se diferença significativa quanto à balonização, já que 24 pacientes (68,6%) dos que tinham fibrose apresentavam balonização ( $P < 0,001$ ).

Os 78 pacientes analisados tiveram uma média de perda do excesso de peso de 82,4% ( $\pm 17,1$ ), atingindo assim, um IMC médio de 29,3 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 5,8$ ) após o emagrecimento.

Na Tabela 16 é mostrada a relação entre a fibrose no transoperatório e no pós-operatório.

**Tabela 16 – Presença de fibrose transoperatória x pós-operatória**

	FIBROSE PÓS-OPERATÓRIA		TOTAL
	NÃO	SIM	
FIBROSE TRANSOPERATÓRIA			
NÃO	38 (88,4%)	5 (11,6%)	43 (100%)
SIM	16 (45,7%)	19 (54,3%)	35 (100%)
TOTAL	54 (69,2%)	24 (30,8%)	78 (100%)

$P = 0,027$

Na biópsia realizada após o emagrecimento, 24 pacientes (30,8%) apresentavam fibrose. Dos 35 pacientes que tinham fibrose no momento da cirurgia, 16 (45,7%) não apresentavam mais fibrose. Dos 43 pacientes que não mostravam fibrose na biópsia transoperatória, cinco (11,6%) passaram a apresentar fibrose na segunda biópsia.

## Resultados

Para podermos avaliar melhor o comportamento da fibrose, é interessante fazer uma estratificação de sua intensidade, por isso analisamos separadamente a fibrose lobular e portal.

A Tabela 17 mostra o comportamento de cada estágio da fibrose lobular após o emagrecimento.

**Tabela 17 – Modificações dos estágios de fibrose lobular após o emagrecimento**

FIBROSE LOBULAR PÓS-OPERATÓRIA					TOTAL
	AUSENTE	ESTÁGIO 1	ESTÁGIO 2	ESTÁGIO 3	
<b>FIBROSE LOBULAR TRANSOPERATÓRIA</b>					
AUSENTE	45 (95,7%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)	0	<b>47</b>
ESTÁGIO 1	12 (54,5%)	6 (27,3%)	1 (4,5%)	3 (13,6%)	<b>22</b>
ESTÁGIO 2	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	0	<b>5</b>
ESTÁGIO 3	1 (25%)	0	1 (25%)	2 (50%)	<b>4</b>
TOTAL	<b>60 (76,9%)</b>	<b>8 (10,3%)</b>	<b>5 (6,4%)</b>	<b>5 (6,4%)</b>	78 (100%)

P= 0,026

Dos 22 pacientes com fibrose estágio 1, seis (27,3%) continuaram no mesmo estágio, um (4,5%) evoluiu para estágio 2, três (13,6%) evoluíram para estágio 3 e 12 pacientes (54,5%) não apresentavam mais fibrose.

## *Resultados*

---

Dos cinco pacientes com fibrose estágio 2 na primeira biópsia, dois (40%) continuaram no mesmo estágio, um (20%) diminuiu o grau e um (20%) não tinha mais fibrose na segunda biópsia.

Dos quatro pacientes com fibrose estágio 3 na biópsia transoperatória, dois (50%) continuaram no mesmo estágio, um (25%) diminuiu o grau e um (25%) não apresentava mais fibrose no pós-operatório.

Em resumo, dos 31 pacientes que tinham fibrose lobular, 15 (48,4%) mostraram regressão completa da fibrose, dois pacientes (6,5%) diminuíram o estágio, 10 (32,3%) continuaram no mesmo estágio e quatro (12,9%) aumentaram o estágio.

Dos 47 pacientes que não tinham fibrose lobular na biópsia transoperatória, 45 (95,7%) continuavam sem fibrose, um (2,1%) passou a ter fibrose estágio 1 e um (2,1%) apresentou fibrose estágio 2.

A Tabela 18 mostra separadamente apenas os pacientes com fibrose portal no transoperatório e no pós-operatório, e as modificações ocorridas.

---

**Tabela 18 – Modificações na fibrose portal após o emagrecimento**

<b>FIBROSE PORTAL PÓS-OPERATÓRIA</b>					
	AUSENTE	FINOS SEPTOS	SEPTOS PORTA-PORTA OU VEIA-PORTA	SEPTOS + ESBOÇO DE NÓDULOS	TOTAL
<b>FIBROSE PORTAL TRANSOPERATÓRIA</b>					
AUSENTE	56 (83,6%)	6 (9%)	2 (3%)	3 (4,5%)	<b>67 (100%)</b>
FINOS SEPTOS	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0	0	<b>7 (100%)</b>
SEPTOS PORTA-PORTA OU VEIA-PORTA	2 (100%)	0	0	0	<b>2 (100%)</b>
SEPTOS + ESBOÇO DE NÓDULOS	0	0	0	2 (100%)	<b>2 (100%)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>61 (78,2%)</b>	<b>10 (12,8%)</b>	<b>2 (2,6%)</b>	<b>5 (6,4%)</b>	<b>78 (100%)</b>

P= 0,261

Dos sete pacientes com fibrose portal com finos septos no transoperatório, quatro continuaram com a mesma histologia e três não tinham mais fibrose no pós-operatório.

Os dois pacientes que apresentavam septos porta-porta e/ou veia-porta na primeira biópsia, não mostravam mais fibrose na segunda biópsia.

E os dois pacientes que tinham septos e esboço de nódulos continuaram com as mesmas alterações.

Em resumo, dos 11 pacientes que tinham fibrose portal no transoperatório, seis ficaram inalterados e cinco não apresentavam mais fibrose.

## *Resultados*

---

Dos 67 pacientes que não tinham fibrose portal no transoperatório, 56 (83,6%) continuaram iguais, seis (8,9%) apresentaram fibrose com finos septos, dois (3%) mostraram septos porta-porta e três (4,5%) apresentaram septos e esboço de nódulos. Ou seja, 11 (16,4%) pacientes pioraram.

Três dos pacientes que haviam piorado a histologia na segunda biópsia realizaram uma terceira biópsia. Dois realizaram a terceira biópsia 14 e 20 meses após a segunda, e as duas não mostravam mais fibrose, nem lobular nem portal. O outro paciente realizou a terceira biópsia 16 meses após a segunda, e manteve a mesma histologia.

A análise conjunta dos dois tipos de fibrose (lobular e portal) no transoperatório e no pós-operatório é mostrada na Tabela 19.

**Tabela 19** - Presença de fibrose transoperatória x pós-operatória

	AUSENTE	PRESENTE	TOTAL
<b>FIBROSE TRANSOPERATÓRIA</b>	43 (55,1%)	<b>35 (44,9%)</b>	78 (100%)
<b>FIBROSE PÓS-OPERATÓRIA</b>	54 (69,2%)	<b>24 (30,8%)</b>	78 (100%)

P= 0,027

Em resumo, a prevalência de fibrose no transoperatório foi de 44,9% (IC 95% 33,6 – 56,6), e na biópsia do pós-operatório foi de 30,8% (IC 95% 20,8 – 42,2), sendo uma diferença estatisticamente significativa (P= 0,027).

---

## Resultados

A Tabela 20 mostra os valores do índice APRI no pré-operatório e no pós-operatório.

**Tabela 20** - APRI pré-operatório x pós-operatório

	FIBROSE	AUSENTE	P
<b>TRANSOPERATÓRIO</b>			
LOBULAR	0,32 ± 0,15	0,30 ± 0,14	0,614
PORTAL	0,30 ± 0,13	0,31 ± 0,16	0,637
TOTAL	0,31 ± 0,15	0,30 ± 0,14	0,768
<b>PÓS-OPERATÓRIO</b>			
LOBULAR	0,30 ± 0,12	0,29 ± 0,16	0,917
PORTAL	0,30 ± 0,17	0,27 ± 0,10	0,520
TOTAL	0,34 ± 0,20	0,26 ± 0,12	0,071

Com relação ao índice APRI, não houve diferença estatisticamente significativa quando comparados os pacientes com e sem fibrose, no transoperatório e no pós-operatório, e entre fibrose lobular e portal. Analisando todos os 78 pacientes também não houve diferença: APRI no transoperatório foi de  $0,29 \pm 0,13$  e no pós-operatório foi de  $0,29 \pm 0,15$  ( $P= 0,866$ ).

Embora a rotina do COM seja de solicitar a realização da biópsia hepática após um ano de cirurgia, nem todos os pacientes seguem esta recomendação, e, além disso, alguns necessitam de alguma intervenção cirúrgica em momentos diferentes, por isso o intervalo de tempo entre as biópsias não é o mesmo.

Para avaliar um possível papel do tempo na persistência ou não da fibrose na segunda biópsia, comparamos o tempo em meses entre as duas

## *Resultados*

---

biópsias. O tempo médio entre elas foi de  $16,5 \pm 8,7$  meses, sendo o mínimo de 6,3 e o máximo de 50,9 meses. Na Tabela 21 é mostrado o tempo médio entre as biópsias com relação à presença de fibrose.

**Tabela 21** - Tempo entre biópsias x presença de fibrose

FIBROSE	N	TEMPO ENTRE BIÓPSIAS	
		MESES $\pm$ DP	P
PRESENTE	24	$15,2 \pm 6,2$	0,388
AUSENTE	54	$17,0 \pm 9,6$	

Com a análise estatística realizada, não se encontrou diferença significativa nos intervalos de tempo entre as duas biópsias em relação aos pacientes que apresentaram ou não fibrose ( $P= 0,388$ ).

Na Tabela 22 foi feita uma estratificação do tempo entre as biópsias (em meses) e o achado de fibrose.

---

**Tabela 22 - Tempo entre biópsia x fibrose pós-operatória**

	N	FIBROSE		TOTAL
		AUSENTE	PRESENTE	
< 12 meses	22 (28,2%)	14 (63,6%)	8 (36,4%)	22 (100%)
12 – 24 meses	43 (55,1%)	30 (69,8%)	13 (30,2%)	43 (100%)
24 – 36 meses	9 (11,5%)	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (100%)
36 – 48 meses	3 (3,8%)	3 (100%)	0	3 (100%)
> 48 meses	1 (1,3%)	1 (100%)	0	1 (100%)
TOTAL	78 (100%)	54 (69,2%)	24 (30,8%)	78 (100%)

P= 0,711

Não houve diferença estatisticamente significativa (P= 0,711) quanto a presença ou não de fibrose nos diferentes intervalos de tempo entre as biópsias.

Para identificar se poderia haver alguma diferença nos pacientes que realizaram a segunda biópsia antes de 12 meses de pós-operatório por terem, teoricamente, perdido menos peso, analisamos a relação entre o intervalo de tempo entre as biópsias e o percentual de perda do excesso de peso, como está mostrado na Tabela 23.

