

**DALTO ANTONIO VIGANÓ PASTRO**

**AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA HEPÁTICA EM  
PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS SUBMETIDOS À  
CIRURGIA BARIÁTRICA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso  
de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis**

**Universidade Federal de Santa Catarina**

**2004**

**DALTO ANTONIO VIGANÓ PASTRO**

**AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA HEPÁTICA EM  
PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS SUBMETIDOS À  
CIRURGIA BARIÁTRICA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso  
de Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Ernani Lange de São Thiago**

**Professor Orientador: Dr. Nicolau Fernandes Kruel**

**Florianópolis**

**Universidade Federal de Santa Catarina**

**2004**

Pastro, Dalto Antonio Viganó.

*Avaliação histopatológica hepática de pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica* / Dalto Antonio Viganó Pastro. – Florianópolis, 2004.

34 p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1.Esteatose hepática 2.Obesidade mórbida 3.Cirurgia bariátrica

**Aos meus pais Dalto Antonio Pastro e  
Clarice Lúcia Viganó Pastro, que me  
inspiram em tudo o que faço na minha vida...**

**Ao meu irmão João Dalto Viganó  
Pastro, de quem tenho muito orgulho e  
admiração...**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, o criador de tudo e de todos, a quem posso recorrer em todas as horas.

Ao professor Dr. Nicolau Fernandes Krueel, meu orientador e amigo, cujos ensinamentos e paciência ajudaram muito na minha formação acadêmica e pessoal.

Ao professor Dr. João Péricles da Silva Júnior, pela disponibilidade e boa vontade em me ajudar na construção deste trabalho.

Ao professor Paulo Fontoura Freitas, pelo auxílio na análise estatística deste trabalho.

Aos acadêmicos Acklei Viana e Alexsander Vasconcellos Blanco, amigos verdadeiros que me ajudaram muito na coleta e organização dos dados, durante várias tardes de quintas-feiras, no ambulatório de Obesidade Mórbida do Hospital Regional de São José Dr. Homero de Miranda Gomes.

À Rafaela Espíndola, por sua dedicação e seu amor, fontes da minha energia para enfrentar todos os desafios da minha vida.

A todos os amigos, professores e servidores que estiveram de alguma forma envolvidos nesta caminhada, ajudando a construir essa etapa da minha vida.

# SUMÁRIO

I. Dedicatória.....	iii
II. Agradecimentos.....	iv
III. Sumário.....	v
IV. Resumo.....	vi
V. Summary.....	vii
1. Introdução.....	01
2. Objetivo.....	03
3. Método.....	04
4. Resultados.....	07
5. Discussão.....	18
6. Conclusões.....	21
7. Normas Adotadas.....	22
8. Referências.....	23
Apêndice 1.....	26
Apêndice 2.....	27
Apêndice 3.....	28

## RESUMO

**Introdução:** A doença gordurosa não-alcoólica do fígado abrange amplo espectro de alterações histopatológicas, sendo considerada uma das principais doenças hepáticas emergentes. Apesar de sua patogenia não estar totalmente elucidada, vários fatores estão envolvidos no curso da esteatose hepática não alcoólica, sendo obesidade, Diabetes Mellitus e dislipidemia os mais importantes.

**Objetivo:** Descrever alterações estruturais hepáticas de pacientes obesos mórbidos, encontradas em biópsias hepáticas durante o trans-operatório de cirurgia bariátrica, e mostrar a relação dessas alterações com as comorbidades associadas de cada paciente e alterações laboratoriais, além de avaliar o uso da biópsia em relação ao USG.

**Método:** 36 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica tiveram os resultados de biópsia hepáticas do trans-operatório comparadas com a presença de comorbidades, índice de massa corporal e resultados de provas laboratoriais pré-operatórias.

**Resultados:** 32 pacientes (88,90%) tiveram esteatose hepática, 21(58,40%) tiveram sinais de inflamação e 7, de fibrose (19,40%). 13 pacientes (36,10%) eram diabéticos e destes, 100% era portador de algum grau de lesão hepática. Todos os pacientes (100%) com insulinemia alterada tinham esteatose hepática. Pacientes com triglicérides séricos alterados foram mais acometidos por esteatose, inflamação e fibrose. O número de comorbidades associadas, foi diretamente proporcional à gravidade das lesões hepáticas. A USG sugeriu que 25 pacientes (69,40%) possuíam esteatose, portanto menos eficiente do que a biópsia hepática no diagnóstico de lesões hepatocelulares.

**Conclusões:** Esteatose hepática esteve presente na maioria dos pacientes. A biópsia hepática foi superior no diagnóstico de lesões hepáticas em relação à ultra-sonografia.

## SUMMARY

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease reaches a full range of histopathologic changes, and it has been recognized as an important emerging hepatic disease. Although its pathogeny has not been totally elucidated, there are many factors involved in the natural course of hepatic esteatose, and the most important ones are: obesity, diabetes and hyperlipidemia.

**Objective:** Describe the structural hepatic changes in morbidly obese patients, found in open biopsy at the trans-operatory of bariatric surgery, and also study the relations between these changes and the comorbidities of each patient. Evaluate the use of biopsy and ultrasound to diagnose the hepatic alterations.

**Methods:** 36 patients undergoing bariatric surgery has had their liver biopsy compared to the presence of co-morbidities, BMI and laboratorial trials.

**Results:** 32 patients (88,90%) had hepatic steatosis, but also inflammation (58,40%) and fibrosis (19,40%). 13 patients (36,10%) were diabetics and from these, 100% had any grade of hepatic steatosis. All the patients (100%) with abnormal seric insulin, had hepatic steatosis. Patients with abnormal triglycerides had more steatosis, inflammation and fibrosis. The number of co-morbidities was proportional to the seriousness of hepatic lesions. The ultrasound suggested that 25 patients (69,40%) had hepatic steatosis, thus less efficient than biopsy in diagnose of hepatic lesions.

**Conclusions:** Hepatic steatosis was present in the majority of the patients. The hepatic biopsy was superior in diagnose of hepatic lesions compared to the ultrasound.



# 1 – INTRODUÇÃO

Nos países ocidentais, a esteatose hepática, independente de sua origem, é uma das principais doenças hepáticas emergentes<sup>(1-5)</sup>, definida como um acúmulo de gordura em hepatócitos que represente mais de 5% do peso normal do fígado<sup>(6-8)</sup>. Dentre os tipos de esteatose hepática, temos a doença gordurosa não-alcoólica do fígado (NAFLD – nonalcoholic fatty liver disease), termo descrito pela primeira vez em 1980 por Ludwing e cols<sup>(6)</sup>, caracterizada pela deposição de gorduras em hepatócitos sem a presença de consumo excessivo de álcool e excluindo-se outras causas de esteatose hepática<sup>(6, 9-11)</sup>, que abrange amplo espectro de alterações histopatológicas, desde a esteatose simples até a esteatohepatite não-alcoólica, uma doença progressiva com infiltração gordurosa do parênquima hepático, que vem aumentando progressivamente sua incidência<sup>(11-17)</sup>, sendo que aproximadamente metade (50%) dos pacientes com esteatohepatite não-alcoólica desenvolvem fibrose hepática, 15% desenvolvem cirrose e 3 % podem progredir para insuficiência hepática com necessidade de transplante<sup>(3, 18)</sup>.

