



**HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL**



**INCIDÊNCIA DA ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA EM PACIENTES  
COM ESTEATOSE HEPÁTICA SUBMETIDOS AO BY-PASS GÁSTRICO EM Y  
DE ROUX**

**DANILO LOPES CASTRO**

**São Paulo - SP**

**2017**

**DANILO LOPES CASTRO**

**INCIDÊNCIA DA ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA EM PACIENTES  
COM ESTEATOSE HEPÁTICA SUBMETIDOS AO BY-PASS GÁSTRICO EM Y  
DE ROUX**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Comissão de Residência Médica do Hospital do  
Servidor Público Municipal, para obter o título  
de Residência Médica.

Área: Cirurgia Geral

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fabiana Tornincasa  
Franca

**São Paulo – SP  
2017**

**AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.**

**São Paulo, 30 de agosto de 2017.**

---

**DANILO LOPES CASTRO**

**Ficha Catalográfica**

Castro, Danilo Lopes.

Incidência da Esteatohepatite não alcoólica em pacientes com esteatose hepática submetidos ao By-pass gástrico em Y de Roux / Danilo Lopes Castro. São Paulo: HSPM, 2017.

45 f.: il.

Orientadora: Dr<sup>a</sup> Fabiana Tornincasa Franca.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, para obter o título de Residência Médica, na área de Cirurgia Geral.

1. Esteatohepatite não alcoólica. 2. Obesidade. 3. Biópsia.  
I. Hospital do Servidor Público Municipal. II. Título.

**DANILO LOPES CASTRO**

**INCIDÊNCIA DA ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA EM PACIENTES COM ESTEATOSE HEPÁTICA SUBMETIDOS AO BY-PASS GÁSTRICO EM Y DE ROUX**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, para obter o título de Residência Médica.

Área: Cirurgia Geral

**Banca Examinadora**

---

Profa. Dra. Fabiana Tornincasa Franca  
Orientadora

---

Dr. Thiago Seiji  
Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo

---

Dra. Paula Mendonça Taglietti  
Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo

---

Dr. Rodrigo Biscuola Garcia  
Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo

**São Paulo, 30 de agosto de 2017**

## **Agradecimentos**

Àqueles que sempre estiveram do meu lado, Deus, o Senhor de todas as coisas e conhecimento, aos meus pais, que sempre me incentivaram a estudar e crescer como ser humano.

À minha noiva Larissa Mascarenhas, por permanecer ao meu lado frente à todas as dificuldades. À minha irmã, afilhada Alícia e cunhado Diego, por sempre acreditarem em mim. Aos meus amigos que nunca me deixaram sozinho pelo caminho.

À minha orientadora, Dra. Fabiana Tornincasa Franca, pela paciência, conhecimento, exemplo de dedicação e competência, minha eterna gratidão e admiração.

À todos os meus assistentes do Programa de Residência em Cirurgia Geral, pelo conhecimento adquirido durante todo o curso.

Ao Coordenador do programa de Residência Médica de Cirurgia Geral, Prof. Dr. Pedro Marcos Santinho Bueno de Souza, pela sua entrega e dedicação a nossa formação.

À todos os membros do Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo, em especial ao Residente Dr. Renato Migliori, pela ajuda crucial na realização deste importante trabalho.

Ao Prof. Dr. Nelson Gaspar Dip, pelo conhecimento, inspiração e ajuda.

O homem deve entender que é da mente, e somente dela, que nascem os nossos prazeres, alegrias, risos e graças, assim como as nossas tristezas, dores, sofrimentos e tremores. Por meio dela, em particular, pensamos, vemos, escutamos...

*Hipócrates*

## RESUMO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) corresponde ao acúmulo de gordura no fígado não relacionada ao uso de álcool. A EHNA é uma DHGNA em que a presença da esteatose está relacionada a uma inflamação no fígado, em decorrência de uma condição metabólica caracterizada pelo acúmulo de lipídeos nos hepatócitos, bem como um infiltrado inflamatório proporcionando um processo fibrótico, ou seja, cirrose hepática, e até mesmo a hepatocarcinoma. Os principais fatores de riscos envolvidos na EHNA é a síndrome metabólica, no qual pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM II), hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, dislipidemia, possuem maiores chances para o desenvolvimento de uma esteatose hepática associado a um processo inflamatório. Esse trabalho se justifica devido a importância da EHNA e ao fato de que atualmente é considerada como uma forma subdiagnosticada de doença hepática criptogênica, sendo uma causa comum de alteração de enzimas hepáticas, principalmente de aminotransferases. Foi descrita, inicialmente, como uma síndrome com características histológicas semelhantes à hepatite alcoólica, em indivíduos adultos, não etilistas. O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência da esteatohepatite não alcoólica nos pacientes submetidos à cirurgia gastorrredutora com derivação intestinal em Y de Roux, baseando-se no diagnóstico histopatológico de biópsias hepáticas, avaliação dos parâmetros clínicos, imaginológicos, laboratoriais e antropométricos. Desta forma foram avaliados 22 pacientes que preenchiam os critérios para a realização da cirurgia bariátrica e apresentassem diagnóstico ultrassonográfico de esteatose hepática. Os pacientes foram divididos em dois grupos, aqueles que tiveram o diagnóstico histopatológico de EHNA, apresentaram níveis de insulina e glicemia de jejum maiores quando comparados ao grupo que não obtiveram resultado de EHNA, sendo estatisticamente significativo, ambos com  $p < 0,003$ . Da mesma forma, foi analisado o grau de dislipidemia entre os grupos, aqueles com EHNA obtiveram níveis maiores de colesterol total e LDL, respectivamente  $p < 0,001$  e  $p = 0,026$ . Pode-se concluir que a incidência da esteatohepatite não alcoólica em pacientes com esteatose hepática submetidos ao by-pass gástrico em Y de roux no Hospital do Servidor Público Municipal, foi de 18,2%; pacientes com diagnóstico histopatológico de EHNA apresentam maiores índices de resistência insulínica, com uma produção aumentada de insulina e valores maiores da glicemia de jejum, quando comparado ao grupo sem diagnóstico de EHNA. Pacientes com EHNA apresentam maiores índices de dislipidemia, com valores mais acentuados de colesterol total e LDL. O exame ultrassonográfico apresentou importante acurácia na avaliação de esteatose hepática no pré-operatório. A síndrome metabólica possui intrínseca relação com o desenvolvimento da DHGNA.

Palavras-chave: Esteatohepatite não alcoólica. Obesidade. Biópsia.

## ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) corresponds to the accumulation of fat in the liver not related to alcohol use. NASH is a NAFLD in which the presence of steatosis is related to inflammation in the liver, due to a metabolic condition characterized by accumulation of lipids in the hepatocytes, as well as an inflammatory infiltrate providing a fibrotic process, ie hepatic cirrhosis, and Even hepatocarcinoma. The main risk factors involved in NASH are the metabolic syndrome, in which patients with type 2 diabetes mellitus (DM II), systemic arterial hypertension (HBP), obesity, dyslipidemia, are more likely to develop hepatic steatosis associated with An inflammatory process. This work is justified because of the importance of NASH and the fact that it is currently considered an underdiagnosed form of cryptogenic liver disease, being a common cause of liver enzyme alterations, mainly aminotransferases. It was initially described as a syndrome with histological characteristics similar to alcoholic hepatitis in adult, non-alcoholic subjects. The objective of this study was to evaluate the incidence of non-alcoholic steatohepatitis in patients undergoing gastroructive surgery with Roux-en-Y bowel bypass, based on the histopathological diagnosis of liver biopsies, clinical, imaging, laboratory and anthropometric parameters. In this way, 22 patients who met the criteria for bariatric surgery and had an ultrasound diagnosis of hepatic steatosis were evaluated. Patients were divided into two groups, those with histopathological diagnosis of NASH, presented higher insulin and fasting blood glucose levels when compared to the group that did not obtain NASH, being statistically significant, both with  $p < 0.003$ . Likewise, the degree of dyslipidemia between the groups was analyzed, those with NASH obtained higher levels of total cholesterol and LDL, respectively  $p < 0.001$  and  $p = 0.026$ . It can be concluded that the incidence of non-alcoholic steatohepatitis in patients with hepatic steatosis who underwent gastric bypass in Y de roux at the Municipal Public Hospital Hospital was 18.2%; patients with histopathological diagnosis of NASH present higher levels of insulin resistance, with an increased production of insulin and higher values of fasting glucose, when compared to the group without diagnosis of NASH. Patients with NASH present higher rates of dyslipidemia, with higher values of total cholesterol and LDL. Ultrasound examination showed an important accuracy in the evaluation of pre-operative hepatic steatosis. The metabolic syndrome has an intrinsic relationship with the development of NAFLD.