*Resultados***Tabela 23** - Percentual de perda do excesso de peso x tempo entre biópsias

	N	% PERDA DO EXCESSO DE PESO	P
<12 MESES	22 (28,2%)	80,7 ± 16,1	0,583
>12 MESES	56 (71,8%)	83,1 ± 17,6	
TOTAL	78 (100%)	82,4 ± 17,1	

Vinte e dois pacientes realizaram a biópsia com menos de 12 meses de pós-operatório, e a média do percentual de perda do excesso de peso foi de  $80,7 \pm 16,1$ , com um mínimo de 46 e máximo de 121%. Comparando o percentual de perda do excesso de peso entre os pacientes que fizeram a biópsia com menos de 12 meses e com mais de 12 meses de pós-operatório não houve diferença significativa ( $P= 0,583$ ).

Para avaliar se as diferentes técnicas da segunda biópsia (cirúrgica, percutânea às cegas ou percutânea orientada por ecografia) poderiam interferir na qualidade da amostra hepática coletada, comparamos as técnicas com o número de espaços-porta, conforme Tabela 24.

*Resultados***Tabela 24 – Técnica da biópsia x nº espaços-porta**

TÉCNICA	N	Nº ESPAÇOS-PORTA	MÍNIMO	MÁXIMO	P
CIRÚRGICA	34 (43,6%)	10,0 ± 3,8	5	20	0,437
PERCUTÂNEA ÀS CEGAS	16 (20,5%)	11,3 ± 3,3	7	17	
PERCUTÂNEA POR ECOGRAFIA	28 (35,9%)	10,7 ± 3,0	7	17	
TOTAL	78 (100%)	10,5 ± 3,4	5	20	

Também não foi encontrada diferença estatística entre o número de espaços-porta nas diferentes técnicas utilizadas (P= 0,437).

Na Tabela 25 são mostradas as variáveis estudadas em relação à presença ou não de fibrose no pós-operatório.

**Tabela 25 – Variáveis estudadas x fibrose no pós-operatório**

VARIÁVEL	FIBROSE		P
	PRESENTE n=24 (30,8%)	AUSENTE n=54 (69,2%)	
SEXO FEMININO	16 (66,7%)	43 (79,6%)	0,345
IDADE	43,2 ± 11,2	37,9 ± 11,3	0,061
IMC	29,7 ± 3,9	29 ± 6,5	0,632
DM2	3 (12,5%)	4 (7,4%)	0,670
DISLIPIDEMIA	5 (20,8%)	4 (7,4%)	0,124
APRI	0,34 ± 0,20	0,26 ± 0,12	0,071
ESTEATOSE			
AUSENTE	4 (16,7%)	8 (14,8%)	0,319
LEVE	17 (70,8%)	44 (81,5%)	
MODERADA	3 (12,5%)	2 (3,7%)	
SEVERA	-	-	
BALONIZAÇÃO			
AUSENTE	17 (70,8%)	51 (94,4%)	0,008
GRAU 1	7 (29,2%)	3 (5,6%)	
GRAU 2	-	-	

## Resultados

---

Não se encontrou diferença estatisticamente significativa com relação ao sexo ( $P= 0,345$ ), à idade ( $P=0,061$ ) e ao IMC ( $P= 0,632$ ). Também não houve diferença com relação às comorbidades DM2 ( $P= 0,670$ ) e dislipidemia ( $P= 0,124$ ). O índice APRI também não mostrou diferença significativa ( $P= 0,071$ ). Novamente não houve diferença com relação aos graus de esteatose ( $P= 0,319$ ). A única diferença estatisticamente significativa encontrada foi em relação à balonização, onde sete pacientes (29,2%) que tinham fibrose apresentavam balonização, contra três pacientes (5,6%) dos que não tinham fibrose ( $P= 0,008$ ).

A Tabela 26 mostra a presença de balonização no transoperatório e no pós-operatório.

**Tabela 26 – Balonização transoperatória x pós-operatória**

	TRANSOPERATÓRIO	PÓS-OPERATÓRIO
AUSENTE	43 (55,1%)	68 (87,2%)
GRAU 1	32 (41%)	10 (12,8%)
GRAU 2	3 (3,9%)	--
TOTAL	78 (100%)	78 (100%)

$P<0,001$  (teste realizado com as categorias AUSENTE e GRAU 1)

Após o emagrecimento, houve importante diminuição da balonização hepatocitária. Na biópsia transoperatória 35 pacientes (44,9%) apresentavam balonização e no pós-operatório apenas 10 (12,8%) ( $P<0,001$ ).

---

## *Resultados*

---

No pós-operatório, com a melhora da fibrose e da balonização, 21 pacientes (26,9%) permaneceram com diagnóstico de NASH, contra 45 (57,7%) no transoperatório.

Com a intenção de verificar se o número de espaços-porta poderia ter influência no diagnóstico de fibrose, comparamos o seu número com a presença de fibrose no trans e no pós-operatório, como mostrado na Tabela 27.

**Tabela 27 - Número de espaço-porta x fibrose**

	NÚMERO ESPAÇO-PORTA	
	média ± dp	P
TRANSOPERATÓRIO		
FIBROSE PRESENTE	9,7 ± 3,6	0,076
FIBROSE AUSENTE	8,3 ± 3,2	
PÓS-OPERATÓRIO		
FIBROSE PRESENTE	12,6 ± 3,0	<0,001
FIBROSE AUSENTE	9,6 ± 3,2	

Foi encontrada uma diferença significativa ( $P < 0,001$ ) nas biópsias do pós-operatório, onde os pacientes que apresentavam fibrose possuíam um número maior de espaços-porta ( $12,6 \pm 3,0$ ) em relação aos que não apresentavam fibrose ( $9,6 \pm 3,2$ ).

Para verificar se algum fator poderia explicar a piora da fibrose, foram analisados os pacientes que continuaram com a mesma histologia, os que melhoraram e os que pioraram com relação ao sexo, idade, IMC, percentual de

---

*Resultados*

perda do excesso de peso, presença de DM2 e dislipidemia, conforme Tabela 28.

**Tabela 28** – Diferenças na histologia pós-operatória x variáveis

		IGUAL	MELHOR	PIOR	P
	N	10	17	6	
<b>FIBROSE LOBULAR</b>	SEXO FEM	5 (50%)	11(64,7%)	5 (83,3%)	0,403
	IDADE	43,7 ± 10,9	40,5 ± 12,1	47,2 ± 10,7	0,465
	IMC PÓS	28,5 ± 3,3	29,7 ± 4,3	30 ± 2,5	0,634
	% PERDA EXCESSO	80,1 ± 8,5	80,6 ± 15,5	75,6 ± 10,7	0,711
	DM 2	2 (20%)	1 (5,9%)	1 (16,7%)	0,517
	DISLIPIDEMIA	4 (40%)	0	0	0,005
	N	6	5	11	
<b>FIBROSE PORTAL</b>	SEXO FEM	4 (66,7%)	3 (60%)	9 (81,8%)	0,613
	IDADE	41,5 ± 14,2	48,6 ± 13,0	44,4 ± 11,5	0,651
	IMC PÓS	30,5 ± 3,9	28,6 ± 1,2	29,4 ± 4,0	0,689
	% PERDA EXCESSO	76,1 ± 8,0	78,7 ± 6,5	77,3 ± 16,9	0,948
	DM 2	1 (16,7%)	2 (40%)	1 (9,1%)	0,329
	DISLIPIDEMIA	2 (33,3%)	1 (20%)	1 (9,1%)	0,461

Não se encontrou nenhuma diferença estatisticamente significativa, exceto nos pacientes com dislipidemia, em que quatro dos 10 pacientes que continuaram com fibrose lobular apresentavam dislipidemia (p= 0,005).

A Tabela 29 mostra os resultados da quantificação digital da fibrose no transoperatório e no pós-operatório.

**Tabela 29** – Quantificação de fibrose transoperatória x pós-operatória

	TRANSOPERATÓRIO			PÓS-OPERATÓRIO		
	N	mediana (p25 a p75)	P	N	mediana (p25 a p75)	P
FIBROSE PRESENTE	17	2,4 (0,6 a 5,0)	0,986	12	1,6 (0,8 a 3,5)	0,385
FIBROSE AUSENTE	16	1,7 (0,7 a 4,0)		21	1,2 (0,7 a 2,3)	
TOTAL	33	1,8 (0,6 a 4,7)		33	1,4 (0,8 a 2,6)	0,304

Pela análise estatística realizada para avaliar a quantificação da fibrose não foi encontrada diferença significativa entre os pacientes que apresentavam e não apresentavam fibrose, tanto na biópsia realizada no transoperatório (P= 0,986) quanto na do pós-operatório (P= 0,385). E, comparando a mediana da quantificação de todos os pacientes no transoperatório (1,8%) com a de todos no pós-operatório (1,4%), também não houve diferença estatisticamente significativa (P= 0,304).

## 7 DISCUSSÃO

O grande aumento da prevalência da obesidade fez com que várias doenças relacionadas também tivessem um crescimento significativo, como é o caso da DHGNA, que tem importância pelo seu potencial de evoluir para lesão hepática avançada, como cirrose e carcinoma hepatocelular. A cirrose, por sua prevalência e mortalidade, é um dos principais problemas de saúde do mundo, especialmente por não existir um tratamento curativo, a não ser o transplante de fígado. A fibrose hepática tem papel fundamental na gênese da cirrose. Entretanto, ainda é controverso na literatura o efeito da cirurgia bariátrica na fibrose, já que alguns estudos relatam melhora, e outros mostram piora<sup>99, 101, 106-110</sup>.

Neste estudo, o grupo de pacientes obesos mórbidos (n=78) apresentou uma prevalência maior do sexo feminino (75,6%), IMC médio de 45,4 kg/m<sup>2</sup>, idade média de 39,5 anos, bem como a presença das principais comorbidades relacionadas à obesidade, como DM2, dislipidemia e HAS, semelhantes à literatura<sup>75, 81, 108</sup>.

Alguns estudos relatam maior prevalência de NASH em pacientes do sexo masculino<sup>63, 111</sup>, e outros não encontram esta relação<sup>112, 113</sup>. No presente

---

## *Discussão*

---

estudo, embora uma percentagem um pouco maior de homens apresentasse fibrose, tanto no transoperatório (34,3% x 16,3%) quanto no pós-operatório (33,3% x 20,4%) não foi uma diferença estatisticamente significativa.

Alguns estudos mostram que um dos fatores preditivos para a presença de fibrose é a idade mais avançada, acima de 45 ou 50 anos<sup>10, 114, 115</sup>. Neste estudo, os pacientes com fibrose apresentaram uma média de idade maior do que os sem fibrose, tanto no transoperatório quanto no pós-operatório, mas não se encontrou diferença estatisticamente significativa.

A prevalência de esteatose em obesos mórbidos é em torno de 95 a 100% e de NASH de 20 a 50%<sup>5, 110</sup>. Na população estudada, foi identificado que todos os pacientes apresentaram algum grau de esteatose, e 57,7% tinham NASH, o que condiz com os achados da literatura. Na realidade, a prevalência de NASH em obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica descrita na literatura pode apresentar uma grande variabilidade, conforme artigo de revisão de Machado e cols.<sup>108</sup>, onde a prevalência variou de 24% a 98%. Os autores comentam que uma explicação para isto poderia ser o uso de diferentes critérios histológicos de definição de NASH, embora a maioria tenha utilizado a classificação de Brunt<sup>14</sup>, alguns estudos utilizaram os critérios de Lee<sup>116</sup>, mas que na realidade são bastante semelhantes.