A infiltração gordurosa do parênquima hepático é uma resposta do fígado a uma série de estímulos nocivos, incluindo hipóxia, causas virais, toxinas, inflamação sistêmica, malignidades, deficiências, inanição e várias vias metabólicas<sup>(13, 18, 19)</sup>. A associação de esteatose com várias situações clínicas está sendo sugerida<sup>(1, 12-14, 20)</sup>, incluindo doenças metabólicas comuns, como Diabetes Mellitus não-insulino dependente, dislipidemia, obesidade mórbida, que também são conhecidas como fatores de risco para doenças cardiovasculares, estão sendo associadas com os vários tipos de esteatose<sup>(1, 5, 9-11, 14, 16, 18, 20-24)</sup>. A esteatose hepática pura (ou simples), é uma condição de alta prevalência (40 a 90%) em pacientes obesos mórbidos e em pacientes com diabetes não-insulino dependentes<sup>(15, 25)</sup>. Mas, ainda existem dúvidas sobre sua patogenia, história natural, epidemiologia e terapêutica<sup>(9, 11, 16, 25-27)</sup>.

Esteatohepatite não-alcoólica por si só é geralmente considerada uma condição benigna, em contraste à hepatite induzida por álcool, entretanto ela pode participar de uma progressão via fibrose até cirrose, culminando em insuficiência hepática<sup>(12, 14, 18, 21, 28, 29)</sup>. Mas, independentemente de até onde a esteatose é benigna, ela interfere com várias funções

hepáticas críticas, como detoxificação, metabolismo de drogas e formação e liberação do glucagon hepático<sup>(19, 30)</sup>.

A patogenia da esteatohepatite não-alcoólica permanece não totalmente esclarecida<sup>(18, 22, 25, 28)</sup>, embora esteja relacionada com diversos mecanismos multifatoriais<sup>(13, 18, 21, 22)</sup>. A acumulação de gordura no fígado pode ocorrer devido ao aumento da oferta de ácidos graxos ao fígado, aumento da síntese de ácidos graxos pelo fígado, diminuição da beta-oxidação de ácidos graxos livres e, diminuição da síntese ou da secreção de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL)<sup>(12, 18)</sup>. A obesidade é o principal fator correlacionado com a esteatohepatite não-alcoólica<sup>(1, 8, 13, 20, 31)</sup>, sendo que na maioria dos estudos publicados, 69% a 100% dos pacientes com esteatohepatite não-alcoólica são também obesos<sup>(18)</sup>. Nos últimos anos, com o aumento da realização de procedimentos cirúrgicos para reversão da obesidade mórbida, estudos têm demonstrado que a redução rápida e maciça de gorduras está relacionada com um aumento nos casos de doença gordurosa não alcoólica do fígado e esteatohepatite não-alcoólica<sup>(9, 16, 25, 32, 33)</sup>, chegando a casos de falência hepática<sup>(34)</sup>. Os pacientes submetidos à cirurgia de bypass jejunoileal são os mais freqüentemente acometidos, sendo que estudos têm sugerido que a causa seria um aumento na quantidade de ácidos graxos livres na circulação destes pacientes<sup>(7, 10, 25, 32, 33)</sup>.

Diversos estudos recentes demonstram que a biópsia hepática é o melhor exame para o estadiamento da esteatose hepática, inflamação e fibrose<sup>(4, 12, 18, 22, 25, 27, 28, 31)</sup>, apesar de não existirem critérios claros de quando esta deve ser solicitada<sup>(4, 25-27)</sup>. Isso é importante uma vez que, a maioria dos pacientes, são assintomáticos para doença hepática<sup>(1, 18, 30)</sup>. Os exames laboratoriais e ultra-sonografia detectam a esteatose<sup>(12, 18, 21, 28, 31)</sup>, mas não são suficientemente sensíveis para detectar todos os graus de inflamação hepática e fibrose<sup>(12, 18)</sup>.

A proposta deste estudo é acessar os achados histopatológicos do fígado em indivíduos obesos mórbidos e correlacionar com achados laboratoriais (glicemia de jejum, insulinemia, diabetes e perfil lipídico) desses pacientes, além de correlacionar com comorbidades presentes.

## **2 – OBJETIVO**

1. Descrever as alterações estruturais hepáticas de pacientes obesos mórbidos, encontradas em biópsias hepáticas a céu aberto realizadas durante o trans-operatório de cirurgia bariátrica, correlacionando com exames laboratoriais e comorbidades.
2. Avaliar o uso da biópsia hepática em relação à ultra-sonografia no diagnóstico de doença gordurosa não alcoólica do fígado.

## 3 – MÉTODO

O presente estudo retrospectivo, descreve uma série de casos de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, nos quais foi realizada biópsia hepática no trans-operatório, realizadas no Hospital Regional de São José Dr. Homero de Miranda Gomes (HRSJ – HMG), no período de janeiro de 2003 a janeiro de 2004, com coleta secundária de dados a partir de seus prontuários.

### 3.1 – Casuística

Foram avaliados 40 pacientes, sendo 4 excluídos do estudo, com diagnóstico de obesidade mórbida e que foram submetidos à cirurgia bariátrica no HRSJ – HMG, no período de janeiro de 2003 a janeiro de 2004.

Dentre os 4 pacientes excluídos, 1 não aceitou participar do estudo e os outros 3 obtiveram resultados inconclusivos nas biópsias.

#### 3.1.1 - Critérios de Seleção dos Pacientes

##### 3.1.1.1 – Critérios de Inclusão

- Diagnóstico Clínico de Obesidade Mórbida, com  $IMC \geq 40$  ou  $IMC \geq 35$  com comorbidades relacionadas ou influenciadas pela obesidade, critérios internacionais para indicação de cirurgia bariátrica;
- Pacientes com exames complementares pré-operatórios nos quais deveriam estar inclusos: glicemia de jejum, insulina sérica, colesterol total, triglicerídeos e ultrasonografia de abdome;
- Pacientes sem história prévia de alcoolismo e sem história de hepatopatias alcoólicas;
- Pacientes submetidos à biópsia hepática em cunha, na borda livre do lobo hepático esquerdo, durante o trans-operatório de cirurgia bariátrica;
- Autorizar a utilização dos dados de seu prontuário para a realização do estudo, mediante assinatura de termo livre e esclarecido de consentimento (*apêndice 1*).

Somente os pacientes que preencheram todos os critérios de inclusão foram colocados no trabalho.

### 3.1.1.2 – Critérios de Exclusão

Os pacientes excluídos do estudo preencheram qualquer um dos critérios abaixo:

- Pacientes com hepatopatias sabidamente não relacionadas com a obesidade mórbida;
- Pacientes com prontuários que continham informações incorretas ou dúbias;
- Pacientes sem resultados da biópsia hepática.

### 3.2 – Procedimentos

Os dados dos 36 pacientes incluídos no estudo foram coletados dos prontuários e catalogados em um protocolo (*apêndice 2*) que continha os seguintes itens:

- Idade;
- Sexo;
- Índice de massa corporal (IMC);
- Glicemia de jejum;
- Insulina sérica;
- Triglicerídeos;
- Colesterol total;
- Presença de hipertensão arterial sistêmica;
- Presença de Diabetes Mellitus;
- Resultado de ultra-sonografia abdominal;
- Resultado de biópsia hepática.