**Keywords:** Non-alcoholic steatohepatitis. Obesity. Biopsy.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAD	Associação Americana de Diabetes
AGL	Ácidos graxos livres
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BGYR	Bypass gástrico em Y de Roux
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
EH	Esteatose hepática
EHNA	Esteatohepatite não alcoólica
ELISA	Ensaio imunabsorvente ligado à enzima
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
PCR	Polimerase em cadeia
RM	Ressonância magnética
SAOS	Síndrome Obstrutiva da Apneia do Sono
SM	Síndrome Metabólica
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
USG	Ultrassom
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Resultado da síndrome metabólica nos grupos estabelecidos. ....	25
<b>Gráfico 2</b> – Resultado da glicemia e Insulina nos dois grupos. ....	26
<b>Gráfico 3</b> – Resultado do lipidograma nos dois grupos. ....	27

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Distribuição das variáveis demográficas correspondente com o resultado da biópsia hepática .....24

**Tabela 2.** Resultado da glicemia de jejum e insulina comparando o grupo com diagnóstico de EHNA com aquele sem EHNA .....26

**Tabela 3.** Resultado do lipidograma comparando o grupo com diagnóstico de EHNA com aquele sem EHNA .....27

# SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	19
2.1	Geral.....	19
2.2	Específicos.....	19
3	METODOLOGIA.....	20
4	RESULTADOS.....	24
5	DISCUSSÃO.....	29
6	CONCLUSÃO.....	38
	REFERÊNCIAS.....	39
7	ANEXOS.....	43
7.1	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	43
8	APÊNDICES.....	45
8.1	Apêndice 1.....	45

## 1 INTRODUÇÃO

A esteatohepatite não alcoólica (EHNA) é a terceira causa de doença hepática crônica mais frequente nos EUA, superada pela hepatite C e a doença hepática alcoólica. Na população adulta em geral, a prevalência encontra-se entre 2,8% e 46% dependendo do teste de triagem utilizado, variando desde biopsia hepática, enzimas hepáticas, ultrassonografia, autópsia e tomografia computadorizada<sup>1,2</sup>.

Claramente, não existe um único marcador ou teste que tem um valor positivo ou negativo suficientemente preditivo para diagnosticar a EHNA. O ultrassom (USG) e tomografia computadorizada (TC) possuem sensibilidade variável de 60 a 90% em ambos os métodos; enzimas hepáticas são notavelmente pobres preditores de fibrose; o padrão-ouro é a biopsia hepática e está sujeita a erro de amostragem, além de diferentes interpretações histopatológicas. Na geração de imagens com base em estudos, a prevalência de esteatose varia entre 11,5% em homens de Taiwan a 46% em idosos hospitalizados em Israel. A ressonância magnética (RM) é a mais amplamente reconhecida em estudos realizados nos EUA, demonstrando uma prevalência de EHNA de 31% a partir de vários grupos étnicos. Por outro lado, quando as enzimas do fígado são utilizadas como marcador de prevalência de diagnóstico, a taxa diminui substancialmente para 2,8% a 9,3%<sup>1</sup>.

Ainda existe uma grande dificuldade em se ter dados epidemiológicos mais fidedignos em decorrência do alto número de pacientes assintomáticos, tendo, ainda, que a grande maioria dos estudos sobre EHNA são retrospectivos. Muitas das vezes a EHNA é diagnosticada precipitadamente, ou confundida com hepatite alcoólica, o que torna ainda mais comprometido os levantamentos estatísticos<sup>3</sup>.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) corresponde ao acúmulo de gordura no fígado não relacionada ao uso de álcool. A EHNA é uma DHGNA em que a presença da esteatose está relacionada a uma inflamação no fígado, em decorrência de uma condição metabólica caracterizada pelo acúmulo de lipídeos nos hepatócitos, bem como um infiltrado inflamatório proporcionando um processo fibrótico, ou seja, cirrose hepática, e até mesmo a hepatocarcinoma<sup>3,4</sup>.

A EHNA é a condição hepática crônica mais comum nos Estados Unidos e na maioria das regiões do mundo, tendo a esteatose hepática como um fator comum. Embora a maioria dos pacientes geralmente tenham esteatose hepática simples com ou sem inflamação inespecífica leve, outras formas ativas incluem esteatohepatite com consequências clínicas importantes, relacionada com o desenvolvimento de cirrose e suas complicações cardiovasculares ou comorbidades proporcionadas por esta patologia<sup>1,2,4</sup>.

Os principais fatores de riscos envolvidos na EHNA é a síndrome metabólica, no qual pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM II), hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, dislipidemia, possuem maiores chances para o desenvolvimento de uma esteatose hepática associado a um processo inflamatório<sup>1,5,6,7,8,9,10</sup>.

Em relação à EHNA, esta se encontra intrinsecamente relacionada com a compreensão do metabolismo dos lipídeos no organismo normal, que devido ao excesso da ingestão de lipídeos leva a uma dislipidemia e, conseqüentemente, à esteatose macrovesicular, característica da EHNA. Esta surge da disponibilidade, mobilização e síntese aumentada de ácidos graxos livres (AGL), da esterificação e do decréscimo de transporte dos triglicérides para fora do fígado. Haveria, portanto, um desvio dos mecanismos de lipólise em favor da lipogênese<sup>5,8,7,9,10</sup>.

Além disso, estes pacientes podem possuir certo grau de resistência à insulina por motivos indeterminados, o que acarretará em um déficit de oferta energética, sendo necessária a mobilização de lipídeos para o fígado na tentativa de suprir esta carência energética. Em consequência, o fígado já comprometido por um quadro dislipidêmico é ainda mais agredido em pacientes com resistência a insulina ou diabéticos. Estudos revelam que 42-63% terão alterações hepáticas em decorrência desta anormalidade<sup>7, 10</sup>.

As citocinas tem um papel substancial na EHNA e estaria envolvida também no agravamento desta patologia em decorrência de cirurgias bariátricas (ex. *bypass* gástrico). Esse procedimento cirúrgico aumenta a endotoxemia portal que, por sua vez, estimula a produção hepática de fator de necrose tumoral. Este é um potente inibidor da lipase lipoprotéica, o que acarretará numa diminuição da lipólise nos tecidos periféricos e conseqüente acúmulo de triglicérides no fígado. As citocinas promovem a resposta inflamatória, que tem como evento final a lesão peroxidativa das membranas lipídicas e eventual necrose dos hepatócitos e apoptoses<sup>3,11,12</sup>.

Os meios diagnósticos desta patologia são feitos através de exames de imagem, laboratoriais e histopatológicos (biópsia). Todos estes métodos possuem um grau de sensibilidade e especificidade variável, tendo o histopatológico como padrão ouro no diagnóstico. O que a maioria dos estudos revela é uma alteração do parênquima caracterizada pela presença de esteatose macrovesicular, injúria hepatocelular e infiltrado inflamatório lobular, podendo os demais achados (fibrose perissinusoidal ou corpúsculos de Mallory) estarem ou não presentes<sup>1,3,5,8,11</sup>.

Além dessas alterações no histopatológico, os exames laboratoriais também apresentam boas evidências de um quadro de EHNA, cuja relação entre AST/ALT

(aspartatoaminotransferase– AST e alanina aminotransferase – ALT) tende a ser inferior a 1; por outro lado, na doença hepática alcoólica, um dos principais diagnósticos diferenciais de EHNA, esta relação encontra-se maior que 1, até mesmo maior que 2 e 4. Recentemente, alguns trabalhos têm proposto a utilização do índice AST/ALT como um dos principais parâmetros laboratoriais para o diagnóstico da EHNA <sup>7, 8,13</sup>.

Os principais meios de tratamento para essa patologia são, em sua teoria, bem simples, consistente na mudança no estilo de vida, o que envolve: redução do peso, prática regular de exercício físico, alimentação equilibrada e reduzida, controle da DM II e da HAS e conseqüentemente da lipídemia <sup>14,15,16</sup>. No entanto, a cirurgia bariátrica permanece como um dos métodos mais eficazes para o tratamento da obesidade, bem como das comorbidades associadas.

A doença hepática gordurosa não-alcoólica está presente em proporção elevada de pacientes obesos e o foco principal de seu tratamento é a mudança de hábitos de vida e, principalmente, perda de peso. Perda de 10% do peso já é suficiente para melhora das transaminases e de outros fatores relacionados à síndrome metabólica. Normalmente observa-se melhora da esteatose e esteatohepatite, no entanto em somente 50% dos pacientes há melhora do grau de fibrose <sup>17</sup>.