Embora seja descrito na literatura que de 2 a 12% dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica tenham o diagnóstico de cirrose<sup>99, 107, 117</sup>

---

## *Discussão*

---

realizado no momento da cirurgia, nenhum dos pacientes deste estudo teve este diagnóstico.

A prevalência de NASH foi maior que a de fibrose, porque pela classificação utilizada para o diagnóstico de NASH era necessário ter esteatose mais balonização ou fibrose, e alguns pacientes tinham apenas balonização e não fibrose, e vice-versa.

Na literatura é descrita uma prevalência de fibrose que varia de 6% a 74% em pacientes obesos em geral<sup>109, 110</sup>, e de 34% a 47% em obesos mórbidos que vão à cirurgia bariátrica<sup>117</sup>. A prevalência de fibrose no transoperatório foi de 44,9%, sendo na sua maioria perissinusoidal e/ou perivenular (lobular), como é esperado nos casos de NASH. Quatro pacientes (5,1%) apresentavam apenas fibrose portal, sem fibrose lobular associada, o que também tem sido descrito em alguns pacientes com NASH relacionada à obesidade mórbida<sup>12, 13, 108</sup>.

Os pacientes que apresentavam fibrose na biópsia transoperatória tiveram uma prevalência maior de DM2 (48,6% x 9,3%), o que era esperado. A resistência à insulina é um dos fatores que aumenta a indução das ERO que leva ao *stress* oxidativo e à fibrose, e por isso, a presença de DM2 é um robusto fator preditivo para a presença de fibrose<sup>7, 10, 114</sup>. Na biópsia do pós-operatório não se conseguiu demonstrar estatisticamente a mesma diferença (12,5% x 7,4%), talvez pelo número pequeno de pacientes com DM2 após a cirurgia, ou talvez porque, embora os pacientes ainda fossem diabéticos, seus níveis

---

## *Discussão*

---

séricos de insulina eram bem mais baixos do que no pré-operatório, e assim, talvez a resistência à insulina fosse menor e isso pudesse explicar porque menos pacientes com DM2 teriam fibrose.

Com relação à dislipidemia observou-se que no transoperatório os pacientes que tinham fibrose apresentaram uma prevalência maior (74,3%), sendo uma diferença estatisticamente significativa. Esta diferença não se repetiu no pós-operatório, mas foi a única variável que mostrou uma diferença estatística quando se analisou separadamente os pacientes que continuaram com a mesma histologia, que melhoraram e pioraram, como mostrado na Tabela 28. Na literatura não existe uma associação definida entre fibrose e dislipidemia, já que alguns autores mostraram essa associação<sup>63, 118</sup>, e outros não<sup>109, 112, 113</sup>.

A balonização é considerada uma característica de grande importância na NASH por ter maior potencial evolutivo, e sua presença estar associada com doença mais agressiva e maior incidência de cirrose<sup>12, 13</sup>. Na biópsia transoperatória, 68,6% dos pacientes com fibrose apresentavam balonização hepatocitária, contra 25,6% nos que não tinham fibrose. No pós-operatório, os pacientes com fibrose também tiveram maior prevalência de balonização (29,2% x 5,6%), confirmando assim, seu papel significativo na evolução da doença fibrótica hepática. Deve-se ressaltar que no pós-operatório houve importante diminuição da prevalência geral de balonização, de 44,9% para 12,8%, o que possivelmente pode ter impacto na prevalência da fibrose.

---

## *Discussão*

---

Em relação à esteatose, não se encontrou diferença significativa entre seus graus (leve, moderada e severa) e a prevalência de fibrose, tanto no transoperatório quanto no pós-operatório, o que também é relatado na literatura<sup>108, 118</sup>.

Já está bem definido na literatura que ocorre importante melhora da esteatose após o emagrecimento ocasionado pela cirurgia bariátrica<sup>100, 101, 108</sup>. Entretanto, os dados dos estudos ainda são conflitantes sobre o comportamento da fibrose hepática após o emagrecimento decorrente da cirurgia bariátrica<sup>99, 101, 110</sup>.

No presente estudo, 31 pacientes do total de 78 tinham fibrose lobular no momento da cirurgia. Desses, quase a metade (48,4%) não apresentava mais fibrose na segunda biópsia, e 6,5% diminuíram o estágio, ou seja, 54,9% dos pacientes melhoraram da fibrose lobular, conforme a Tabela 17 dos Resultados. Entretanto, dez pacientes (32,3%) continuaram no mesmo estágio e quatro (12,9%) aumentaram o estágio de fibrose. Dos 47 pacientes que não tinham fibrose lobular, dois (4,2%) passaram a demonstrar fibrose. Apesar de alguns pacientes terem aumentado a graduação do seu estágio de fibrose, a grande maioria, 60 dos 78 (76,9%) mantiveram-se sem fibrose ou apresentaram regressão da mesma. Estes resultados ratificam os dados de publicações a respeito do impacto da cirurgia bariátrica na fibrose<sup>101, 110</sup>.

Em relação à fibrose portal, no transoperatório, a maioria não a apresentava. Dos 11 pacientes que tinham fibrose portal, cinco não

---

## *Discussão*

---

apresentavam mais fibrose e seis continuaram com a mesma histologia na segunda biópsia. Entretanto, daqueles 67 pacientes que não tinham fibrose portal na primeira biópsia, 11 (16,4%) passaram a apresentar fibrose, mas a maioria mostrava apenas finos septos.

Analisando de outra maneira, dos 35 pacientes que tinham fibrose (lobular e portal) no transoperatório, 16 (45,7%) não tinham mais fibrose na biópsia do pós-operatório, e 19 (54,3%) continuavam com fibrose, mas em estágios iniciais. Dos 43 que não tinham fibrose na primeira biópsia, 88,4% continuaram sem, e apenas cinco pacientes (11,6%) passaram a apresentar fibrose.

Na revisão da *Cochrane Database* de 2010 <sup>101</sup>, onde foram avaliados 21 estudos quanto ao desfecho histológico hepático após cirurgia bariátrica é relatado que apenas seis estudos referiram alguma melhora na fibrose, e que quatro estudos mostraram alguma deterioração no grau de fibrose. E concluem que, embora haja um potencial efeito positivo da cirurgia bariátrica em vários desfechos, sendo o mais importante o peso corporal (que é um grande fator de risco para NASH), o fato de alguns pacientes terem apresentado piora nos escores de fibrose deveria ser considerado. Na verdade, nos quatro artigos citados houve alguma piora, mas também muitos pacientes melhoraram da fibrose, e outros não pioraram, assim como neste estudo. No trabalho de Kral e cols.<sup>99</sup> os pacientes que pioraram tinham grau 0 ou 1, enquanto que os que melhoraram tinham grau 2 a 5. Neste grupo havia 14 pacientes com diagnóstico de cirrose no transoperatório, e destes, 11 realizaram uma segunda biópsia,

---

## *Discussão*

---

que mostrou regressão do grau de fibrose e cirrose em nove pacientes. Assim, apesar de alguns pacientes terem piorado o grau de fibrose, esta piora foi leve, e a regressão de nove pacientes com cirrose deve ser mais valorizada. No trabalho de Mathurin e cols.<sup>106</sup>, com um grande número de pacientes, e que realizou biópsia após um e cinco anos da cirurgia bariátrica, a grande maioria (mais de 90%) dos pacientes que piorou foi do grau 0 para 1, e após cinco anos 95,7% dos pacientes tinha fibrose  $\leq$  grau 1. Estes resultados são semelhantes aos achados do presente estudo, ressaltando que nenhum dos 78 pacientes apresentava cirrose.

O grau da fibrose hepática é uma das avaliações diagnósticas e prognósticas mais importantes na doença hepática crônica<sup>119</sup>, e o padrão-ouro para avaliação do tecido hepático é a histologia obtida por biópsia, mas é sabido que ela tem limitações. É um método invasivo, é obtido um fragmento pequeno do tecido hepático, e sempre existe a possibilidade de erro inter e intraobservador. Até algum tempo atrás, se pensava que a fibrose e a cirrose eram irreversíveis, e por isso uma avaliação não tão minuciosa da fibrose era até aceitável, já que não causaria grande impacto na terapêutica. O conhecimento atual sugere que a fibrose hepática pode ser modificada por tratamentos, e por isso torna-se mais importante a avaliação histológica da fibrose, não só para o desenvolvimento de tratamentos antifibróticos como para a validação de marcadores séricos “substitutos” de fibrose. Para minimizar a variabilidade inter e intraobservador a presença de pelo menos dois patologistas experientes deveria existir para a realização de estudos

---

## *Discussão*

---

envolvendo escores histopatológicos de estágios de doença hepática crônica<sup>119</sup>. O erro de amostragem geralmente resulta numa subestimação da característica avaliada, mas o exame de tecido subcapsular (como nas biópsias em cunha) geralmente superestima a fibrose. Atualmente, a AASLD considera adequado um número maior que 11 espaços-porta para avaliação de hepatite viral crônica<sup>52</sup>. A análise de biópsias menores não é totalmente inválida, mas sempre se deve ter em mente que a avaliação pode ter sido subestimada.

Como neste estudo foram utilizadas três técnicas diferentes de biópsia na avaliação pós-operatória, embora todas por agulha, foi comparado o número de espaços-porta em cada uma para identificar alguma possível diferença e interferência no resultado. A média do número de espaços-porta por biópsia foi semelhante nas três técnicas ( $10,0 \pm 3,8$  x  $11,3 \pm 3,3$  x  $10,7 \pm 3,0$ ), sem diferença estatística.

Com o mesmo intuito, de avaliar a qualidade da amostra hepática, foi comparado o número de espaços-porta nos pacientes com e sem fibrose no transoperatório e no pós-operatório. Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa nas biópsias do pós-operatório, onde os pacientes que apresentavam fibrose possuíam um número maior de espaços-porta ( $12,6 \pm 3,0$  x  $9,6 \pm 3,2$ ). Sabe-se que quanto maior o tamanho da amostra, maior a probabilidade de se encontrar alguma alteração. Assim, pode-se pensar que a fibrose foi diagnosticada, ou encontrada, nestes pacientes porque a amostra era maior, e que nos outros pacientes talvez houvesse algum grau de fibrose que

---

## *Discussão*

---

não foi identificado, ou encontrado, porque a amostra era pequena. Ou seja, a avaliação dos pacientes que não tinham fibrose pode ter sido subestimada.

As classificações existentes de fibrose atribuem números para categorias que não estão quantitativamente relacionadas, além de não serem variáveis contínuas. Empregar estes escores de estágios de fibrose como se fossem dados numéricos em estatística, não seria o mais correto. O desenvolvimento e uso de novos índices histológicos que quantifiquem a fibrose e se relacionem com desfechos clínicos melhoraria muito o valor da biópsia hepática. Um desses métodos é a quantificação da fibrose por análise digital que foi estudada neste trabalho em 33 pacientes, mas os resultados não demonstraram diferença significativa entre os pacientes com e sem fibrose, tanto no transoperatório quanto no pós-operatório. Talvez este resultado reflita uma dificuldade na padronização do método, na interpretação dos resultados obtidos pela luz polarizada, além de ser uma amostra pequena.