Todos os dados são referentes à consulta pré-operatória, com exceção da biópsia hepática que foi realizada rotineiramente no trans-operatório.

Os resultados de exames referentes à glicemia de jejum, insulina sérica, triglicerídeos e colesterol total, foram classificados em normal ou alterado.

A glicemia de jejum foi classificada em normal quando seu valor foi  $\leq 100$  mg/dl, e alterada quando seu valor foi  $>100$  mg/dl, de acordo com a classificação da ADA (*American Diabetes Association*)<sup>(35)</sup>.

A insulina sérica foi classificada em normal quando  $\leq 20$   $\mu$ UI/ml e alterada quando  $> 20$   $\mu$ UI/ml, de acordo com a classificação da ADA<sup>(35)</sup>.

O item triglicerídeos foi classificado em normal quando  $\leq 150$  mg/dl, e alterado quando  $> 150$  mg/dl, de acordo com a proposta da AHA (*American Heart Association*)<sup>(36)</sup>.

O colesterol total foi considerado normal quando  $\leq 200$  mg/dl e alterado quando  $> 200$  mg/dl, de acordo com os valores propostos pela AHA<sup>(36)</sup>.

Os resultados histopatológicos foram obtidos através dos laudos da avaliação anátomo-patológica, sendo que o serviço de patologia processou os fragmentos hepáticos rotineiramente, que foram corados com hematoxilina-eosina. Um único patologista foi responsável pela revisão de todas as lâminas dos pacientes contidos no estudo. Esteatose foi quantificada em porcentagem de hepatócitos contendo gotículas de gordura e reportadas como ausente, discreta ( $<25\%$ ), moderada (25-59%) ou acentuada ( $>59\%$ ). Atividade inflamatória incluindo corpos de Mallory, infiltrado neutrofílico, necrose lobular e degeneração vacuolar foi reportada como ausente, discreta, moderada ou acentuada. Fibrose foi reportada como ausente, discreta (limitada aos tratos portais), moderada (com extensão portal) ou acentuada (pontes fibrosas ou cirrose). A classificação aqui descrita é a utilizada rotineiramente no serviço de patologia utilizado.

O índice de massa corporal (IMC), calculado dividindo-se o peso do paciente em quilogramas pela altura elevada ao quadrado em metros ( $\text{Peso}/(\text{Altura})^2$ ), foi distribuído em três grupos: IMC 35-40, 40.1-50 e  $>50$  Kg/m<sup>2</sup>.

Os pacientes foram classificados como diabéticos e/ou hipertensos de acordo com diagnósticos prévios à consulta pré-operatória.

### **3.3 – Análise dos Dados:**

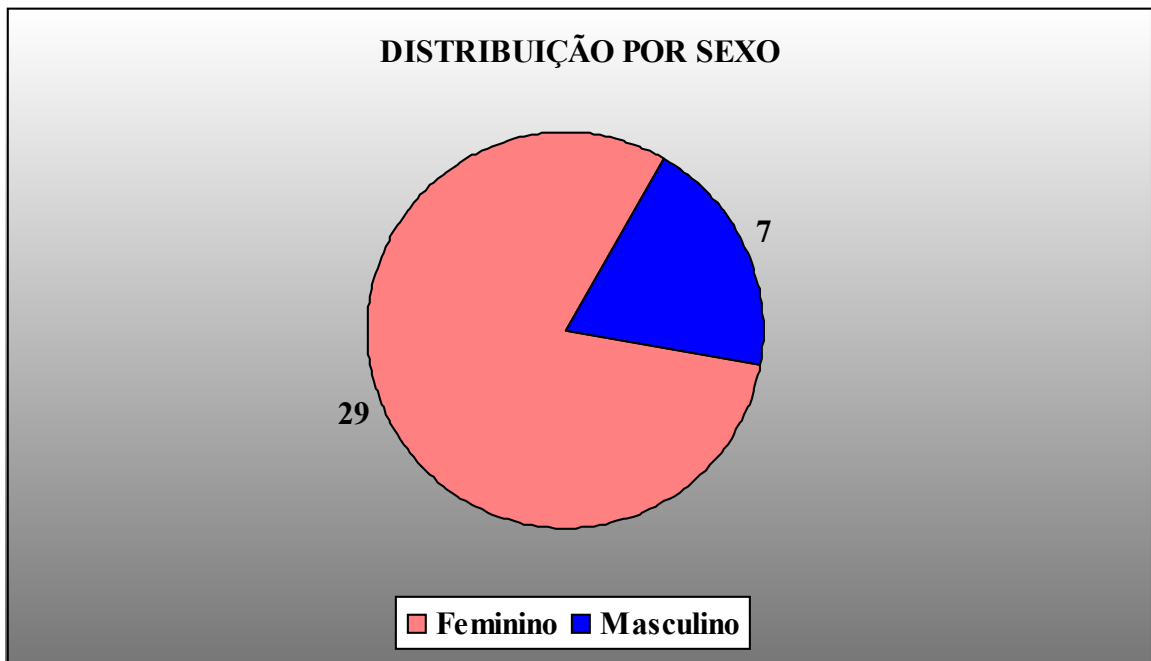
Os dados obtidos e catalogados no protocolo (*apêndice 2*), foram digitados em uma planilha eletrônica utilizando o programa Epi-Data<sup>®</sup> versão 3.0. A distribuição dos casos em relação às variáveis de interesse foi obtida utilizando o programa Epi-Info<sup>®</sup> versão 6.04. Estatísticas descritivas básicas foram obtidas para as variáveis categóricas e são apresentadas como proporções dos casos em relação a estas categorias.

### **3.4 – Aspectos Éticos**

O projeto referente a este trabalho foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), sendo aprovado, conforme parecer de 15 de janeiro de 2004 (*apêndice 3*).

## 4 – RESULTADOS

Dos 36 pacientes incluídos no estudo, 29 (80,60%) eram do sexo feminino e 07 (19,40%) do sexo masculino. Figura 1.