A cirurgia bariátrica melhora a esteatose hepática (EH) e EHNA em até 80% dos casos <sup>18</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência da esteatohepatite não alcoólica nos pacientes submetidos à cirurgia gastrorredutora com derivação intestinal em Y de Roux, baseando-se no diagnóstico histopatológico de biópsias

hepáticas, avaliação dos parâmetros clínicos, imaginológicos, laboratoriais e antropométricos.

Esse trabalho se justifica devido a importância da EHNA e ao fato de que atualmente é considerada como uma forma subdiagnosticada de doença hepática criptogênica, sendo uma causa comum de alteração de enzimas hepáticas, principalmente de aminotransferases. Foi descrita, inicialmente, como uma síndrome com características histológicas semelhantes à hepatite alcoólica, em indivíduos adultos, não etilistas<sup>1,2</sup>.

A esteatohepatite é uma doença muitas vezes silenciosa, cujos pacientes com um perfil de síndrome metabólica (diabetes mellitus tipo 2, HAS, obesidade dislipidemia), não percebem as alterações estruturais e histológica que o parênquima hepático vai sofrendo, com isso retarda-se o diagnóstico. É esperado que 30% dos pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica desenvolvam EHNA, destes 15% evoluirão para cirrose<sup>19</sup>. Além disso, com o aumento da incidência de obesidade, em breve a EHNA será a principal causa de transplante hepático<sup>20</sup>.

A obesidade está se tornando cada vez mais importante entre os pacientes mais jovens, proporcionalmente o risco de doenças hepáticas será cada vez mais significativo na saúde pública do futuro. A prevalência de EHNA na população em geral é de até 39,7%, enquanto que relacionado a pacientes que se submeterão à cirurgia bariátrica esse valor salta para 93%<sup>19,20</sup>.

Atualmente, a técnica cirúrgica mais utilizada é o bypass gástrico em Y de Roux (BGYR). Essa cirurgia é considerada de caráter misto, devido à associação entre seu fator restritivo, em que há a neoformação de uma pequena bolsa gástrica, e o fator disabsortivo, conseqüente à derivação do intestino delgado em Y de Roux.

O tratamento cirúrgico de pacientes obesos está associado com maiores taxas de complicações, incluindo infecções de feridas, sepse, insuficiência renal e ventilação prolongada<sup>21,22</sup>. Além disso, a própria cirrose hepática é um fator de risco independente para o aumento da morbimortalidade quando comparada a pacientes sem acometimento hepático importante, além de comprometer na resolução da síndrome metabólica<sup>23</sup>. Espera-se, então, que a doença hepática avançada poderá influenciar no grau de melhora da síndrome metabólica.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Avaliar a incidência esteatohepatite nos pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica que serão submetidos à cirurgia de Bypass gástrico Y de Roux.

### **2.2 Específicos**

- a) Avaliar a frequência de esteatose hepática, esteatohepatite e cirrose nas biópsias realizadas;
- b) Correlacionar os resultados anatomopatológicos do fígado com diagnóstico prévio de síndrome metabólica; exames laboratoriais e exames ultra-sonográficos pré operatórios;

### 3 METODOLOGIA

O estudo caracteriza-se como analítico, longitudinal e prospectivo realizado na cidade de São Paulo – SP, através do Departamento de Gastrocirurgia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, no período de outubro de 2016 a junho de 2017. Os pacientes foram submetidos ao procedimento de cirurgia gastrorredutora com derivação intestinal em Y de Roux, associado com biópsia hepática intra-operatória, sendo avaliados quanto à relação da síndrome metabólica (HAS, DM II, dislipidemia e obesidade), esteatose hepática com diagnóstico histopatológico de EHNA.

Foram incluídos aqueles pacientes atendidos neste hospital, que aceitassem participar da pesquisa por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e apresentassem IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ou IMC entre 35 e 39,9 kg/m<sup>2</sup> associado à comorbidades, além de obesidade refratária ao tratamento clínico conservador e que tivessem diagnóstico ultrassonográfico de esteatose hepática.

Foram excluídos com antecedentes de ingestão alcoólica com frequência e quantidades mal detalhadas, ou com um consumo semanal fossem maior ou igual a 140g (homens) e 70g (mulheres), por período superior a três meses consecutivos (Apêndice 1). Para minimizar a chance de subquantificação do consumo do álcool serão arguidos os familiares do paciente para confirmação das respostas do mesmo<sup>27</sup>.

Pacientes que apresentassem sorologia positiva para os antígenos de superfície (HBsAg) do vírus da hepatite B, através da técnica de ensaio imunabsorvente ligado à enzima (ELISA); com sorologia positiva para o vírus da

Hepatite C, pela técnica de ELISA; ou com presença de genoma do vírus da hepatite C, uma vez detectada pela técnica de reação da polimerase em cadeia (PCR).

Aqueles em uso de medicamentos que são reconhecidamente causadores de EHNA, tais como: amiodarona, nifedipina, corticoides, terapia antirretroviral e estrógenos em altas doses.

Pacientes portadores de patologias que poderão confundir o quadro de presença da EHNA, como hepatite auto-imune, doença de Wilson e hemocromatose.

Os dados foram adquiridos através da análise dos prontuários, exames laboratoriais, biópsia hepática intra-operatória, dados clínicos e antropométricos.

A biópsia hepática foi realizada por meio da retirada de um fragmento em cunha do segmento II de Couinaud, no início da cirurgia, sob visualização direta do fígado. Esse tipo de biópsia permite a coleta de uma amostra significativa e de grandes proporções, sendo padronizado fragmentos de 2,5 cm ou mais de comprimento, 1mm ou 2 mm de espessura e 10 ou mais espaços-porta<sup>28,29,30</sup>.

O diagnóstico de HAS foi definido para aqueles pacientes com pressão arterial sistólica maior igual que 140 mmHg e/ou diastólica maior igual que 90 mmHg, ou pacientes com uso de medicamentos anti-hipertensivos, administrados rotineiramente.

Para a confirmação de DM foi utilizado os critérios da Associação Americana de Diabetes (AAD) que segue os seguintes critérios: glicose plasmática de jejum maior igual que 126 mg/dL medida em duas ocasiões; quadro sintomatológico de DM tipo 2 associado com glicemia maior igual a 200 mg/dL; diagnóstico já preexistente de DM tipo 2 e/ou uso de algum hipoglicemiante oral ou insulina. Nos casos de intolerância à glicose foi determinado com níveis de glicemia de jejum maior igual a 110 mg/dL e menor que 126 mg/dL<sup>31</sup>.

Os pacientes que apresentassem dislipidemias foram classificados de acordo com a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Neste divide-se as alterações metabólicas lipídicas em: hipertrigliceridemia isolada que corresponde a uma dosagem em jejum de 12-14 horas dos triglicérides séricos, considerando como alterado na presença de triglicérides maior igual a 150 mg/dL ou quando paciente fizer uso de algum hipolipemiante.; HDL-colesterol baixo: será definido como alterado quando a dosagem desta fração no plasma, em jejum, for menor que 50 mg/dL no sexo feminino e menor que 40 no sexo masculino<sup>32</sup>.

Foram avaliadas variáveis: sexo; faixa etária; portador de diabetes *mellitus* tipo II (glicemia de jejum, dosagem de insulina e hemoglobina glicada), hipertensão arterial sistêmica; dislipidemia (lowdensitylipoprotein – LDL, high densitylipoprotein – HDL, verylowdensitylipoprotein – VLDL, triglicérides, colesterol total); dados antropométricos (Índice de massa corpórea – IMC); exame de imagem (grau de esteatose hepática) e resultado da biópsia hepática.

Os dados foram distribuídos no programa Excel, versão 14.0, e analisados com o auxílio do programa digital de análise estatística – StatisticalPackage for the Social Sciences (SPSS) 1.9. Foi realizada uma análise descritiva, caracterizando a relação entre as variáveis idade, sexo, peso, IMC, síndrome metabólica, relação AST – aspartato aminotransferase/ ALT – alanina aminotransferase, exame ultrassonográfico de fígado e biópsia hepática.

Medidas de tendência central (mediana e média) e de variabilidade (desvio padrão, máximas e mínimas) foram escolhidas para avaliar as variáveis numéricas e a distribuição para cada uma das categorias.

A relação entre as variáveis numéricas vinculadas aos grupos pré-estabelecidos (EHNA e aqueles sem EHNA) o teste t de Student foi aplicado. O teste

qui quadrado foi utilizado para comparar as variáveis categóricas e o grupo de estudo, em tabelas 2x2.