Pelo fato de a biópsia ser um método invasivo, com riscos inerentes ao procedimento, tem-se procurado métodos alternativos de avaliação da fibrose hepática. Um deles, o índice APRI foi utilizado neste estudo. O índice APRI foi introduzido com a intenção de ser um teste facilmente aplicável, já que utiliza exames sorológicos rotineiramente realizados em pacientes com doença hepática, a AST e plaquetas<sup>56</sup>. Foi avaliado em vários estudos em pacientes com hepatite C e mostrou um bom desempenho diagnóstico e boa reprodutibilidade, principalmente para cirrose<sup>56, 120-122</sup>. A intenção neste estudo era de comparar o resultado do índice com o achado histológico de fibrose. A

---

## *Discussão*

---

média do APRI no pré-operatório dos pacientes com fibrose foi de  $0,31 \pm 0,15$ , e nos pacientes sem fibrose foi de  $0,30 \pm 0,14$ . Como com um *cut-off* de 0,5 ou menos se descartaria a presença de fibrose significativa, e como, além de não haver diferença estatisticamente significativa, os dois valores ficaram abaixo do *cut-off*, não foi possível avaliar este índice nestes pacientes. No pós-operatório os valores também ficaram abaixo do *cut-off* ( $0,34 \pm 0,20$  x  $0,26 \pm 0,12$ ) sendo um pouco maior nos pacientes com fibrose, mas sem diferença estatística ( $P=0,07$ ).

Na verdade, a literatura mostra que o índice APRI teria sua maior utilidade para excluir fibrose significativa, e neste grupo de pacientes não havia fibrose avançada. Além disso, é importante ressaltar que um dos problemas dos métodos não invasivos para diagnóstico de fibrose é a sua dificuldade ou até impossibilidade de quantificar a lesão.

Como as biópsias hepáticas no pós-operatório deste estudo foram realizadas em tempos diferentes, poderia se pensar que este fato teria algum impacto no resultado. Por isso foi comparado o intervalo de tempo entre as biópsias e a presença ou não de fibrose. Não se encontrou diferença significativa no intervalo de tempo entre os pacientes com fibrose ( $15,2 \pm 6,2$  meses) e os sem fibrose ( $17,0 \pm 9,6$  meses). A maioria dos estudos realizados com pacientes que realizaram cirurgia bariátrica e que fazem uma segunda biópsia tem a mesma dificuldade de realizar sistematicamente a biópsia dentro de um determinado período de tempo. Ou porque as biópsias só são realizadas se o paciente necessita de outra intervenção cirúrgica, ou porque os pacientes

---

## *Discussão*

---

nem sempre mantém uma frequência adequada de acompanhamento. Na revisão da *Cochrane Database* de 2010<sup>101</sup>, os 21 estudos analisados tiveram uma média de intervalo entre as biópsias de 27,7 meses, variando de 10 a 74 meses.

A cirurgia bariátrica resulta numa marcada e duradoura perda de peso e na eliminação ou melhora da maioria das complicações médicas relacionadas à obesidade<sup>75</sup>. Já foi relatada a melhora das principais características histológicas da DHGNA, inclusive da fibrose, após tratamento com medicações, dietas e cirurgia bariátrica, mas, após a descontinuação do tratamento medicamentoso essa melhora pode não se manter, indicando a necessidade de tratamento em longo prazo ou até permanentemente<sup>12</sup>. Neste sentido a cirurgia bariátrica tem uma vantagem, pois seu efeito se mantém no longo prazo. Neste estudo, a média do percentual de perda do excesso de peso foi de  $82,4 \pm 17,1$ , o que é considerado muito bom, já que a média de perda neste tipo de cirurgia é de aproximadamente 75% do excesso de peso em 18 meses. Um dos motivos de o resultado ser tão bom pode ser porque a maioria dos pacientes (83,3%) fez a segunda biópsia até 24 meses após a cirurgia, e geralmente, após dois anos da cirurgia há um reganho de peso de até 10%<sup>86</sup>. Para avaliar se poderia haver alguma interferência do intervalo de tempo entre as biópsias, agora relacionada com a perda de peso, comparamos o percentual de perda do excesso de peso entre os pacientes que realizaram a biópsia antes e após 12 meses, e não houve diferença significativa ( $P= 0,583$ ), conforme resultado da Tabela 23.

---

## *Discussão*

---

Para que o efeito da cirurgia se mantenha é de fundamental importância a aceitação e aderência do paciente aos programas pós-operatórios de controle clínico, nutricional e de atividade física. Os pacientes devem entender que a cirurgia bariátrica é uma ferramenta, que se usada corretamente, pode levar a uma perda de peso sustentada, resolução de comorbidades e melhora na qualidade e expectativa de vida.

A seleção adequada de pacientes é decisiva para a cirurgia bariátrica, e envolve uma extensa avaliação pré-operatória para definir transtornos alimentares ou de comportamento, doenças metabólicas, e outras comorbidades associadas. Os pacientes devem também entender que eles vão necessitar seguimento contínuo e regular, por toda a vida, com a equipe multidisciplinar.

Este estudo obviamente tem limitações. Podem ter havido erros de amostragem nas biópsias hepáticas pelo número pequeno de espaços-porta em alguns pacientes, não houve a possibilidade de análise das biópsias por dois patologistas, e é um estudo retrospectivo.

Apesar dos resultados deste estudo não terem mostrado diminuição da fibrose em todos os pacientes, houve diminuição num número considerável de indivíduos, além de uma redução importante da esteatose e da balonização, que são rotas no ciclo de evolução da DHGNA que foram bloqueadas, impedindo assim, a progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular.

---

## *Discussão*

---

A DHGNA é silenciosa, assim como as outras patologias que frequentemente acometem os pacientes obesos, com DM2, HAS e dislipidemia. E cada vez mais tem sido diagnosticados pacientes com cirrose secundária à NASH. Este estudo mostrou que a cirurgia bariátrica teve um impacto positivo na não progressão da fibrose. Naqueles em que a fibrose foi documentada na segunda biópsia, fica o questionamento de o que teria ocorrido caso estes pacientes permanecessem obesos e com os fatores de risco sabidamente danosos ao fígado. Futuros estudos randomizados e cegados são necessários para responder este questionamento.

---

## 8 CONCLUSÃO

Com os dados do presente estudo, podemos concluir que nos 78 pacientes obesos mórbidos que realizaram cirurgia bariátrica no COM/HSL PUCRS:

- A prevalência de fibrose hepática foi de 44,9%, sendo na sua maioria perissinusoidal e/ou perivenular (lobular).
  - Após o emagrecimento houve diminuição da prevalência de fibrose, que passou para 30,8%.
  - O índice APRI não mostrou diferença entre o pré-operatório ( $0,29 \pm 0,13$ ) e o pós-operatório ( $0,29 \pm 0,15$ ), e também não teve diferença entre os pacientes que apresentavam e não apresentavam fibrose.
  - Não houve diferença entre os pacientes que apresentavam ou não fibrose com relação ao sexo, à idade, ao IMC e aos graus de esteatose, tanto no transoperatório quanto no pós-operatório.
-

## *Conclusão*

---

- Na biópsia transoperatória, os pacientes com fibrose tinham mais DM2 e dislipidemia. Entretanto, o mesmo não ocorreu na biópsia do pós-operatório.
  - A balonização hepatocitária foi a única variável que esteve mais prevalente nos pacientes com fibrose tanto no transoperatório ( $P < 0,001$ ) quanto no pós-operatório ( $P = 0,008$ ).
-

## 9 REFERÊNCIAS

1. Greenfield, V., Cheung, O., Sanyal, A. J.: Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*, **24**: 320, 2008
  2. Scheen, A. J., Luyckx, F. H.: Nonalcoholic steatohepatitis and insulin resistance: interface between gastroenterologists and endocrinologists. *Acta Clin Belg*, **58**: 81, 2003
  3. UpToDate®: AGA (American Gastroenterological Association) guideline: Nonalcoholic fatty liver disease, 2004
  4. Farrell, G. C., George, J.: Overview: an introduction to NASH and related fatty liver disorders. In: Farrell, G.C., Hall, P., George, J., McCullough, A.J. (eds). *Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders*. Malden: Blackwell, 2005
  5. Oliveira, C. P. M. S., Couto, C. A.: Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteato-hepatite não alcoólica. In: Mattos, A.A., Dantas-Corrêa, E.B.(eds.) *Tratado de Hepatologia*. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2010
  6. Tendler, D. A.: UpToDate. Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease.[[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)], 2011
  7. Neuschwander-Tetri, B. A., Caldwell, S. H.: Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, **37**: 1202, 2003
  8. Starley, B. Q., Calcagno, C. J., Harrison, S. A.: Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*, **51**: 1820, 2010
  9. Caldwell, S. H., Al-Osaimi, A. M. S., Argo, C. K.: Nonalcoholic fatty liver disease. In: Schiff, E.R., Sorrell, M.F., Maddrey, W.C.(eds.) *Schiff's Disease of the Liver*, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007
  10. McCullough, A. J.: The epidemiology and risk factors of NASH. In:
-

## *Referências Bibliográficas*

---

Farrell GC, Hall P, George J, McCullough AJ (eds). Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders. Malden: Blackwell, 2005

11. Marchesini, G., Bugianesi, E.: NASH as part of the metabolic (insulin resistance) syndrome. In: Farrell GC, Hall P, George J, McCullough AJ (eds). Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders. Malden: Blackwell, 2005

12. Brunt, E. M., Tiniakos, D. G.: Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol, **16**: 5286, 2010

13. Mello, E. S., Alves, V. A. F.: Atlas de Patologia Hepática. São Paulo: Editora Manole, 2010

14. Brunt, E. M., Janney, C. G., Di Bisceglie, A. M. et al.: Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol, **94**: 2467, 1999

15. Kleiner, D. E., Brunt, E. M., Van Natta, M. et al.: Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, **41**: 1313, 2005

16. Day, C. P., James, O. F.: Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology, **114**: 842, 1998

17. Cheung, O., Sanyal, A. J.: Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. Curr Opin Gastroenterol, **26**: 202, 2010

18. Reis, J. S., Veloso, C. A., Mattos, R. T. et al.: [Oxidative stress: a review on metabolic signaling in type 1 diabetes]. Arq Bras Endocrinol Metabol, **52**: 1096, 2008

19. Carter-Kent, C., Zein, N. N., Feldstein, A. E.: Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. Am J Gastroenterol, **103**: 1036, 2008

20. Zamin Jr, I.: Esteatose. In: Mattos, A.A., Dantas-Corrêa, E.B.(eds.) Tratado de Hepatologia. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2010

21. Satoh, H., Nguyen, M. T., Miles, P. D. et al.: Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. J Clin Invest, **114**: 224, 2004