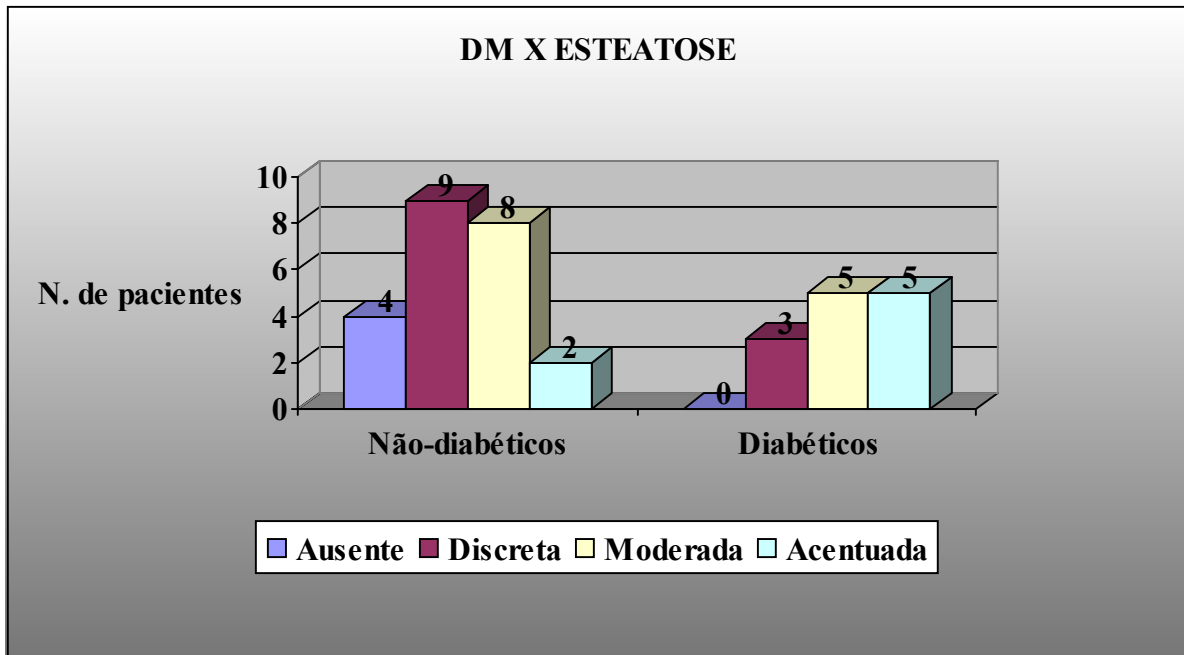


**Figura 1** – Distribuição da população estudada segundo o sexo.

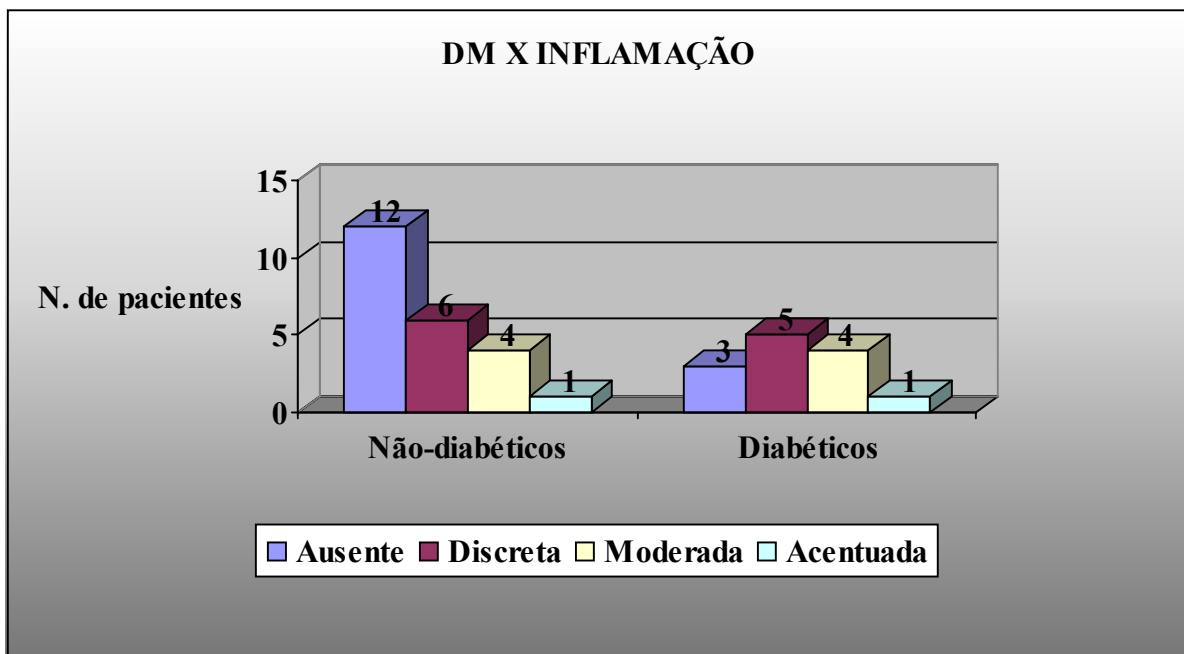
A média de idade do grupo foi 37,47 anos com máximo de 56 anos e mínimo de 20 anos. A mediana foi de 37,5 anos.

Todos os pacientes eram assintomáticos no período do estudo, sem história positiva para alcoolismo e sem hepatopatias prévias.

Dos pacientes que participaram do estudo, 13 (36,10%) eram diabéticos não-insulino dependentes, nenhum era diabético insulino-dependente. Encontrou-se que 28 (77,80%) eram hipertensos e destes, 96,40% tiveram algum grau de esteatose relatado em suas biópsias. As relações entre Diabetes Mellitus e lesão hepática estão descritas nas figuras 2,3 e 4.

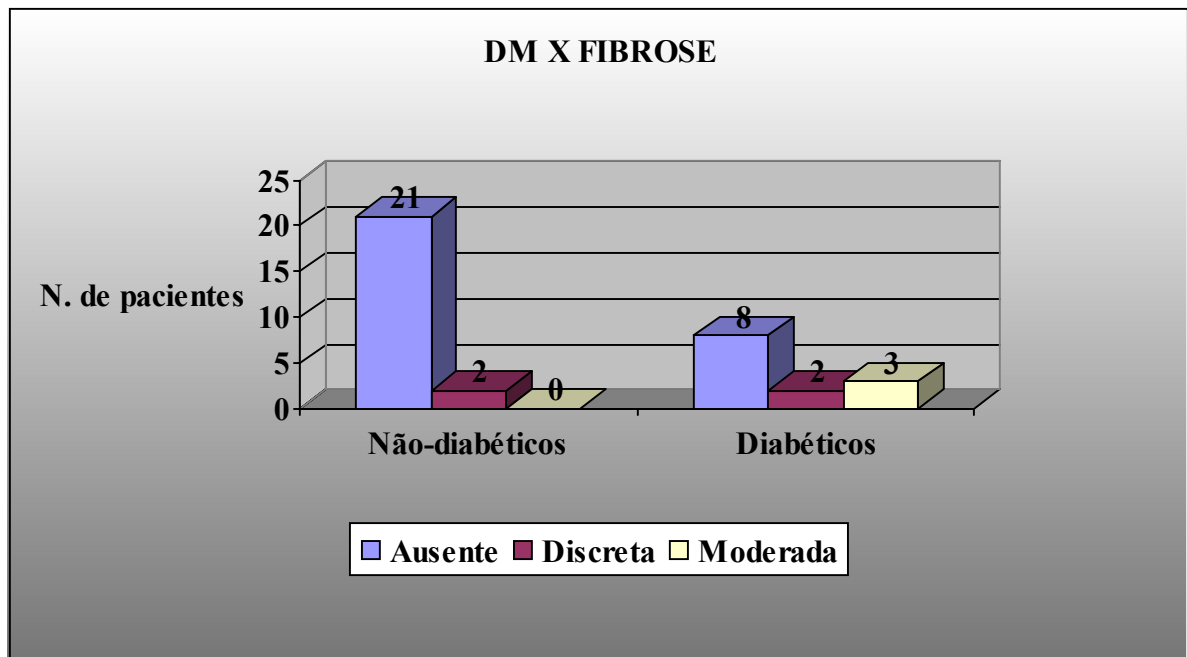


**Figura 2** – Relação entre Diabetes Mellitus e grau de esteatose hepática.



**Figura 3** – Relação de Diabetes Mellitus com inflamação hepática.





**Figura 4 - Relação entre Diabetes Mellitus e fibrose hepática.**

Os laudos de ultra-sonografia afirmavam evidências de esteatose hepática em 25 (69,40%) pacientes. Os 11 (30,60%) pacientes restantes não tiveram alterações hepáticas detectadas pela ultra-sonografia.