Foi estabelecido como nível de significância de 5% em todos os testes estatísticos.

## 4 RESULTADOS

Foram avaliados 22 pacientes que preenchiam os critérios para a realização da cirurgia bariátrica e apresentassem diagnóstico ultrassonográfico de esteatose hepática. Destes, 4 (18,2%) tiveram diagnóstico histopatológico de EHNA. A tabela 1 mostra a distribuição das variáveis demográficas de acordo com os grupos daqueles com EHNA e aqueles que não tiveram tal alteração.

**Tabela 1.** Distribuição das variáveis demográficas correspondente com o resultado da biópsia hepática

Variável	Categoria	EHNA Freq (%)	Sem EHNA Fre (%)	P – valor
Gênero	Masculino	2 (50)	1 (5,5)	0,019
	Feminino	2 (50)	17 (94,5)	
Idade (anos)	N	4	18	0,823
	Min-Máx	33-48	32-59	
	Mediana	47,5	48,5	
	Média (DP_)	46,5 (10,4)	47,61 (8,5)	
Peso pré operatório (kg)	N	4	18	0,932
	Min-Máx	95-140	85-154	
	Mediana	114,5	117	
	Média (DP)	116,0 (20,0)	116,8 (17,7)	
Índice de massa corporal (IMC) Pré operatório (kg/m <sup>2</sup> )	N	4	18	0,581
	Min-Máx	37,1-48,4	36-48,8	
	Mediana	45,2	42,39	
	Média (DP)	44,3 (4,5)	42,8 (4,79)	

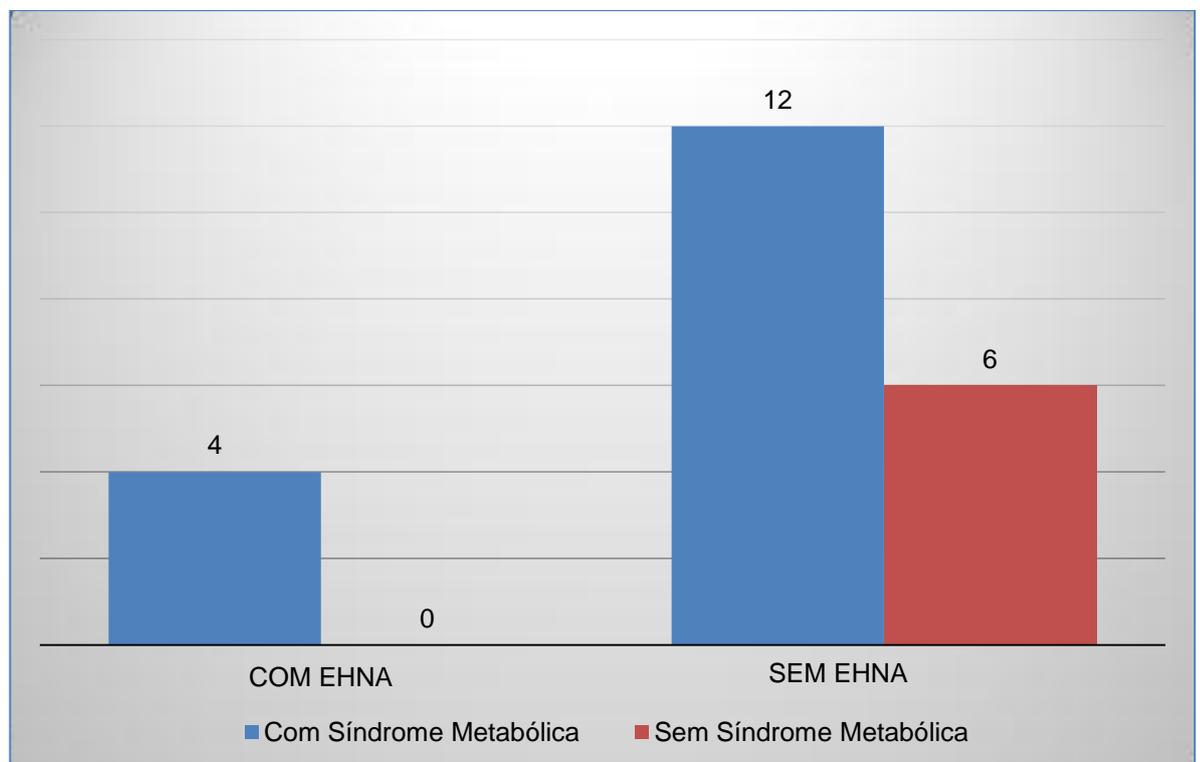
Dos pacientes sem EHNA (n=18), 16 (88,9%) apresentavam diagnóstico histopatológico de esteatose hepática, os demais 2 (11,1%), não obtiveram qualquer alteração.

No grupo com EHNA, dos 4 pacientes, 2 (50%) era do sexo feminino e 2 (50%) do masculino. O grupo sem EHNA, 1 (5,5%) sexo masculino e 17 (94,5%) feminino.

A idade média no grupo com EHNA é de 47,5 anos, sendo o paciente mais jovem com 33 anos de idade e o mais velho de 58 anos. No grupo sem EHNA, os pacientes apresentavam uma idade média de 48,5 anos, com idade mínima de 32 e idade máxima de 59 anos. Observa-se que a média de idade dos pacientes com EHNA (46,5 anos) foi discretamente menor do que os sem EHNA (47,61).

A média do peso pré-operatório no grupo com EHNA foi 116,0 Kg com IMC médio de 45,2 Kg/m<sup>2</sup>. Os pacientes sem EHNA apresentaram um peso médio no pré-operatório de 117 Kg com IMC médio de 42,8 kg/m<sup>2</sup>, sem diferença estatística.

Dos 4 pacientes com EHNA, todos os pacientes eram portadores de DM II, HAS e dislipidemia, ou seja, apresentavam diagnóstico de síndrome metabólica. Dos 18 pacientes sem EHNA, 12 (66,7%) apresentaram síndrome metabólica,  $p = 0,176$ , gráfico 1.



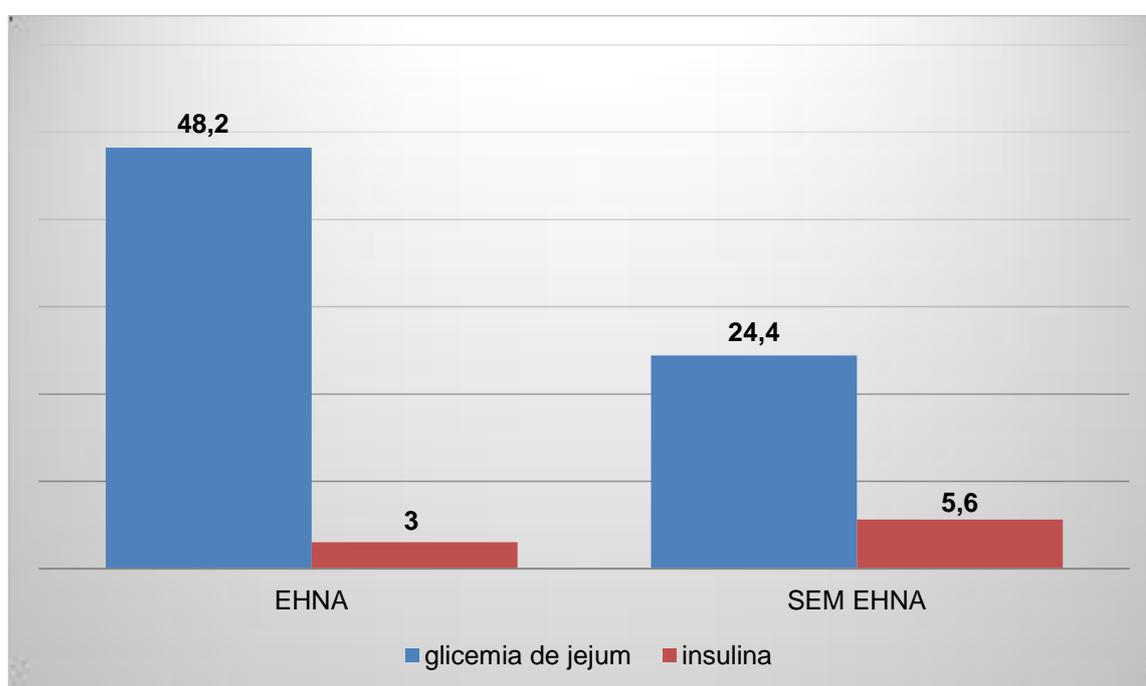
**Gráfico 1** – Resultado da síndrome metabólica nos grupos estabelecidos.