22. Parekh, S., Anania, F. A.: Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: implications for nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology, **132**: 2191, 2007

---

23. Cheung, O., Sanyal, A. J.: Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*, **25**: 230, 2009
  24. Alberti, K. G., Zimmet, P. Z.: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, **15**: 539, 1998
  25. Balkau, B., Charles, M. A.: Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, **16**: 442, 1999
  26. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, **285**: 2486, 2001
  27. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. [[www.idf.org/idf-worldwide-definition-metabolic-syndrome](http://www.idf.org/idf-worldwide-definition-metabolic-syndrome)], 2006
  28. Rosenzweig, J. L., Ferrannini, E., Grundy, S. M. et al.: Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, **93**: 3671, 2008
  29. Harrison, S. A., Neuschwander-Tetri, B. A.: Clinical manifestations and diagnosis of NAFLD. In: Farrell GC, George J, Hall P, McCullough AJ (eds). *Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders*. Malden: Blackwell, 2005
  30. Vanni, E., Bugianesi, E., Kotronen, A. et al.: From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis*, **42**: 320, 2010
  31. Parise, E. R., Oliveira, A. C., Carvalho, L.: Cirrose hepática. In: Mattos, A.A., Dantas-Corrêa, E.B.(eds.) *Tratado de Hepatologia*. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2010
  32. Friedman, S. L.: UpToDate. Pathogenesis of hepatic fibrosis. [[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)], 2011
  33. Friedman, S. L.: Hepatic fibrosis. In: Schiff, E.R., Sorrell, M.F., Maddrey, W.C.(eds.) *Schiff's Disease of the Liver*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007
-

*Referências Bibliográficas*

---

34. Martinelli, A. L. C., Elias Jr., J.: Métodos não invasivos na avaliação da fibrose. In: Mattos, A.A., Dantas-Corrêa, E.B.(eds.) Tratado de Hepatologia. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2010
  35. Torok, N. J.: Recent advances in the pathogenesis and diagnosis of liver fibrosis. *J Gastroenterol*, **43**: 315, 2008
  36. Friedman, S. L.: Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*, **134**: 1655, 2008
  37. Wanless, I. R.: Physioanatomic considerations. In: Schiff, E.R., Sorrell, M.F., Maddrey, W.C. (eds.) Schiff's Disease of The Liver. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007
  38. Schuppan, D., Ruehl, M., Somasundaram, R. et al.: Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis*, **21**: 351, 2001
  39. Rojkind, M., Giambrone, M. A., Biempica, L.: Collagen types in normal and cirrhotic liver. *Gastroenterology*, **76**: 710, 1979
  40. Gressner, A. M.: The cell biology of liver fibrogenesis - an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts. *Cell Tissue Res*, **292**: 447, 1998
  41. McGuire, R. F., Bissell, D. M., Boyles, J. et al.: Role of extracellular matrix in regulating fenestrations of sinusoidal endothelial cells isolated from normal rat liver. *Hepatology*, **15**: 989, 1992
  42. Lee, J. S., Semela, D., Iredale, J. et al.: Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? *Hepatology*, **45**: 817, 2007
  43. Inagaki, Y., Okazaki, I.: Emerging insights into Transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis. *Gut*, **56**: 284, 2007
  44. Friedman, S. L.: Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*, **88**: 125, 2008
  45. Benyon, R. C., Arthur, M. J.: Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis*, **21**: 373, 2001
  46. Li, J. T., Liao, Z. X., Ping, J. et al.: Molecular mechanism of hepatic stellate cell activation and antifibrotic therapeutic strategies. *J Gastroenterol*, **43**: 419, 2008
-

47. Friedman, S. L.: Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, **1**: 98, 2004
  48. Mallat, A., Teixeira-Clerc, F., Deveaux, V. et al.: Cannabinoid receptors as new targets of antifibrosing strategies during chronic liver diseases. *Expert Opin Ther Targets*, **11**: 403, 2007
  49. Rockey, D. C.: Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. *Semin Liver Dis*, **21**: 337, 2001
  50. Marra, F., Efsen, E., Romanelli, R. G. et al.: Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Gastroenterology*, **119**: 466, 2000
  51. Curry, M. P., Afdhal, N. H.: UpToDate. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis. [[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)]. 2011
  52. Rockey, D. C., Caldwell, S. H., Goodman, Z. D. et al.: Liver biopsy. *Hepatology*, **49**: 1017, 2009
  53. Park, G. J., Lin, B. P., Ngu, M. C. et al.: Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol*, **15**: 386, 2000
  54. Sheth, S. G., Flamm, S. L., Gordon, F. D. et al.: AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*, **93**: 44, 1998
  55. Curry, M. P., Afdhal, N. H.: UpToDate. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis. [[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)]. 2010
  56. Wai, C. T., Greenson, J. K., Fontana, R. J. et al.: A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, **38**: 518, 2003
  57. Shaheen, A. A., Myers, R. P.: Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology*, **46**: 912, 2007
  58. Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G. et al.: The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, **45**: 846, 2007
-

59. Castera, L., Vergniol, J., Foucher, J. et al.: Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, **128**: 343, 2005
  60. Bravo, A. A., Sheth, S. G., Chopra, S.: Liver biopsy. *N Engl J Med*, **344**: 495, 2001
  61. Bravo, A., Sheth, S. G., Chopra, S.: UpToDate. Percutaneous liver biopsy. [[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)], 2011
  62. Bedossa, P., Dargere, D., Paradis, V.: Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, **38**: 1449, 2003
  63. Dixon, J. B., Bhathal, P. S., O'Brien, P. E.: Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, **121**: 91, 2001
  64. Janiec, D. J., Jacobson, E. R., Freeth, A. et al.: Histologic variation of grade and stage of non-alcoholic fatty liver disease in liver biopsies. *Obes Surg*, **15**: 497, 2005
  65. Joy, D., Thava, V. R., Scott, B. B.: Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **15**: 539, 2003
  66. Jacobs, W. H., Goldberg, S. B.: Statement on outpatient percutaneous liver biopsy. *Dig Dis Sci*, **34**: 322, 1989
  67. Gayotto, L. C. C.: Biópsia hepática. In: Gayotto LCC. *Doenças do fígado e vias biliares*. São Paulo: Atheneu, pp. 151-63, 2001
  68. Manousou, P., Dhillon, A. P., Isgro, G. et al.: Digital image analysis of liver collagen predicts clinical outcome of recurrent hepatitis C virus 1 year after liver transplantation. *Liver Transpl*, **17**: 178, 2011
  69. Dahab, G. M., Kheriza, M. M., El-Beltagi, H. M. et al.: Digital quantification of fibrosis in liver biopsy sections: description of a new method by Photoshop software. *J Gastroenterol Hepatol*, **19**: 78, 2004
  70. Calvaruso, V., Burroughs, A. K., Standish, R. et al.: Computer-assisted image analysis of liver collagen: relationship to Ishak scoring and hepatic venous pressure gradient. *Hepatology*, **49**: 1236, 2009
  71. Caballero, T., Perez-Milena, A., Masseroli, M. et al.: Liver fibrosis assessment with semiquantitative indexes and image analysis
-

## *Referências Bibliográficas*

---

quantification in sustained-responder and non-responder interferon-treated patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, **34**: 740, 2001

72. O'Brien, M. J., Keating, N. M., Elderiny, S. et al.: An assessment of digital image analysis to measure fibrosis in liver biopsy specimens of patients with chronic hepatitis C. *Am J Clin Pathol*, **114**: 712, 2000

73. Huss, S., Schmitz, J., Goltz, D. et al.: Development and evaluation of an open source Delphi-based software for morphometric quantification of liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*, **3**: 10, 2010

74. Hamilton, P. W.: Interactive computer-aided morphometry. In: Hamilton, P.W., Allen, D.C.(eds.) *Quantitative Clinical Pathology*. Oxford: Blackwell Science, 1995

75. Buchwald, H.: Consensus conference statement bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Surg Obes Relat Dis*, **1**: 371, 2005

76. Deitel, M.: Some consequences of the global obesity epidemic. *Obes Surg*, **15**: 1, 2005

77. O'Brien, P. E.: Bariatric surgery: mechanisms, indications and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol*, **25**: 1358, 2010

78. [www.abeso.org.br](http://www.abeso.org.br) Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso. Posicionamento Oficial da ABESO/ SBEM – 2010

79. Jeffreys, M., McCarron, P., Gunnell, D. et al.: Body mass index in early and mid-adulthood, and subsequent mortality: a historical cohort study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, **27**: 1391, 2003

80. Pischon, T., Boeing, H., Hoffmann, K. et al.: General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*, **359**: 2105, 2008

81. Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E. et al.: Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, **292**: 1724, 2004

82. [www.ifso.com](http://www.ifso.com) [17/02/2011]

83. [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) [01/02/2011]

84. MacDonald, K. G., Jr., Long, S. D., Swanson, M. S. et al.: The

---

## *Referências Bibliográficas*

---

gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg*, **1**: 213, 1997

85. Adams, T. D., Gress, R. E., Smith, S. C. et al.: Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, **357**: 753, 2007

86. Fontana, M. A., Wohlgenuth, S. D.: The surgical treatment of metabolic disease and morbid obesity. *Gastroenterol Clin North Am*, **39**: 125, 2010

87. Pories, W. J., Swanson, M. S., MacDonald, K. G. et al.: Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*, **222**: 339, 1995

88. Wittgrove, A. C., Clark, G. W., Schubert, K. R.: Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Technique and Results in 75 Patients With 3-30 Months Follow-up. *Obes Surg*, **6**: 500, 1996

89. Flum, D. R., Belle, S. H., King, W. C. et al.: Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*, **361**: 445, 2009

90. Christou, N. V., Sampalis, J. S., Liberman, M. et al.: Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg*, **240**: 416, 2004

91. Kuzmak, L. I.: A Review of Seven Years' Experience with Silicone Gastric Banding. *Obes Surg*, **1**: 403, 1991

92. Brethauer, S. A., Hammel, J. P., Schauer, P. R.: Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis*, **5**: 469, 2009

93. Scopinaro, N., Gianetta, E., Civalleri, D. et al.: Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg*, **66**: 618, 1979

94. Marceau, P., Hould, F. S., Simard, S. et al.: Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg*, **22**: 947, 1998

95. Buchwald, H., Estok, R., Fahrenbach, K. et al.: Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*, **122**: 248, 2009

96. [www.asmb.org](http://www.asmb.org) [23/02/2011] Metabolic Surgery Expected to Play Bigger Role in Treating Type 2 Diabetes And Other Metabolic Diseases.