Os critérios laboratoriais encontrados são listados na Tabela 1.

**TABELA 1 – Características dos pacientes**

	<b>Valor médio</b>	<b>DP</b>	<b>Valor mínimo</b>	<b>Valor máximo</b>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	46,75	+/- 05,02	39	57
<b>Glicemia (mg/dl)</b>	114,66	+/- 39,11	72	180
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	206,44	+/- 47,65	130	400
<b>Triglicerídeos (mg/dl)</b>	209,38	+/- 95,56	50	443

A Tabela 2 mostra a distribuição dos exames laboratoriais, classificando em alterado ou não alterado.

TABELA 2 – Exames laboratoriais dos pacientes, divididos em normal ou alterado, segundo o valor de referência correspondente

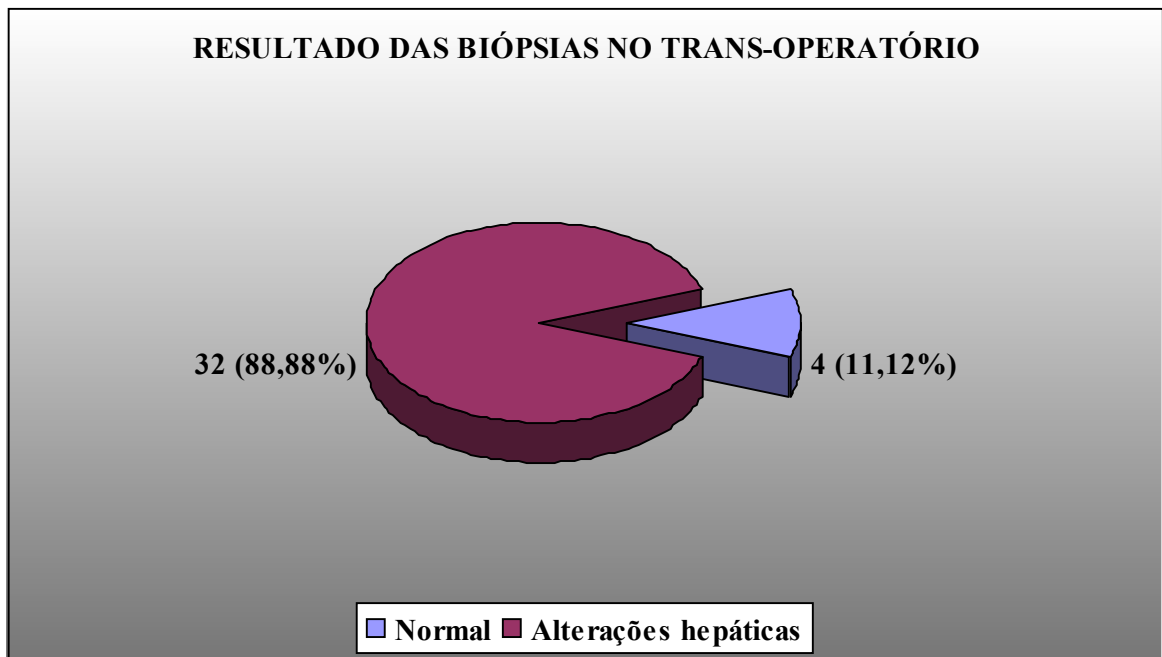
	<b>Normal</b>	<b>Alterado</b>	<b>Valor de referência adotado</b>
<b>Glicemia</b>	15 (41,70%)	21 (58,30%)	≤ 100 mg/dl
<b>Colesterol total</b>	19 (52,80%)	17 (47,20%)	≤ 200 mg/dl
<b>Triglicérides</b>	12 (33,30%)	24 (66,70%)	≤ 150 mg/dl
<b>Insulina sérica</b>	18 (50,00%)	18 (50,00%)	≤ 20 µUI/ml

Esteatose hepática independente do grau foi evidenciada pela histopatologia em 32 (88,90%) pacientes. Sinais inflamatórios independentes de grau foram evidenciados em 21 (58,40%) pacientes. Fibrose foi evidenciada em 7 pacientes (19,40%). Apenas 4 (11,10%) pacientes não apresentaram qualquer sinal de lesão hepática na avaliação histopatológica. Os resultados das análises histopatológicas das biópsias são relacionados na Tabela 3.

TABELA 3 - Frequência dos achados histopatológicos

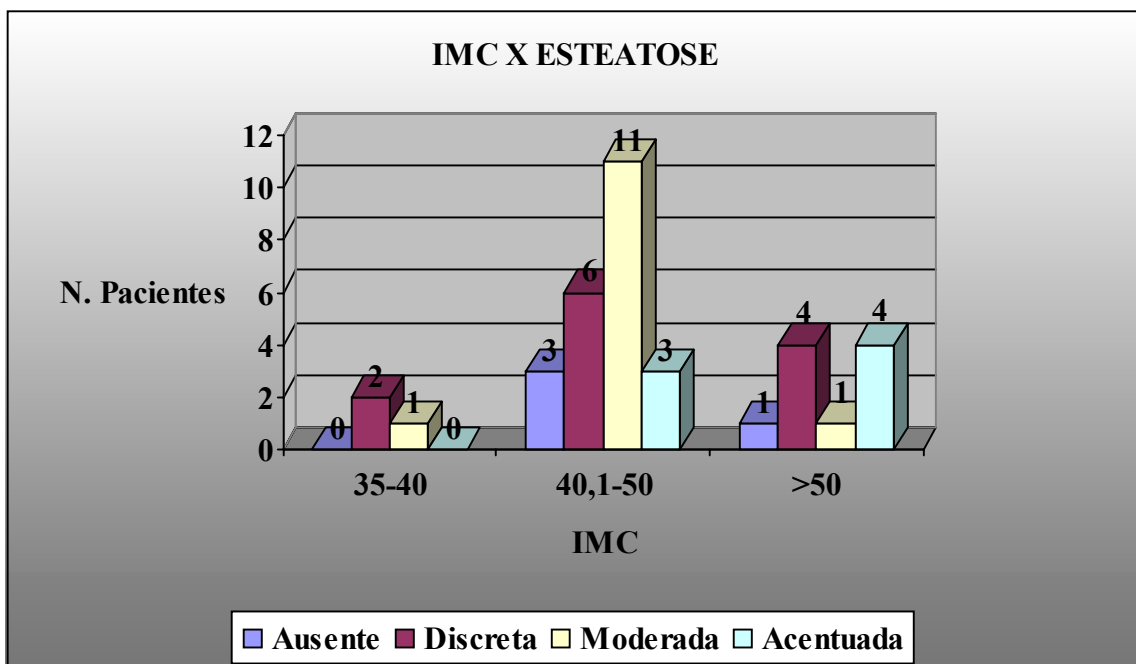
	<b>Ausente</b>	<b>Discreta</b>	<b>Moderada</b>	<b>Acentuada</b>
<b>Esteatose</b>	04 (11,10%)	12 (33,30%)	13 (36,10%)	07 (19,40%)
<b>Inflamação</b>	15 (41,70%)	11 (30,60%)	08 (22,20%)	02 (05,60%)
<b>Fibrose</b>	29 (80,60%)	04 (11,10%)	03 (08,30%)	-

A Figura 5 mostra uma visão geral dos resultados das biópsias no trans-operatório da cirurgia bariátrica.