Os pacientes com EHNA todos tiveram a relação AST/ALT  $\leq 1$  (100%), enquanto que no grupo sem EHNA 14 tiveram relação  $\leq 1$  (77,7%) e 4 pacientes relação AST/ALT  $\geq 1$  (23,3%), sem diferença estatística,  $p=0,538$ .

A média de glicemia de jejum e insulina foram maiores no grupo de EHNA, respectivamente 167,25 mg/dL e 24,67 microUI/mL, enquanto que no grupo sem EHNA 106,0 mg/dL e 14,7, com significância estatística. Tabela 2 e gráfico 2.

**Tabela 2.** Resultado da glicemia de jejum e insulina comparando o grupo com diagnóstico de EHNA com aquele sem EHNA

Variável	Categoria	EHNA Freq (%)	Sem EHNA Fre (%)	P – valor
Glicemia de jejum (mg/dL)	N	4	18	< 0,001
	Min-Máx	118,98-215,52	81,6-130,4	
	Média (DP)	167,25 (48,2)	106 (24,4)	
Insulina (microUI/mL)	N	4	18	0,003
	Min-Máx	21,67-27,67	9,1-20,3	
	Média (DP)	24,67 (3,0)	14,7 (5,6)	



**Gráfico 2** – Resultado da glicemia e Insulina nos dois grupos.

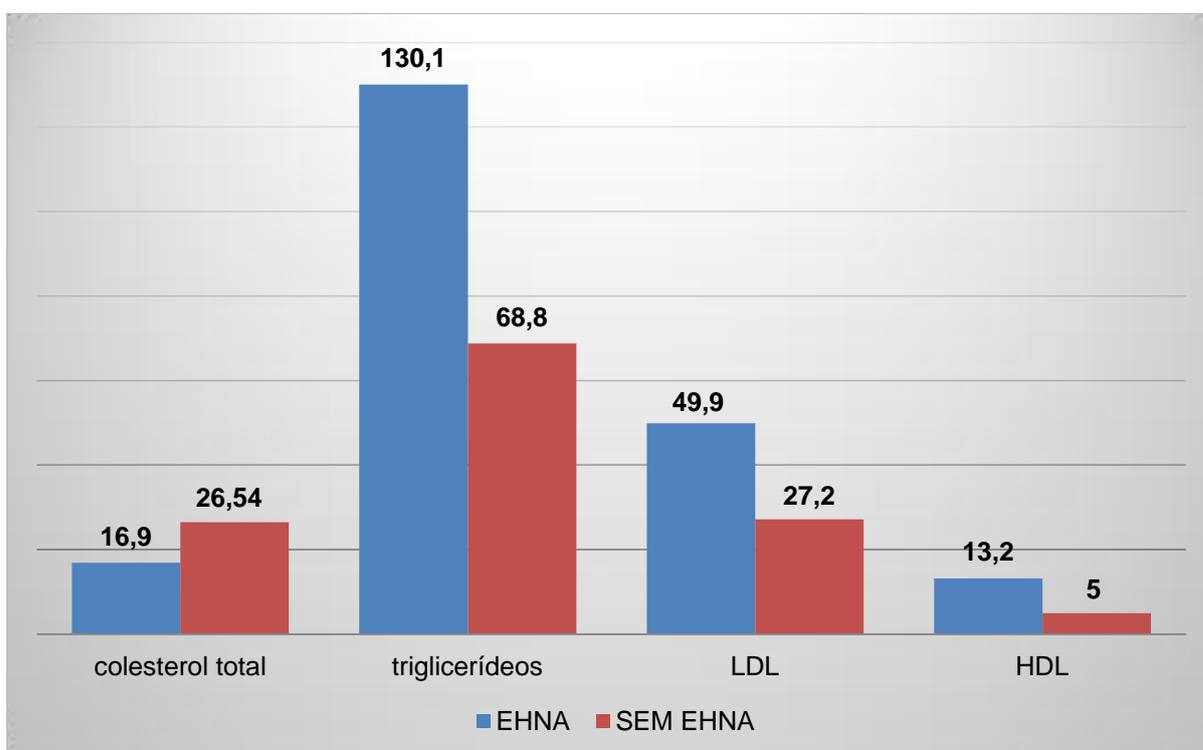
Da mesma forma, a média de colesterol total e LDL foram maiores no grupo de EHNA, respectivamente 240,25 mg/dL e 149,44 mg/dL, enquanto que no grupo

sem EHNA 181,61 mg/dL e 181,6 mg/dL e 107,4mg/dL, com significância estatística.

Tabela 3 e gráfico 3.

**Tabela 3.** Resultado do lipidograma comparando o grupo com diagnóstico de EHNA com aquele sem EHNA.

Variável	Categoria	EHNA Freq (%)	Sem EHNA Fre (%)	P – valor
Colesterol total	N	4	18	< 0,001
	Min-Máx	223,32-	155,06-	
	Média (DP)	257,15 240,25 (16,9)	208,13 181,6 (26,54)	
Triglicerídeos	N	4	18	0,064
	Min-Máx	99,4-359,6	72,76-210,36	
	Média (DP)	229,5 (130,1)	141,56 (68,8)	
Lowdensitylipoprotein – LDL	N	4	18	0,026
	Min-Máx	99,6-199,4	80,2-134,6	
	Média (DP)	149,5 (49,9)	107,4(27,2)	
High Densitylipoprotein – HDL	N	4	18	0,460
	Min-Máx	28,05-54,45	41,39-51,39	
	Média (DP)	41,25 (13,2)	46,39 (5,0)	



**Gráfico 3** – Resultado do lipidograma nos dois grupos.

No grupo com EHNA, todos foram diagnosticados com esteatose hepática avançada no exame ultrassonográfico. No grupo sem EHNA, dos 18 pacientes, 16

(88,9%) apresentavam diagnóstico de esteatose hepática no exame histopatológico,  $p=0,204$ .

## 5 DISCUSSÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado quando este excede 5-10% do seu peso. Além de levar a alterações histopatológicas importantes, pode cursar com elevação de enzimas hepáticas e alteração na função hepática, podendo variar de esteatose a esteatohepatite, fibrose e cirrose<sup>33</sup>.

Embora diagnosticada mundialmente, possui variações na prevalência, chegando a cerca de 20-30% nos países ocidentais. Nos Estados Unidos, país onde ¼ da população adulta é obesa, a doença incide em mais de ⅔ desses indivíduos e em mais de 90% dos obesos classe III. Estima-se que 2 a 3% da população apresente esteato-hepatite não alcoólica (EHNA)<sup>34</sup>.

O grau de resistência insulínica e o número de componentes da síndrome metabólica têm maior correlação com as formas mais graves da DHGNA<sup>34</sup>.

A esteatose pura ocorre em 70% dos pacientes que se apresentam 10% acima do peso ideal e em praticamente 100% dos obesos mórbidos. É a doença hepática mais comum nos Estados Unidos, acometendo de 15 a 20% daquela população<sup>35</sup>.

Para Basaranoglu devido à epidemia da obesidade, a esteatose hepática tornou-se um problema significativo na prática clínica, apresentando um impacto importante sobre a aceleração da lesão hepática em pacientes com hepatite crônica<sup>36</sup>.

Também para Ismail a prevalência de esteatose hepática entre os indivíduos com diabetes e com obesidade grave está aumentando em todo o mundo, inclusive

na Arábia Saudita. Esforços no desenvolvimento de novas estratégias para a sua prevenção, diagnóstico e manejo são necessários para alterar o curso da doença<sup>37</sup>.

Para Mazza et al. a esteatose hepática é o distúrbio mais comum do fígado em todo o mundo. A sua prevalência varia 10-24% da população em geral, atingindo 60-95% e 28-55% em pacientes obesos e diabéticos, respectivamente. Embora sua etiologia ainda não esteja clara, várias linhas de evidências indicam um papel patogênico da resistência à insulina nesta desordem<sup>38</sup>.

Apesar de várias teorias, os mecanismos de desenvolvimento de esteatose hepática ainda não estão bem entendidos. Sabe-se que um fígado saudável, os ácidos graxos livres provenientes da lipólise ou dieta são captados pelo hepatócito e oxidados na mitocôndria ou esterificados em triglicerídeos<sup>39</sup>. Estes triglicerídeos (que também podem ser formados a partir da lipogênese) são exportados para a circulação pela VLDL (*Very low-density lipoprotein*).

O excessivo acúmulo de lipídeos nos hepatócitos de pacientes com esteatose parece ocorrer por um desequilíbrio entre a síntese e a exportação e/ou oxidação dos triglicerídeos<sup>40</sup>.