---

97. Mottin, C. C., Padoin, A. V., Schroer, C. E. et al.: Behavior of type 2 diabetes mellitus in morbid obese patients submitted to gastric bypass. *Obes Surg*, **18**: 179, 2008
98. Rubino, F., Marescaux, J.: Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg*, **239**: 1, 2004
99. Kral, J. G., Thung, S. N., Biron, S. et al.: Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*, **135**: 48, 2004
100. Mottin, C. C., Moretto, M., Padoin, A. V., Kupski, C. et al.: Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg*, **15**: 788, 2005
101. Chavez-Tapia, N. C., Tellez-Avila, F. I., Barrientos-Gutierrez, T. et al.: Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev*: CD007340, 2010
102. Burt, A. D., Mutton, A., Day, C. P.: Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin.Diagn.Pathol.*, **15**: 246, 1998
103. Freitas, L. A. R., Cotrim, H. P.: Atlas Histológico. Esteato-Hepatite Não Alcoólica., 2006
104. Mottin, C. C.: Comportamento histológico da esteatose hepática em pacientes obesos mórbidos após a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica. Tese de Doutorado. Porto Alegre: PUCRS, 2005
105. Padoin, A. V.: Biópsia hepática em cunha ou com agulha em cirurgia bariátrica convencional. Dissertação de Mestrado. Porto Alegre: PUCRS, 2005
106. Mathurin, P., Hollebecque, A., Arnalsteen, L. et al.: Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*, **137**: 532, 2009
107. de Freitas, A. C., Campos, A. C., Coelho, J. C.: The impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **11**: 267, 2008
108. Machado, M., Marques-Vidal, P., Cortez-Pinto, H.: Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*, **45**: 600, 2006
-

109. Stratopoulos, C., Papakonstantinou, A., Terzis, I. et al.: Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes Surg*, **15**: 1154, 2005
110. Mummadi, R. R., Kasturi, K. S., Chennareddygar, S. et al.: Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **6**: 1396, 2008
111. Ong, J. P., Elariny, H., Collantes, R. et al.: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*, **15**: 310, 2005
112. Spaulding, L., Trainer, T., Janiec, D.: Prevalence of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese subjects undergoing gastric bypass. *Obes Surg*, **13**: 347, 2003
113. Beymer, C., Kowdley, K. V., Larson, A. et al.: Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg*, **138**: 1240, 2003
114. Angulo, P., Keach, J. C., Batts, K. P. et al.: Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, **30**: 1356, 1999
115. Ratziu, V., Giral, P., Charlotte, F. et al.: Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*, **118**: 1117, 2000
116. Lee, R. G.: Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol*, **20**: 594, 1989
117. Clark, J. M.: The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol*, **40 Suppl 1**: S5, 2006
118. Boza, C., Riquelme, A., Ibanez, L. et al.: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg*, **15**: 1148, 2005
119. Standish, R. A., Cholongitas, E., Dhillon, A. et al.: An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut*, **55**: 569, 2006
120. Sebastiani, G., Alberti, A.: Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol*, **12**: 3682, 2006
-

*Referências Bibliográficas*

---

121. Le Calvez, S., Thabut, D., Messous, D. et al.: The predictive value of Fibrotest vs. APRI for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, **39**: 862, 2004
122. Lackner, C., Struber, G., Liegl, B. et al.: Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, **41**: 1376, 2005
-

---

# **ANEXOS**

---

## Anexo 1 – Consentimento Informado da Punção Biópsia Hepática Percutânea

CDI - Endoscopia  
Punção para Biópsia Hepática



### INFORMAÇÕES

O objetivo do exame é colher, através de punção com uma agulha, um pequeno fragmento de fígado que será submetido a exame anatomopatológico.

Será feita apenas anestesia local.

Freqüentemente ocorrerá um pouco de dor no local após o exame, que será aliviado com medicação na sala de recuperação. Qualquer outra alteração será detectada imediatamente, pois o paciente permanecerá tempo suficiente sob observação.

Riscos inerentes ao procedimento, embora muito raros são:

- Efeitos adversos da anestesia local.
- Sangramento, geralmente de pequena quantidade e controlável.

### AUTORIZAÇÃO

Nome do paciente: \_\_\_\_\_  
 Registro: \_\_\_\_\_ Data Exame: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ DN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
 Procedência : ( ) Ambulatório ( ) Internação Leito: \_\_\_\_\_

Autorizo a realização do exame conforme descrição acima e declaro estar ciente dos eventuais riscos inerentes a este procedimento.

Porto Alegre, de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**Responsável por este documento:**

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

Grau parentesco: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura

## Anexo 2 – Termo de Consentimento do COM (Biópsia Hepática Transoperatória)



### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO E ESCLARECIDO

O presente termo é fundamentado no que determina os artigos 46, 56 e 59 do Código de Ética Médica.

A intenção do seu médico assistente não é assustá-lo, nem deixá-lo desconfortável com o procedimento que você vai se submeter, mas informá-lo que qualquer procedimento médico pode implicar em riscos e complicações ainda que ocorram apenas excepcionalmente.

Leia atentamente as informações que está recebendo, pergunte, esclareça todas as suas dúvidas antes de assinar este documento.

Tenha certeza que o paciente sempre poderá obter informações e esclarecer com seu médico assistente todas as suas dúvidas.

As informações prestadas neste termo não esgotam todas as possibilidades de riscos e complicações que possam advir do procedimento, apenas são enumeradas algumas que são as mais freqüentes e inerentes a operação como fistulas, embolia pulmonar, oclusão intestinal e infecções.

Você poderá sempre demandar informações e discutir com seu médico assistente todas as suas dúvidas. Nenhum ato será praticado sem que você concorde.

Portanto, procure entender todas as informações que está recebendo e pergunte o que quiser antes de assinar este documento, pois esta é a autorização para que o procedimento seja realizado.

#### **PACIENTE :**

Nome Completo : .....

Data de Nascimento : ..... Nacionalidade : .....

Estado Civil : ..... Profissão : .....

RG número : ..... CPF / MF : .....

Endereço Completo: .....

CEP : ..... Cidade : ..... Estado : .....

Telefone Residencial : ..... Telefone Comercial : .....

E-mail: .....



**AUTORIZO** o Dr. Cláudio Corá Mottin, inscrito no CRM sob número 9146, com consultório na Av. Ipiranga 6690 sala 302 - Porto Alegre - RS e todos os demais profissionais dos serviços médicos vinculados à minha assistência, a realizar o procedimento (cirúrgico) denominado septação gástrica com desvio intestinal em forma de Y, bem como os demais procedimentos pré e pós operatórios recomendados e/ou necessários;

1. **Declaro estar ciente e concordo** que os profissionais responsáveis por meu atendimento têm a obrigação, tão somente, de promover da melhor forma possível, através das condições de infra-estrutura e técnicas disponíveis, meu tratamento, SEM QUE HAJA QUAISQUER GARANTIAS DE RESULTADO.
2. **Declaro que fui informado** que sou portador de obesidade mórbida + co-morbidades que o procedimento recomendado tem por finalidade principal perda de peso, melhora/cura das co-morbidades, suas alternativas e que em nenhum momento me foi garantida a cura. Assim declaro ter sido informado suficientemente para entender e consentir ser submetido ao presente tratamento septação gástrica, da natureza da minha doença, dos prejuízos que sua progressão podem acarretar, bem como do tipo de intervenção proposta, seus benefícios limitados, os riscos da mesma decorrentes, os possíveis desconfortos e efeitos colaterais, ciente de que sempre haverá risco de vida em qualquer procedimento médico, independentemente da sua extensão e gravidade.
3. *Fui informado (a) que sou portador (a) de esteatose hepática, o que poderá acarretar em cirrose, e me comprometo a realizar nova biópsia de fígado após um ano pós operatório assim como estou ciente que até a realização da nova biópsia não devo ingerir bebidas alcoólicas.*
4. **Comprometo-me** a seguir todas as prescrições e cuidados indicados, verbalmente ou por escrito, participar das reuniões mensais de grupo (no mínimo 1 reunião antes da cirurgia) ,pois em assim não o fazendo poderei pôr em perigo a minha vida, saúde ou bem-estar; ou, ainda, ocasionar seqüelas temporárias ou permanentes (conforme fluxograma). **Declaro** ter assumido o compromisso com o meu médico, Dr. Cláudio Corá Mottin, de comparecer a todas as consultas agendadas durante o pós operatório, tendo sido esclarecido que o não comparecimento poderá comprometer totalmente o procedimento realizado.
5. **Fui informado, e autorizo**, que durante a cirurgia podem ser necessários, a critério médico, procedimentos adicionais ou diferentes daqueles originalmente previstos, inclusive ampliando o campo cirúrgico (ou a conversão do procedimento laparoscópico em convencional). **Fui informado também e autorizo** a realização de biópsia hepática por agulha durante a cirurgia, para avaliar a condição do fígado.



6. **Declaro que** \_\_\_\_\_  
(declarar se é alérgico à alguma medicação; se faz uso de alguma droga oral ou injetável; se é FUMANTE - caso em que será esclarecido sobre as complicações e dificuldades decorrentes deste fato; e outras informações que julgar sejam importantes).
- Tenho conhecimento de que qualquer omissão da minha parte poderá me trazer prejuízos, comprometer o procedimento a que me submeto, causar-me seqüelas ou acarretar danos à minha saúde.**
7. **Tive a oportunidade de esclarecer** todas as minhas dúvidas sobre o procedimento ou cirurgia a que vou me submeter, tendo lido e compreendido todas as informações deste documento, antes da sua assinatura.
8. **Autorizo** a execução de fotografias, filmagens e RX antes, durante e depois do procedimento cirúrgico a que vou me submeter, que serão parte integrante do meu prontuário. Autorizo também a utilização das imagens, dados clínicos, dados demográficos (epidemiológicos) e de escalas e testes clínicos (médicos, psicológicos, nutricionais, sociais) presentes no protocolo de assistência do Centro da Obesidade Mórbida - HSL/PUCRS, para fins científicos, tais como publicação de artigos e apresentação em eventos técnicos, devendo ser preservada minha identidade.
9. **Estou informado** que caso existirem danos à minha saúde, causados diretamente por alguma pesquisa realizada a partir do procedimento que serei submetido, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que caso existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, posso chamar o Dr. Cláudio Mottin (telefone (51) 9997 9941). Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante de estudos ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar o Dr. José Roberto Goldim no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade pelo telefone 33203000, ramal 3345.



\_\_\_\_\_  
Assinatura Paciente

\_\_\_\_\_  
Testemunha

\_\_\_\_\_  
Testemunha

10. (UTILIZÁVEL SOMENTE QUANDO O PACIENTE FOR MENOR DE IDADE OU INCAPAZ)

Os representantes legais do paciente, \_\_\_\_\_  
Declararam assumir plena responsabilidade pelas informações e  
consentimentos prestados neste termo.