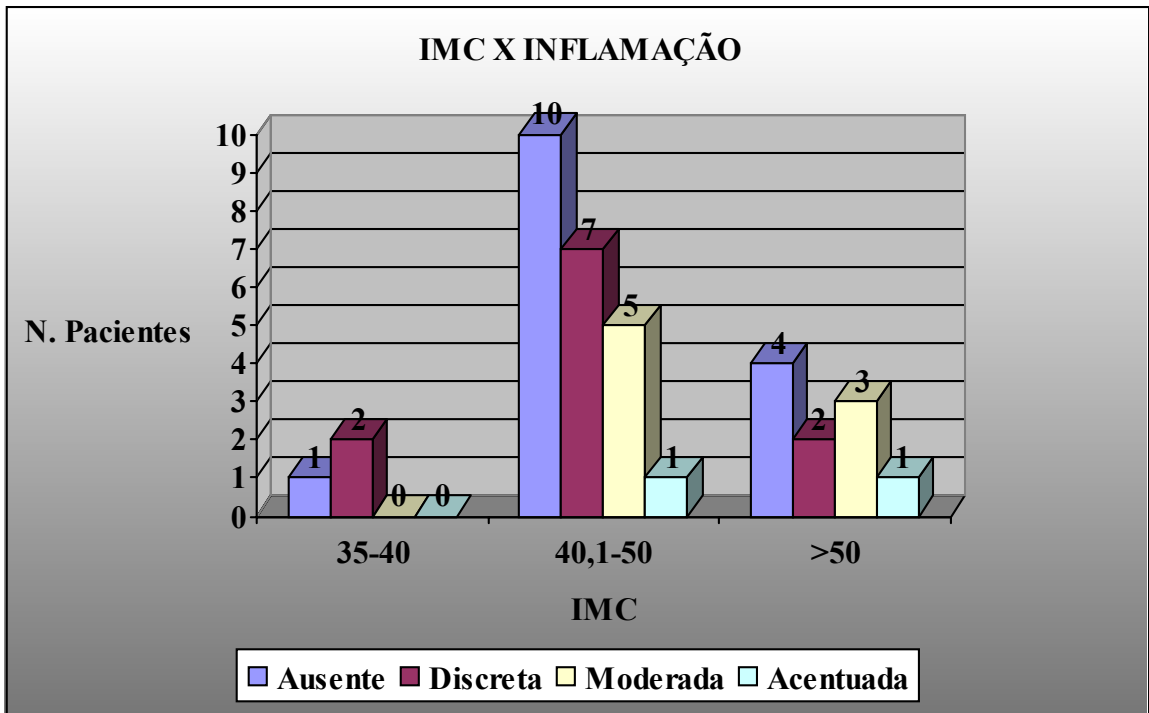


**Figura 5** – Resultado das biópsias hepáticas realizadas no trans-operatório, em número de pacientes.

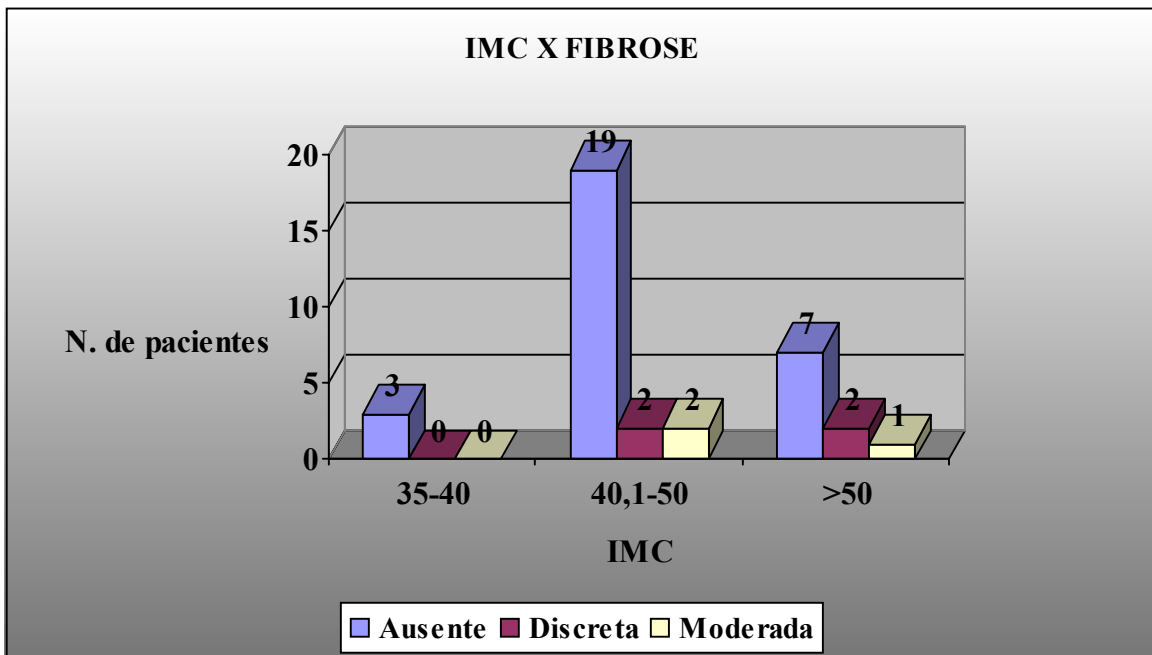
A relação entre o IMC e os graus histopatológicos de esteatose, inflamação e fibrose hepática, está demonstrada respectivamente nas figuras 6, 7 e 8.



**Figura 6** – Relação entre IMC e grau de esteatose hepática, segundo número de pacientes acometidos.



**Figura 7** – Relação entre IMC e grau de inflamação hepática, segundo número de pacientes acometidos.



**Figura 8** – Relação entre IMC e grau de fibrose hepática, segundo número de pacientes acometidos.

A relação entre os níveis séricos de insulina (normal ou alterado) e os graus histopatológicos de esteatose, inflamação e fibrose hepática, está demonstrada respectivamente nas figuras 9, 10 e 11.