A resistência insulínica também é um fator de risco importante para a esteatose hepática, pois pode promover a esteatose por diversos mecanismos tais como a hiperinsulinemia, aumento de ácidos graxos livres na circulação provenientes da lipólise do tecido adiposo, desequilíbrio na produção de citocinas, entre outros<sup>41</sup>.

A resistência à insulina é um achado quase universal na esteatose hepática. É caracterizada por reduções na sensibilidade à insulina do tecido adiposo. Os mecanismos subjacentes a acumulação de gordura no fígado podem incluir o excesso de gordura na dieta<sup>43</sup>.

O aumento da captação destes ácidos graxos pelo hepatócito promove uma sobrecarga na  $\beta$ -oxidação mitocondrial com o consequente acúmulo dos ácidos graxos nos hepatócitos e o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e radicais livres<sup>42</sup>.

Nos últimos anos, houve um progresso considerável na compreensão dos mecanismos de ação da insulina e os defeitos moleculares que desencadeiam sua resistência. No entanto, é preciso ainda elucidar muitos mecanismos fisiológicos envolvidos na resistência à insulina e determinar a susceptibilidade genética desta resistência, bem como as interações entre os genes e o estilo de vida.

A maioria dos casos de esteatose hepática está associada com a resistência à insulina, a qual é, por conseguinte, o objetivo da maioria das modalidades de tratamento atuais<sup>43</sup>. Várias estratégias de tratamento, tais como perda de peso e/ou exercício, metformina, hipolipemiantes e antioxidantes têm sido estudados. Até o momento, nenhuma intervenção melhorou totalmente a histologia hepática. Recomenda-se que pacientes com alto risco de desenvolver doença hepática avançada, e que não fazem parte de estudos controlados, devam receber orientação nutricional e fazer exercício físico para conseguir a perda de peso moderada e melhorar a sensibilidade à insulina.

De acordo com Raso et al. somente nos últimos anos a esteatose hepática foi reconhecida como uma doença de fígado importante e relativamente comum. No entanto, as opções terapêuticas estão limitadas e a vitamina E e metformina têm sido propostos para o tratamento desta condição, apesar dos seus mecanismos não serem completamente esclarecidos<sup>39</sup>.

Pacientes com glicemia de jejum alterada apresentam, predominantemente, resistência à insulina hepática e sensibilidade à insulina normal em nível muscular.

Já indivíduos que apresentam tolerância à glicose diminuída isolada, apresentam sensibilidade hepática à insulina normal ou levemente reduzida enquanto a resistência à insulina nos músculos se mostra moderada à severa. Pacientes com ambas as condições associadas apresentam, então, resistência à insulina em nível hepático e muscular<sup>40</sup>.

No estudo em questão, os pacientes foram divididos em dois grupos, aqueles que tiveram o diagnóstico histopatológico de EHNA, apresentaram níveis de insulina e glicemia de jejum maiores quando comparados ao grupo que não obtiveram resultado de EHNA, sendo estatisticamente significativo, ambos com  $p < 0,003$ .

Da mesma forma, foi analisado o grau de dislipidemia entre os grupos, aqueles com EHNA obtiveram níveis maiores de colesterol total e LDL, respectivamente  $p < 0,001$  e  $p = 0,026$ .

Também Schild et al. verificaram a relação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica no período pré-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Foram revisados 68 prontuários de pacientes de um centro de tratamento avançado da obesidade da cidade de Caxias do Sul – RS. Apresentaram diagnóstico de DHGNA 60% ( $n = 27$ ) dos pacientes portadores de SM ( $p = 0,008$ ), 63,4% ( $n = 26$ ) dos pacientes portadores de hipertensão arterial ( $p = 0,013$ ) e 66,7% ( $n = 18$ ) dos pacientes que apresentaram níveis glicêmicos alterados ( $p = 0,028$ ). Os resultados do presente estudo mostraram que o diagnóstico de SM, bem como a presença das desordens associadas a esta (obesidade, hipertensão arterial e elevação nos níveis glicêmicos) estão fortemente relacionadas à presença da DHGNA<sup>34</sup>.

A esteatose hepática não faz parte da síndrome metabólica, apesar de estar associada à obesidade, ao diabetes mellitus e à dislipidemia, além de ser um

marcador da doença cardiovascular. Logo, uma evidência crescente sugere que as drogas comumente utilizadas, tais como a metformina e as estatinas, não causam danos e pode até conferir um benefício terapêutico na esteatose hepática. O benefício potencial da cirurgia bariátrica e o papel da perda de peso, por si só, no tratamento de esteatose hepática, também são discutidos<sup>44</sup>.

Para Shyangdan et al. a esteatose hepática está intimamente relacionada com a obesidade e sua prevalência é de cerca de 17% a 33% no mundo ocidental<sup>42</sup>.

Quanto ao diagnóstico a esteatose hepática é um frequente achado incidental em exames de rastreamento laboratoriais ou por estudo de imagem<sup>34</sup>.

A ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética (RM) podem identificar a esteatose hepática<sup>35</sup>. A ultrassonografia é mais sensível na detecção de mudanças gordurosas difusas<sup>35</sup>.

Se por um lado a ultrassonografia apresenta acurácia inferior à ressonância magnética para a detecção e avaliação do grau de esteatose, a ampla disponibilidade do método, associada ao seu menor custo, torna a ultrassonografia a ferramenta diagnóstica mais utilizada para a avaliação inicial de alterações parenquimatosas hepáticas<sup>45</sup>.

A infiltração gordurosa hepática é um dos achados mais comuns em exames ultrassonográficos realizados rotineiramente. Pacientes com diabetes mellitus, resistência à insulina, obesidade e síndrome metabólica são particularmente propensos a desenvolver a esteatose hepática<sup>46</sup>.

No presente estudo, todos os pacientes biopsiados tinham algum grau de esteatose no exame ultrassonográfico. Aqueles que apresentaram EHNA tinha esteatose hepática avançada no exame de imagem. Por outro lado, no grupo sem

EHNA, 88,9% (n=16) apresentaram confirmação histopatológica de esteatose hepática, sendo que 11,1% (n=2), não obtiveram confirmação por meio da biópsia.

A biópsia hepática, além de fazer tal distinção e avaliar o grau de fibrose, pode excluir outras causas de hepatopatias e determinar o prognóstico da doença. Porém, na prática clínica, é indicada somente nos pacientes com fatores de riscos para fibrose hepática, nos quais há maior valor prognóstico<sup>47</sup>.

A biópsia hepática continua sendo o procedimento de escolha no diagnóstico das formas graves de DHGNA. No entanto, devido à elevada prevalência dessa doença, especialmente quando associada à obesidade grave, a utilização rotineira desse método tem sido questionada. Escores clínicos e exames não invasivos como *SteatoTest* e *FibroTest* têm sido desenvolvidos para predizer existência de esteatose e fibrose, respectivamente, porém com baixa acurácia para o uso rotineiro<sup>47</sup>.

Por ser um procedimento invasivo com riscos associados ao método e custos de internação, a decisão de realizá-la deve ser individualizada, baseada caso a caso e compartilhada com o paciente. Aproximadamente 74 a 90% dos indivíduos que são submetidos à biópsia hepática apresentam alterações por acúmulo de triglicerídeos<sup>48</sup>.

Pode-se perceber que a literatura sobre o uso da biópsia hepática não é consensual, pois apesar de ser altamente eficaz, ainda é um processo caro e invasivo, associado a um baixo, mas importante, risco aos pacientes que passam por esse procedimento. Assim sendo, a utilização de exame de imagem como a ultrassonografia abdominal para rastrear a DHGNA é um bom método, pois possui baixo custo quando comparado a outros, não é invasivo e está disponível em quase todos os centros. A ultrassonografia abdominal é utilizada para detectar a EHNA em níveis leves, moderados ou severos, possuindo boa sensibilidade e especificidade. É

importante destacar que nenhum exame de imagem consegue distinguir a EHNA da EH, e nem tampouco definir a gravidade da alteração hepática<sup>43</sup>.

Segundo a literatura, a perda de peso é a melhor maneira de regredir a esteatose hepática. A cirurgia bariátrica é um tratamento que consegue alcançar bons resultados na redução de peso dos pacientes obesos graves e também da melhora de muitas comorbidades<sup>50</sup>.

Constata-se elevada prevalência da DHGNA (88,7%) em obesos submetidos à cirurgia bariátrica, sendo a probabilidade de desenvolvimento de esteatohepatite aumentada na obesidade avançada, com 15 a 20% desses pacientes com diagnóstico de EHNA. Dado este compatível com o presente estudo, tendo em vista que incidência de EHNA nos pacientes obesos submetidos ao Bypass gástrico em Y de roux foi de 18,2%<sup>49</sup>.