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura Paciente  
ou Representante Legal

\_\_\_\_\_  
Testemunha

**Anexo 3 – Carta de Submissão do Artigo Original**

> From: [obsu.rodriquez@gmail.com](mailto:obsu.rodriquez@gmail.com)  
> To: [mymoretto@hotmail.com](mailto:mymoretto@hotmail.com)  
> Date: Fri, 8 Apr 2011 13:21:03 -0400  
> Subject: OBSU - Manuscript Received  
>  
> Apr 08, 2011  
>  
> Dear Mrs Moretto:  
>  
> We have received your manuscript, "Effect of bariatric surgery on liver fibrosis". Once it has been reviewed, we will promptly e-mail you with the decision status of your submission.  
>  
> During the review process, you may keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:  
>  
> <http://obsu.edmgr.com/>  
>  
> Your username is: mycla  
> Your password is: \*\*\*\*\*  
>  
> Thank you for your interest in Obesity Surgery.  
>  
> Sincerely,  
>  
>  
> Henry Buchwald, MD, PhD  
> Professor of Surgery and Biomedical Engineering  
> Owen H. and Sarah Davidson Wangenstein Chair in Experimental Surgery Emeritus  
>  
> Nicola Scopinaro, FACS (Hon)  
> Professor of Surgery  
> University of Genoa, Italy, School of Medicine  
>  
> Deana Rodriguez  
> Managing Editor  
> OBESITY SURGERY  
>  
> Editorial Office:  
> 5437 Fairbrook Street  
> Long Beach, CA 90815  
> USA  
>  
> Phone: (562) 961-9928  
> Fax: (562) 961-9929  
> Email: [obsu.rodriquez@gmail.com](mailto:obsu.rodriquez@gmail.com)

---

**Anexo 4 – Artigo Original****EFFECT OF BARIATRIC SURGERY ON LIVER FIBROSIS**

Myriam Moretto<sup>1,2</sup>, Carlos Kupski<sup>2</sup>, Vinicius Duval da Silva<sup>3</sup>, Alexandre V. Padoin<sup>1</sup>, Cláudio C. Mottin<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro da Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup>Serviço de Gastroenterologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup>Serviço de Cirurgia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Centro da Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Correspondence to:

Myriam Moretto. MD

Address: Av. Ipiranga 6690/302. Porto Alegre; RS, Brazil

Zip code (CEP) 90610-000

Phone/fax number: (+55) 5133205002

e-mail: mymoretto@hotmail.com

*Disclosure:* There are no external sources of funds supporting this work. There is no financial interest by any of the authors.

---

**Abstract**

*Background* The improvement of hepatic steatosis in morbidly obese patients submitted to bariatric surgery is already known. However, there is still controversy on what happens to hepatic fibrosis after weight loss. Considering that the prognosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is closely related to the development of hepatic fibrosis, it is of paramount importance to study the hepatic histology of those patients after weight loss. Therefore, the aim of this study is to evaluate the prevalence of hepatic fibrosis in morbidly obese patients submitted to bariatric surgery and correlate with the histology after weight loss.

*Methods* This is a retrospective cohort study evaluating 78 morbidly obese patients, submitted to gastric bypass. They were submitted to a liver biopsy during surgery and to a second biopsy after weight loss. The histological findings related to hepatic fibrosis were compared.

*Results* From the 78 patients studied, 35 (44.8%) presented fibrosis in the first biopsy. In the biopsy after weight loss, 24 (30.8%) presented hepatic fibrosis. Considering the patients with fibrosis in the first biopsy (n: 35), sixteen (45.7%) did not show this finding in the second biopsy, while 54.3% still presented fibrosis. Among the 43 patients that did not have hepatic fibrosis in the first biopsy, five (11.6%) showed fibrosis in the second biopsy (P=0.027).

*Conclusions* A reduction in the prevalence of hepatic fibrosis was observed comparing the biopsies of morbidly obese patients during surgery and after weight loss.

**Keywords** liver fibrosis; cirrhosis; morbid obesity; bariatric surgery; nonalcoholic steatohepatitis.

---

**Introduction**

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is very prevalent, being the most common hepatic disease in developing countries, and the most common cause of chronic hepatic disease in North America [1]. It is well established that a marked improvement of steatosis occurs after weight loss induced by bariatric surgery [2]. However, there is conflicting results regarding to hepatic fibrosis after bariatric surgery [3]. The prognosis of NAFLD is closely related to the development of hepatic fibrosis, therefore it is important to study what happens to the hepatic histology of those patients after weight loss, specially regarding to fibrosis;

The aim of this study is to evaluate the prevalence of hepatic fibrosis in morbidly obese patients submitted to bariatric surgery and compared with the biopsy after weight loss.

**Materials and Methods**

This is a retrospective cohort study with morbidly obese patients submitted to gastric bypass from 2006 to 2010 in a tertiary care center for obesity and metabolic syndrome treatment. The patients were submitted to a biopsy during surgery and a second liver biopsy after weight loss induced by bariatric surgery.

**Liver biopsies**

Surgical liver biopsy is a routine during bariatric surgery, performed at the beginning of the surgery, with a Trucut 1 mm needle. Only patients that had a second biopsy after weight loss were included. The second biopsy was performed percutaneously, guided by ultrasound or not, with an automatic pistol and 1 mm needles. In some patients the

---

second biopsy was performed during another surgical procedure with a Trucut 1 mm needle. All the biopsies were evaluated by the same pathologist. Patients with chronic ethanol use (> 20g/day), positive serology for hepatitis B or C, other chronic hepatic diseases, biopsies evaluated by other laboratories or patients with hepatic biopsy material not suitable for histology evaluation were excluded.

#### Liver biopsy analysis

Hepatic fibrosis was grade from 0 to 4 according to the Brazilian Pathology Society classification [4], being stage 0 the absence of fibrosis; stage 1 preserved architecture and perisinusoidal fibrosis limited to zone 3; stage 2 preserved lobular architecture with perisinusoidal/pericellular fibrosis with sparse thin septum; stage 3 with altered architecture with septum joining vascular structures and small nodules and stage 4 with an architecture with nodules (cirrhosis).

#### Other parameters studied

Patients were compared regarding sex, age, body mass index (BMI), presence of comorbidities such as type 2 diabetes (T2DM) and dyslipidemia in the two moments of the liver biopsies were performed. The histological evaluation included steatosis grade and the presence of ballooning. The serologic marker of fibrosis was APRI (AST to platelet ratio index), calculated according the following formula:

$$\text{APRI} = \text{AST} / \text{ULN} / \text{Platelets} (10^9/\text{L}) \times 100.$$

---

### Statistical analysis

Categorical variables were described as to its absolute frequency and percent relative frequency. Quantitative variables were described by average, and standard deviation for symmetric distribution and by median interquartil interval when non symmetric.

Categorical variables were compared by the chi-square test. The McNemar test was used to compare non independent categorical variables. Quantitative variables were compared among categories of qualitative variables by the Student *t* test for independent samples when comparing two categories, and for three categories the ANOVA test was used. Asymmetric distributed quantitative variables were compared among groups by the Mann-Whitney and for the surgical and post surgical evaluation by the Wilcoxon test.

Correlations between asymmetric distributed quantitative variables were performed with Spearman correlation. A significance level was considered at 5%, and calculated the confidence intervals of 95 %.

### **Results**

From January/2006 to January/2010, 644 patients were submitted to gastric bypass. Among those, 85 (13.2 %) did not have an adequate follow up, and seven died before one year after surgery. Four hundred and forty one patients (68.5 %) refused or did not have access to the second biopsy. Therefore, 111 patients performed the second liver biopsy. From these patients, seventeen were excluded due to poor biopsy material during surgery, thirteen were excluded due to a poor second biopsy material. Three patients

---

were excluded for testing positive for hepatitis (two with hepatitis C and one with hepatitis B). Therefore, seventy eight patients were included in this study.

From the 78 patients, 59 (75.6%) were women; the average age was  $39.5 \pm 11.4$  years, the average BMI was  $45.4 \pm 8.1$ . Twenty one (26.9%) had T2DM before surgery, 47 (60.3%) had dyslipidemia and 51 (65.4%) had hypertension.

In the biopsy performed during surgery, fibrosis was found in 35 patients (44.9%), and 43 (55.1%) did not had fibrosis. Among the 35 patients with fibrosis, 31 presented perisinusoidal and /or perivenular (lobular) fibrosis. Seven patients also had portal fibrosis, and four patients had only portal fibrosis. In total, from the eleven patients (14.1 %) that had portal fibrosis, seven (9 %) had only thin septum, two (2.6%) had portal-portal septum and/or vein-portal septum, and two had septum with nodule formation; four patients that did not had lobular fibrosis had only thin septum.

In the first biopsy, during surgery, all 78 patients had histology with steatosis, being mild in 9 %, moderate in 30.8 % and severe in 60.2 % of the samples. Thirty five (44.9 %) presented hepatocellular ballooning.

Since the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) was established by the presence of steatosis plus ballooning or fibrosis, some patients with ballooning did not present fibrosis, and vice-versa, and the total number of patients with NASH diagnosis was 45 (57.7 %).

The serologic marker for fibrosis was the APRI index that previously to surgery averaged  $0.29 \pm 0.13$ .

Table 1 shows the variables studied regarding the presence or not of fibrosis at surgery.

---

There was no significant difference regarding sex ( $P= 0.115$ ), age ( $P=0.164$ ) and BMI ( $P= 0.844$ ).

Statistical analysis showed a difference in the comorbidities, since more patients with fibrosis presented T2DM ( $P< 0.001$ ) and have dyslipidemia ( $P= 0.04$ ). APRI index was low in both groups, with no difference ( $P=0.768$ ). There was no difference regarding steatosis grading ( $P= 0.366$ ). However, a difference was observed in ballooning, since 24 of the patients with fibrosis (68.6%) presented ballooning ( $P< 0.001$ ).

The mean excess weight loss in the seventy eight patients studied was 82.4% ( $\pm 17.1$ ), reaching an average BMI of 29.3 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 5.8$ ) after weight loss.

Table 2 shows the relation between the finding of fibrosis at surgery and at the second biopsy. In the biopsy after weight loss, 24 patients (30.8%) had fibrosis. However, from the 35 patients with fibrosis at surgery, 16 (45.7%) did not show this finding at the second biopsy.

Considering the 43 patients that did not show fibrosis at surgery, five (11.6%) presented this finding in the second biopsy.

In order to study the behavior of fibrosis we stratified the degree in which this finding was observed, therefore we studied separately lobular and portal fibrosis.

Table 3 shows the behavior of each grade of lobular fibrosis after weight loss. From the 22 patients with stage 1 fibrosis, six (27.3%) persisted in the same grading, one patient (4.5 %) moved to stage 2, three (13.6%) moved to stage 3 and twelve patients (54.5%) did not show fibrosis anymore. From the five patients with stage 2 fibrosis in the first biopsy, two (40.0 %) continued in the same stage, one patient (20.0 %) reduced its grading and one did not show fibrosis at the second biopsy. From the four patients with

---

stage 3 fibrosis in the first biopsy, two (50%) continued in the same grade, one reduced its grading and did not show this finding after weight loss.

In summary, from the 31 patients with lobular fibrosis, 15 (48.4%) did not show this finding after weight loss, while two patients (6.5%) reduced their grading, ten (32.3%) remained at the same stage and four (12.9%) increased the fibrosis stage.