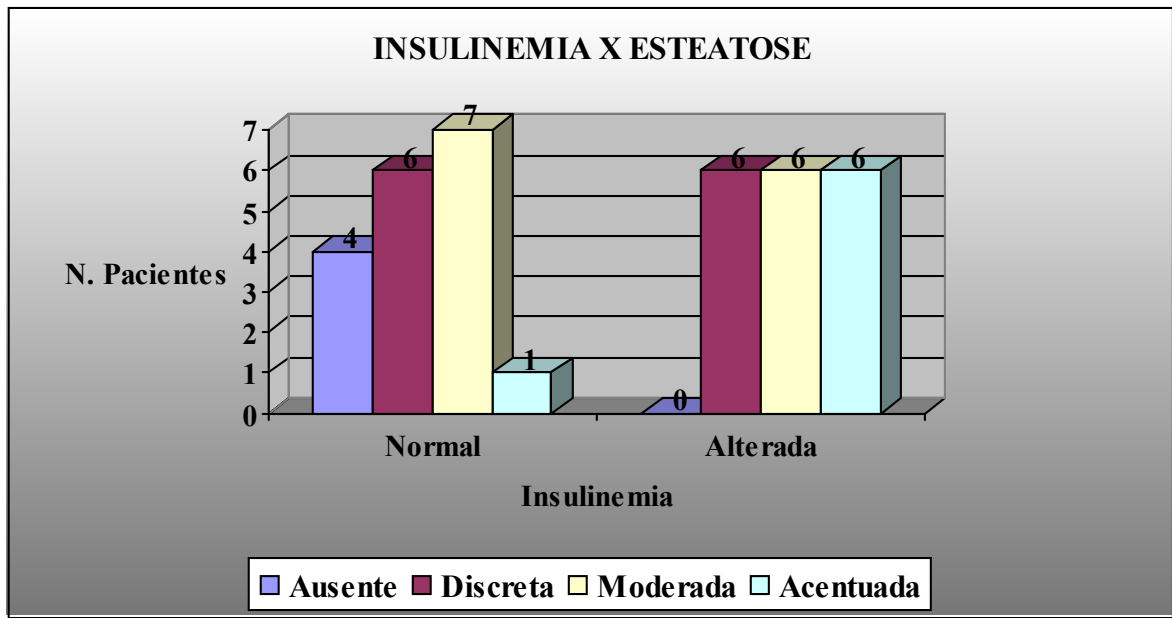


Figura 9 – Relação entre insulinemia e esteatose hepática.

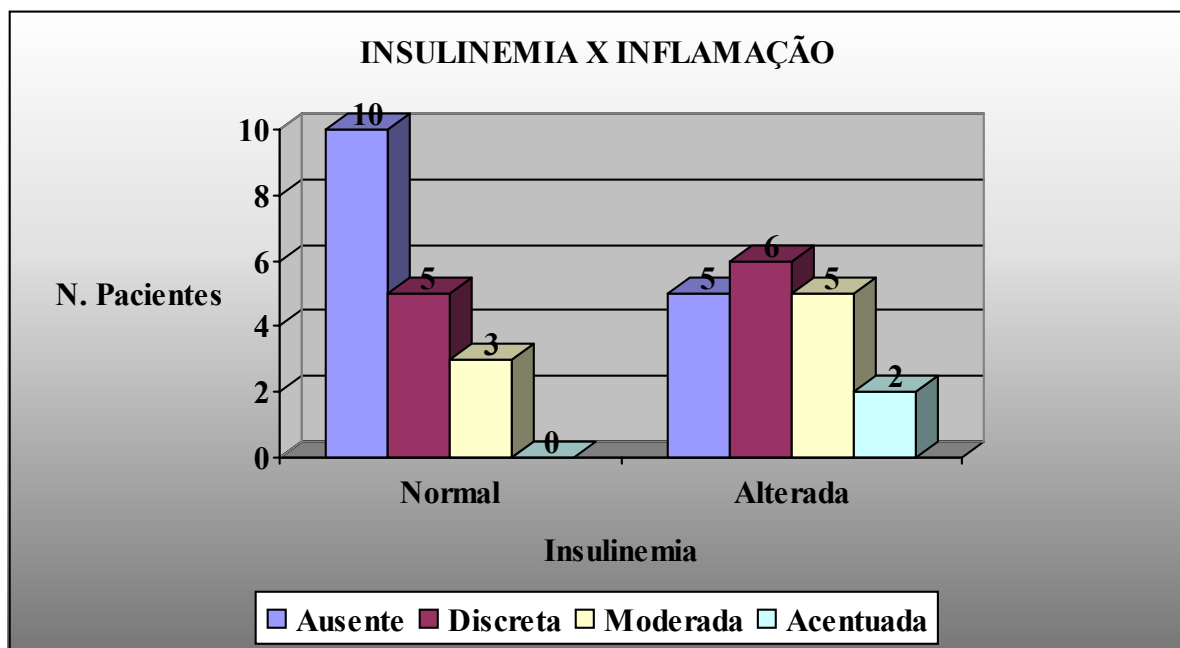
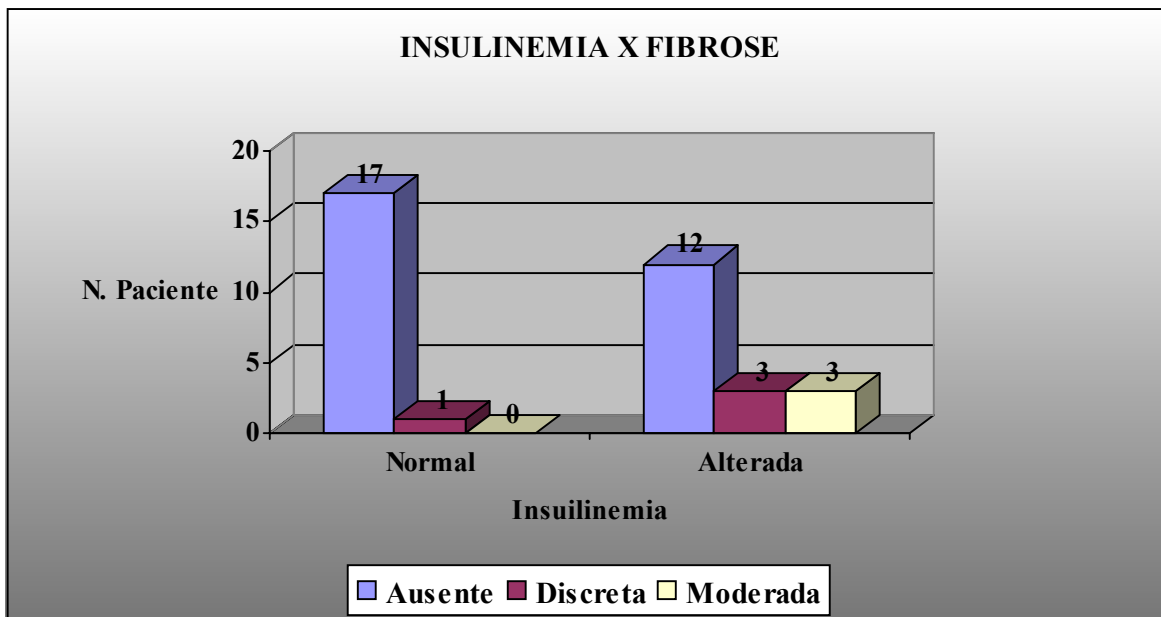
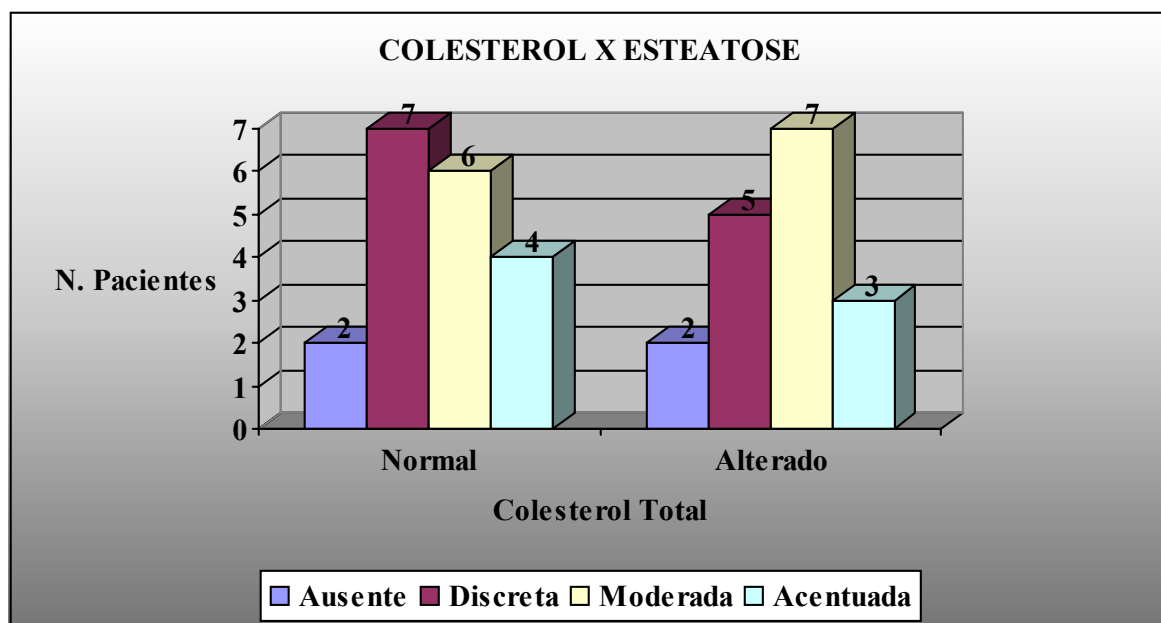