A cirurgia bariátrica melhora a esteatose hepática (EH) e EHNA em até 80% dos casos; porém pode levar à cirrose ou piora histológica em 6,7 a 11,6%. Há dificuldade na avaliação dos parâmetros clínicos devido à falta de correlação clinicolaboratorial entre intensidade da esteatose hepática e elevação das enzimas hepáticas<sup>50</sup>.

A forma de regressão da DHGNA, decorrente da cirurgia bariátrica, ainda não está totalmente esclarecida; entretanto, acredita-se que ocorra devido ao controle da dislipidemia e diminuição da resistência à insulina. Esses são os principais fatores da patogênese da doença e são, na maioria das vezes, controlados após tal intervenção terapêutica<sup>50</sup>.

Cordeiro et al. avaliaram a prevalência dessa doença em 35 paciente obesos no pré-operatório de bypass gástrico em Y de Roux e correlacionaram fatores metabólicos com a histopatologia hepática. O diagnóstico de EHNA foi encontrada

em 31 pacientes (88,6%), sendo que este grupo apresentou maior resistência insulínica<sup>47</sup>.

O tratamento da hiperinsulinemia parece melhorar as alterações das enzimas hepáticas encontradas na DHGNA e, em alguns casos, leva à regressão de achados histopatológicos, como demonstrado por Luyckx et al. em estudo de coorte<sup>48</sup>.

Esse estudo envolveu 505 pacientes submetidos à biópsia hepática durante a operação bariátrica, sendo realizada segunda biópsia  $27 \pm 15$  meses após a operação em 69. Após perda de peso de  $32 \pm 19$  kg, foi observada marcante regressão nos escores da gordura hepática<sup>48</sup>.

Em metanálise envolvendo 15 estudos e 766 biópsias pareadas, o percentual de redução média do IMC depois da operação bariátrica variou de 19,11 a 41,76%. A proporção de pacientes com melhora ou resolução da esteatose hepática foi 91,6%; na EH, 81,3%; na fibrose, 65,5%; e completa resolução da EHNA, 69,5%. Em 6,7 a 11,6% dos pacientes pode haver piora ou progresso da EH relacionada principalmente à velocidade da perda de peso<sup>50</sup>.

Em um estudo realizado na Clínica Clileal, localizada na cidade de Santos, São Paulo, Garcia et al. analisaram 205 prontuários de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Foram analisados exames do pré-operatório dos pacientes e exames de pós-operatório após 6 e 12 meses. Entre os exames analisados no pós-operatório ressaltam-se os exames ultrassonográficos, onde se encontrou EH em 35,1% dos laudos, sendo que 25,9% apresentaram EH grau I, 6,8% EH grau II e 2,4% EH grau III. Neste estudo, todos os pacientes que possuíam EH grau III apresentaram regressão do quadro para formas menos severas da doença após o procedimento cirúrgico<sup>41</sup>.

Também para Jorge e Araújo a gastroplastia redutora com derivação intestinal em Y-de Roux (GRDIYR) é, atualmente, considerada a ferramenta mais eficiente na perda ponderal, remissão de comorbidades e manutenção da perda de peso em obesos graves. Os autores realizaram estudo para caracterizar a relação entre a obesidade mórbida e DM2, Doença Hepática Gordurosa não alcoólica (DHGNA) e Síndrome Obstrutiva da Apneia do Sono (SAOS) e investigar, na literatura, a prevalência de melhora ou remissão dessas comorbidades após a GRDIYR. A GRDIYR se associa de forma positiva com a melhora ou remissão de comorbidades como o DM2, DHGNA e SAOS em mais da metade dos pacientes dos estudos analisados. Verificou-se, ainda, uma possível associação entre a SAOS e a progressão da DHGNA o que indica a complexidade e forte associação entre a obesidade mórbida e suas comorbidades<sup>51</sup>.

No Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM), a cirurgia bariátrica é realizada desde 2001. A cirurgia padronizada é o Bypass Gástrico em Y de Roux (RYGB), técnica mais realizada no Brasil e no mundo, feito no nosso serviço pela equipe de cirurgia bariátrica.

No estudo de Losekann et al. feito no Centro de Tratamento da Obesidade, na Santa Casa de Porto Alegre, foram analisados 250 resultados de biópsia de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, amostras essas retiradas no transoperatório. Estas amostras foram utilizadas para avaliar a prevalência de EH e outros achados hepáticos nestes pacientes. Em tais pacientes, a EH se fez presente em 90,4% das amostras. No presente estudo, o grupo de pacientes sem EHNA, 88,9% apresentaram EH, evidenciando o grau de comprometimento hepático em pacientes obesos<sup>46</sup>.

## 6 CONCLUSÃO

1. A incidência da esteatohapatite não alcoólica em pacientes com esteatose hepática submetidos ao by-pass gástrico em Y de roux no Hospital do Servidor Público Municipal, foi de 18,2%;
2. Pacientes com diagnóstico histopatológico de EHNA apresentam maiores índices de resistência insulínica, com uma produção aumentada de insulina e valores maiores da glicemia de jejum, quando comparado ao grupo sem diagnóstico de EHNA;
3. Pacientes com EHNA apresentam maiores índices de dislipidemia, com valores mais acentuados de colesterol total e LDL;
4. O exame ultrassonográfico apresentou importante acurácia na avaliação de esteatose hepática no pré-operatório.
5. A síndrome metabólica possui intrínseca relação com o desenvolvimento da DHGNA.

## REFERÊNCIAS

1. Caldwell SH, Curtis KA. Epidemiology and Natural History of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2009; 13: 511-29.
2. Souza MRA, Diniz MFFM, Medeiros-Filho JEM, Araújo MST. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol.* 2012; 49(1): 89-96.
3. Brunt EM. Histopathology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(42): 5286–96.
4. Clanton J, Subichin M. The effects of metabolic surgery in fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Surg Clin N Am.* 2016; 96:703-15.
5. Digutti MM. Esteatohepatite não alcoólicas: avaliação clínica, laboratorial, histopatológica e pesquisa de mutações do gene HFE, casuística de um centro de referencia. [Tese de mestrado]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo, 2000.
6. Hamaguchi M, Takeda N, et al. Identification of individuals with non-alcoholic fatty liver disease by the diagnostic criteria for the metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(13): 1508-16.
7. Junior IZ, Mattos AA. Esteatohepatite não alcoólica. *Revista AMRIGS.* 2001; 45 (12): 61-6.
8. Mattos AA. Esteatohepatite não alcoólica. *J. bras.Gastroenterol.* 2005; 5(4): 160-5.
9. Sánches NM, et al. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver Disease. *Liver International.* 2007;423-33.
10. Souza MRA, Diniz MFFM, Medeiros-Filho JEM, Araújo MST. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol.* 2012; 49(1): 89-96.
11. Padilha PC, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr* 2010;28(4):387-93.
12. Syn WK, et al. Apoptosis and Cytokines in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2009; 13: 565-80.
13. Zamin JI, Mattos AA, Perin C, et al. A importância do índice AST/ALT no diagnóstico da esteato hepatite não alcoólica. *Arq Gastroenterol.* 2002; 39 (1): 22-6.
14. Assy N, et al. Nutritional recommendations for patients with non-alcoholic fatty liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17(29): 3375-76.

15. Koehler E, et al. Fatty Liver and Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2009; 13:621-30.
16. Tetri BAN. Lifestyle Modification as the Primary Treatment of NASH. *Clin Liver Dis.* 2009; 13:649-65.
17. Youssef WI, McCullough AJ. Steatohepatitis in obese individuals. Best practice and research. *Clin Gastroenterol.* 2002;16:733-47.
18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-23.
19. Matteoni CA et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1413-9.
20. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology.* 2014;59(6):2188-95.
21. Ong JP et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2005;15(3):310-5.
22. Markus MR et al. Hepatic steatosis is associated with aortic valve sclerosis in the general population: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(7): 1690-5.
23. Wilson MZ et al. How do risk factors for mortality and overall complication rates following laparoscopic and open colectomy differ between inpatient and post-discharge phases of care? A retrospective cohort study from NSQIP. *Surg Endosc.* 2014.
24. Wigfield CH et al. Is extreme obesity a risk factor for cardiac surgery? An analysis of patients with a BMI  $\geq$  40. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(4):434-40.
25. Csikesz NG et al. Nationwide volume and mortality after elective surgery in cirrhotic patients. *J Am Coll Surg.* 2009;208(1):96-103.
26. Freitas LAR. CC-2 Curso curto em patologia hepática. Cirrose hepática: vias etiopatogênicas e seus marcadores histológicos. Esteatohepatite alcoólica e não alcoólica. Congresso Brasileiro de Patologia, Natal, 2005.
27. Klatskin G, Conn HO. *Histopathology of the liver.* New York: Oxford University Press; 1993. 3-8.
28. Strauss E. Doença hepática alcoólica - Diagnóstico e apresentação clínica. In Gayotto LCC, Alves AFF. *Doenças do fígado e vias biliares.* Vol. 1. São Paulo: Atheneu, 2001. 689-98.

29. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001; 344(7): 495-500.
30. NHBPEP- National High Blood Pressure Educations Program Coordinating Committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003; 289: 2560-72.
31. ADA- American Diabetes Association. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2002; 25(1): S5-20.
32. SpositoAc, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Brás Cardiol.* 2007; 88 (1): 2-19.
33. Chaves GV, Daiane Spitz de Souza<sup>2</sup>, Sílvia Elaine Pereira<sup>3</sup>, Carlos José Saboya<sup>4</sup>, Wilza Arantes Ferreira Peres. Associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de lesão/função hepática com componentes da síndrome metabólica em indivíduos obesos classe III. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(3):288-93.
34. Schild BZ, Santos LN, Alves MK. Doença hepática gordurosa não alcoólica e sua relação com a síndrome metabólica no pré-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. *rev assoc med bras.* 2013;59(2):155-60.
35. Angulo P. Diagnosing steatohepatitis and predicting liver-related mortality in patients with NAFLD: two distinct concepts. *Hepatology* 2011;53:1792.4.
36. Basaranoglu M, Basaranoglu G. Pathophysiology of insulin resistance and steatosis in patients with chronic viral hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(36):4055-62.
37. Ismail MH. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the hidden epidemic. *Am J Med Sci.* 2011;341(6):485-92.
38. Mazza A, Fruci B, Garinis GA, Giuliano S, Malaguarnera R, Belfiore A. The role of metformin in the management of NAFLD. *Exp Diabetes Res.* 2012; 716404.
39. Raso GM, Esposito, E, Iacono, A, Pacilio, M, Cuzzocrea, S, Canani, R.B, Calignano, A, Meli, R. Comparative therapeutic effects of metformin and vitamin E in a model of non-alcoholicsteatohepatitis in the young rat. *Eur J Pharmacol.* 2009;604(1-3):125-31.
40. Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M, Yilmaz F, Batur Y, Yilmaz C, Akarca U. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(1):18-23.
41. Andrade Silva Stephan Garcia, Caranti Danielle Arisa, Sallet José Afonso et al. Idade e gênero podem influenciar nos resultados da derivação gástrica em Y de Roux? Parâmetros da síndrome metabólica. *Arq. Gastroenterol.* 2014;51(3):25-9.

42. Shyangdan D, Clar, C, Ghouri, N, Henderson, R, Gurung, T, Preiss, D, Sattar, N.; Fraser, A, Waugh, N. Insulin sensitisers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2011;15(38):1-110.
43. Soler G, Silva AWSM, Silva VCG, Teixeira RI. Doença hepática gordurosa não-alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Rev SOCERJ.* 2008;21:94-100.
44. Ahmed MH, Byrne CD. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(3):188-95.
45. Kummer Junior et al. Estudo ultrassonográfico da esteatose hepática no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica. *Revista da AMRIGS.* 2015; 59(3):209-16.
46. Losekann A, Weston A, Carli L, et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes com obesidade mórbida, submetidos à cirurgia bariátrica. *Arq. Gastroenterol.* 2013;50(4):25-9.
47. Cordeiro L, Campos JM, Paula OS, Vilar L, Lopes E, Arruda PCL, Ferraz ARA. Nonalcoholic steatohepatitis on preoperative period of gastric bypass: lack of correlation with degree of obesity. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2013;26(Suplemento 1):39-42.
48. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab.* 2010;26(2):98-106.
49. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010;51:679-89.
50. Csendes A, Smok G and Burgos AM. Histological findings in the liver before and after gastric bypass. *Obes Surg.* 2016;16(5):607-11.
51. Jorge LC, Araújo MSM. Influência da Cirurgia Bariátrica no DM2 e outras comorbidades: revisão de literatura. *Com. Ciências Saúde.* 2013; 22(4):67-72.

## 7 ANEXOS

### 7.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: **INFLUÊNCIA DA ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA NA SÍNDROME METABÓLICA PÓS BY-PASS GÁSTRICO EM Y DE ROUX.**

Pesquisador Responsável: **Danilo Lopes Castro.**

Orientadora: **FABIANA TORNINCASA FRANCA.**

- Esta pesquisa é referente ao trabalho de conclusão de curso, realizado pelo médico residente em cirurgia geral do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo – SP (HSPM), Danilo Lopes Castro. Será realizada por meio do Departamento de Gastrocirurgia, no período de outubro de 2016 à junho de 2017.
- O objetivo é fazer um levantamento o índice de esteatohepatite não alcoólica em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, e a sua influência na síndrome metabólica pós cirurgia.
- O procedimento para coleta de dados será mediante a avaliação clínica periódica, análise de exames laboratoriais, de imagem, anatomopatológico e prontuário.
- Os benefícios esperados são: observar os benefícios trazidos pela cirurgia bariátrica, contribuir para a melhoria das informações clínicas, epidemiológicas e fisiopatológicas da EHNA, bem como sua relação com a resolução da síndrome metabólica. Fornecer bases para elaboração de medidas preventivas a partir do estabelecimento dos possíveis grupos e fatores de risco ligados aos pacientes portadores de EHNA. Os riscos presentes estão relacionados às práticas de rotina dos procedimentos cirúrgicos, e também na biopsia hepática, que serão minimizados através do estabelecimento correto de todo o protocolo montado para a realização desta pesquisa.
- A participação é isenta de qualquer tipo de remuneração ou despesas pessoais para o participante. Todas as consultas estarão dentro do cronograma rotineiro de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica do HSPM, bem como todos os exames e procedimentos realizados serão custeados pela própria instituição.

- A recusa ou desistência de participação da pesquisa poderá ser feita em qualquer momento, não tendo nenhum prejuízo no segmento pós cirúrgico do paciente.
- Os resultados obtidos deste estudo serão utilizados com fins científicos (apresentação em congressos e publicação em periódicos), de forma a preservar o anonimato do participante, não revelando dados que permitam que este seja identificado ou que possam ocasionar prejuízos intencionais de qualquer natureza.

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que li as informações contidas neste documento e aceito, por livre e espontânea vontade, participar como voluntário(a) na pesquisa descrita acima. Estou ciente de que receberei uma cópia deste documento, em que constam os telefones dos responsáveis pela pesquisa e do Comitê de Ética do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo – SP, pelo qual aprovou a mesma, sob parecer nº XX/XXX.

Para esclarecimento de dúvidas sempre que julgar necessário:

- Pesquisador responsável: **DANILO LOPES CASTRO**; telefone: (63) 92057447; e-mail: danilolopes91@gmail.com.
- Orientadora: **FABIANA TORNINCASA FRANCA**; telefone:(11) 998810835; e-mail: ftfranca@uol.com.br.
- Departamento de Gastrocirurgia do HSPM: (11) 3397-8006.
- Comitê de Ética em Pesquisa do HSPM; telefone: 3397-7823 ou 3397-7825; e-mail: cephspm@gmail.com.

São Paulo, \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ de 201\_\_.

---

Assinatura do Participante ou Responsável Legal

---

RG ou CPF

---

Assinatura do Pesquisador

---

RG ou CPF

## 8 APÊNDICES

## 8.1 APÊNDICE 1

**Fórmula para quantificação da ingestão alcoólica.**

<b>Bebida</b>	<b>Grau</b>	<b>Dose</b>
<b>Cerveja</b>	4°-8°	Copo - 250 mL Lata - 350 mL Garrafa - 660 mL
<b>Cachaça</b>	41° - 50°	Dose – 50 mL Litro – 1.000 mL
<b>Campari/Martini</b>	22°	Cálice – 100 mL Garrafa – 660 mL
<b>Vinho</b>	12°	Taça – 150 mL Garrafa -750 mL
<b>Destilados(Whisky/Vodka)</b>	45°	Dose -50 mL Litro – 1000 mL

**Fórmula para cálculo da ingestão de álcool**

$G/\text{dia} = \text{volume (mL)} \times K \text{ (constante)} \times \text{grau da bebida}$	
K= 0,8	100