Considering the 47 patients that did not presented lobular fibrosis at surgery, 45 (95.7%) continued without fibrosis at the second biopsy, one patient (2.1 %) moved to stage 1, and one moved to stage 2. Table 4 shows the patients with portal fibrosis at the first and second biopsy and changes observed. From the seven patients with portal fibrosis with thin septum at surgery, four continued with the same histology and three did not show this finding after weight loss. Two patients with portal-portal and or portal-vein in the first biopsy did not show this finding in the second biopsy. Two patients with septum and initial nodules continued in the same grade. In summary, from the eleven patients with portal fibrosis at the first biopsy, five did not show fibrosis at weight loss while six did not change. From the 67 patients that did not have portal fibrosis at the first biopsy, 56 (83.6%) did not change, six (8.9%) presented fibrosis with thin septum, two (3%) showed portal-portal septum and three (4.5%) presented septum and initial nodules. In other words, eleven patients (16.4%) were worse. Three of the eleven patients with worse degree were submitted to a third biopsy, two at 14 and 20 months after the second biopsy and the histology showed no lobular or portal fibrosis. The other patient had the third biopsy 16 months after the second and remained at the same stage.

---

In summary, the prevalence of fibrosis at the first biopsy was 44.9% (CI 95% 33.6 – 56.6), while the finding of fibrosis after weight loss was 30.8% (CI 95% 20.8 – 42.2). The difference was considered significant ( $P= 0.027$ ).

Considering the APRI index, there was no difference when comparing patients with or without fibrosis in the first and second biopsy, and also regarding to lobular or portal fibrosis. Considering all seventy eight patients, there was no difference in the APRI index in the first biopsy  $0.29 \pm 0.13$ , and after weight loss  $0.29 \pm 0.15$  ( $P= 0.866$ ).

Twenty two patients performed the second biopsy with less than 12 months after surgery, and the mean excess weight loss was  $80.7 \% \pm 16.1$ , ranging from 46.0 % to 121.0 %. There was no difference when comparing the excess weight loss among patients with the second biopsy performed with less than 12 months and more than 12 months after surgery ( $P= 0.583$ ). Table 5 shows the analysis of the variables studied regarding the presence or not of fibrosis after weight loss. There was no difference regarding sex ( $P= 0.345$ ), age ( $P=0.061$ ), and BMI ( $P= 0.632$ ). There was no difference when comparing the comorbidities T2DM ( $P= 0.670$ ) and dyslipidemia ( $P= 0.124$ ). APRI index showed no difference also ( $P= 0.071$ ). There was no difference regarding steatosis grading ( $P= 0.319$ ). The only difference found was related to ballooning, since seven patients (29.2%) with fibrosis had ballooning while three patients without fibrosis (5.6%) had ballooning ( $P= 0.008$ ). Table 6 shows the presence of ballooning in the first and second biopsy. After weight loss there was a marked reduction in hepatocellular ballooning. In the first biopsy 35 patients (44.9%) presented ballooning compared to only 10 (12.8%) ( $P<0.001$ ) in the second biopsy.

---

After weight loss, with the improvement in fibrosis and ballooning, 21 patients (26.9%) remained with a diagnosis of NASH, against 45 (57.7%) at the first biopsy.

### **Discussion**

The epidemic of obesity has been linked to an increase in related diseases like NAFLD, which may progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatic fibrosis plays an important role in this way to advanced liver disease, and there is still some controversy on fibrosis outcome after bariatric surgery [5-7].

Some authors report a high prevalence of NASH in males [8, 9], but others didn't find this association [10, 11]. In this study males were more prevalent in fibrosis in the surgery biopsy (34.3% x 16.3%) and postoperative (33.3% x 20.4%), but it was not statistically significant.

Steatosis prevalence in morbidly obese patients range from 95 to 100% and NASH from 20 to 50% [12, 13]. All the 78 patients in this study had some degree of steatosis, and 57.7% had NASH, similar to the literature.

None of the patients of this study had the diagnosis of cirrhosis, although the data show a prevalence of 2 to 12% [14-16] in patients undergoing bariatric surgery.

Fibrosis was found in 44.9% of the patients on the first biopsy, and was predominantly perisinusoidal or perivenular (lobular) as usual in NASH. Four patients showed only portal fibrosis, without lobular fibrosis, and this fact has already been reported in morbid obesity related NASH [17-19].

As expected, patients with fibrosis on the first biopsy had a high prevalence of T2DM (48.6% x 9.3%). The insulin resistance is related to oxidant stress and fibrosis, and for

---

this, T2DM is a robust fibrosis predictor [6, 20, 21]. On the second biopsy the difference (12.5% x 7.4%) was not statistic significant, perhaps because the reduced number of T2DM on the postoperative, or maybe, because although they still were diabetics, their insulin serologic levels were lower than in the preoperative period, and then their insulin resistance would also be lower, and this could explain why fewer T2DM patients would have fibrosis.

Ballooning is a feature of major importance in NASH as its presence has been associated in prognostic studies with more aggressive disease and high incidence of cirrhosis. [17, 18] On the surgical biopsy, 68.6% of the patients with fibrosis presented ballooning, against 25.6% of those who don't have fibrosis. The decrease on the ballooning prevalence on the postoperative, 44.9% to 12.8% probably had an impact on fibrosis prevalence.

Of the 35 patients with fibrosis (lobular and portal) on the first biopsy, 45.7% did not showed fibrosis at the second biopsy and 54.3 remained with it. From those who didn't have fibrosis, the majority (88.4%) remained without it, but 11.6% presented fibrosis.

The Cochrane Database Review in 2010[3], analyzed 21 studies regarding histological hepatic outcome, and the findings were similar to this study. While in some patients the fibrosis worsened, in the majority it improves, or at least didn't worse.

Despite not all the patients showed fibrosis improvement, there was a decrease in a considerable number of patients, besides an important reduction in steatosis and ballooning, known routes on NAFLD evolution to cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

---

**References**

1. Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 320-7.
  2. Mottin CC, Moretto, M, Padoin AV, Kupski C, et al. Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg* 2005; 15: 788-93.
  3. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD007340.
  4. Freitas LAR, Cotrim HP. Atlas Histológico. Esteato-Hepatite Não Alcoólica. 2006.
  5. Farrell GC, George J. Overview: an introduction to NASH and related fatty liver disorders. In: Farrell GC, Hall P, George J, McCullough AJ (eds). *Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders*. 2005; Blackwell: Malden.
  6. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
  7. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51: 1820-32.
  8. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
  9. Ong JP, Elariny H, Collantes R, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005; 15: 310-5.
  10. Spaulding L, Trainer T, Janiec D. Prevalence of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese subjects undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2003; 13: 347-9.
  11. Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg* 2003; 138: 1240-4.
-

12. Oliveira CPMS, Couto CA. Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteato-hepatite não alcoólica. In: Mattos, A.A., Dantas-Corrêa, E.B.(eds.) Tratado de Hepatologia. 2010; Editora Rubio: Rio de Janeiro.
  13. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygari S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1396-402.
  14. Kral JG, Thung SN, Biron S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004; 135: 48-58.
  15. de Freitas AC, Campos AC, Coelho JC. The impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 267-74.
  16. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 Suppl 1: S5-10.
  17. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5286-96.
  18. Mello ES, Alves VAF. Atlas de Patologia Hepática. 2010; Editora Manole: São Paulo.
  19. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006; 45: 600-6.
  20. McCullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. In: Farrell GC, Hall P, George J, McCullough AJ (eds). *Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders*. 2005; Blackwell: Malden.
  21. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
-

**Table 1.** Variables studied x Surgical biopsy fibrosis

	<b>Hepatic fibrosis</b>		P
	Presence n=35 (44.9%)	Absence n=43 (55.1%)	
Female	23 (65.7)	36 (83.7)	0.115
Age (years)	41.5 ± 12.4	37.9 ± 10.4	0.164
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	45.6 ± 6.1	45.2 ± 9.4	0.844
T2DM	17 (48.6)	4 (9.3)	<0.001
Dyslipidemia	26 (74.3)	21 (48.8)	0.04
APRI	0.31 ± 0.15	0.30 ± 0.14	0.768
Steatosis			
Mild	2 (5.7)	5 (11.6)	0.366
Moderate	9 (25.7)	15 (34.9)	
Severe	24 (68.6)	23 (53.5)	
Ballooning			
Absence	11 (31.4)	32 (74.4)	<0.001
Grade 1	21 (60)	11 (25.6)	0.004
Grade 2	3 (8.6)	0	0.172

**Table 2.** Fibrosis: surgical x postoperative

<b>Surgical fibrosis</b>	<b>Postoperative fibrosis</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>Presence</b>	<b>Absence</b>	
Presence	19 (54.3%)	16 (45.7%)	35
Absence	5 (11.6%)	38 (88.4%)	43
<b>TOTAL</b>	<b>24 (30.8%)</b>	<b>54 (69.2%)</b>	<b>78 (100%)</b>

P=0.027

**Table 3.** Changes in lobular fibrosis stages after weight loss

<b>Surgical lobular fibrosis</b>	<b>Postoperative lobular fibrosis</b>				
	Absence	Stage 1	Stage 2	Stage 3	TOTAL
Absence	45 (95.7%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	47
Stage 1	12 (54.5%)	6 (27.3%)	1 (4.5%)	3 (13.6%)	22
Stage 2	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	0	5
Stage 3	1 (25%)	0	1 (25%)	2 (50%)	4
<b>TOTAL</b>	<b>60 (76.9%)</b>	<b>8 (10.3%)</b>	<b>5 (6.4%)</b>	<b>5 (6.4%)</b>	<b>78 (100%)</b>

P= 0.026

**Table 4.** Changes in portal fibrosis after weight loss

<b>Surgical portal fibrosis</b>	<b>Postoperative portal fibrosis</b>				<b>TOTAL</b>
	<b>Absence</b>	<b>Thin septum</b>	<b>Portal-portal or vein-portal septum</b>	<b>Septum + initial nodule</b>	
Absence	56 (83.6%)	6 (9%)	2 (3%)	3 (4.5%)	67
Thin septum	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0	0	7
Portal-portal or vein-portal septum	2 (100%)	0	0	0	2
Septum + initial nodule	0	0	0	2 (100%)	2
<b>TOTAL</b>	<b>61 (78.2%)</b>	<b>10 (12.8%)</b>	<b>2 (2.6%)</b>	<b>5 (6.4%)</b>	<b>78 (100%)</b>

P= 0.261

**Table 5.** Studied parameters x postoperative fibrosis

	<b>Fibrosis</b>		<b>P</b>
	<b>Presence</b> n=24 (30.8%)	<b>Absence</b> n=54 (69.2%)	
Female	16 (66.7%)	43 (79.6%)	0.345
Age (years)	43.2 ± 11.2	37.9 ± 11.3	0.061
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	29.7 ± 3.9	29 ± 6.5	0.632
T2DM	3 (12.5%)	4 (7.4%)	0.670
Dyslipidemia	5 (20.8%)	4 (7.4%)	0.124
APRI	0.34 ± 0.20	0.26 ± 0.12	0.07
<b>Steatosis</b>			
None	4 (16.7%)	8 (14.8%)	
Mild	17 (70.8%)	44 (81.5%)	0.319
Moderate	3 (12.5%)	2 (3.7%)	
Severe	0	0	
<b>Ballooning</b>			
Absence	17 (70.8%)	51 (94.4%)	
Grade 1	7 (29.2%)	3 (5.6%)	0.008
Grade 2	0	0	