Figura 10 – Relação entre insulinemia e grau de inflamação hepática.



**Figura 11** – Relação entre insulinemia e graus de fibrose hepática.

A relação entre os níveis séricos de colesterol total e os graus histopatológicos de esteatose, inflamação e fibrose hepática estão demonstrados nas figuras 12, 13 e 14, respectivamente.



**Figura 12** – Relação entre colesterol total e esteatose hepática.

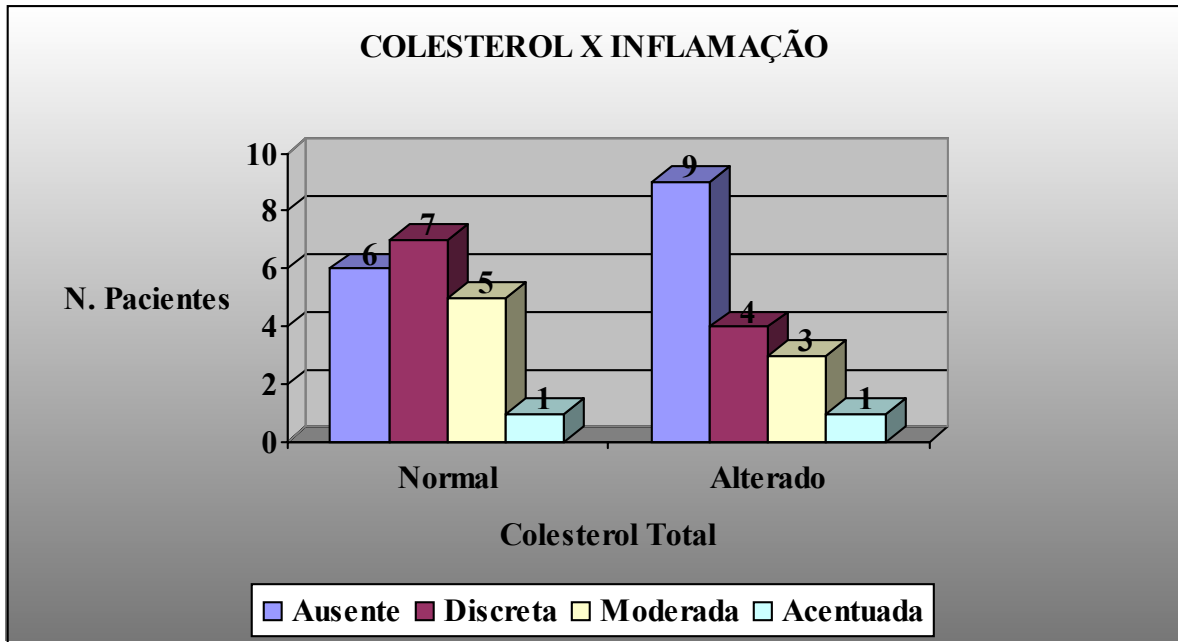


Figura 13 – Relação entre colesterol total e graus de inflamação hepática.

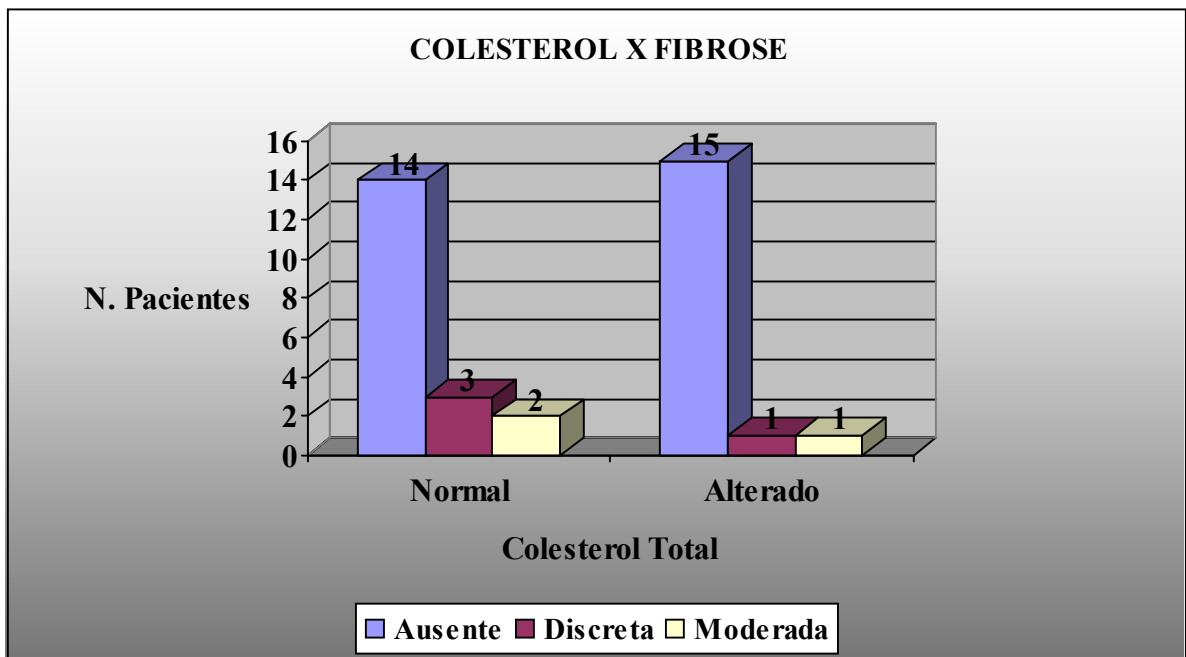


Figura 14 – Relação entre colesterol total e graus de fibrose hepática.

A relação entre os níveis séricos de triglicerídeos e os graus histopatológicos de esteatose, inflamação e fibrose hepática, está demonstrada respectivamente nas figuras 15, 16 e 17.

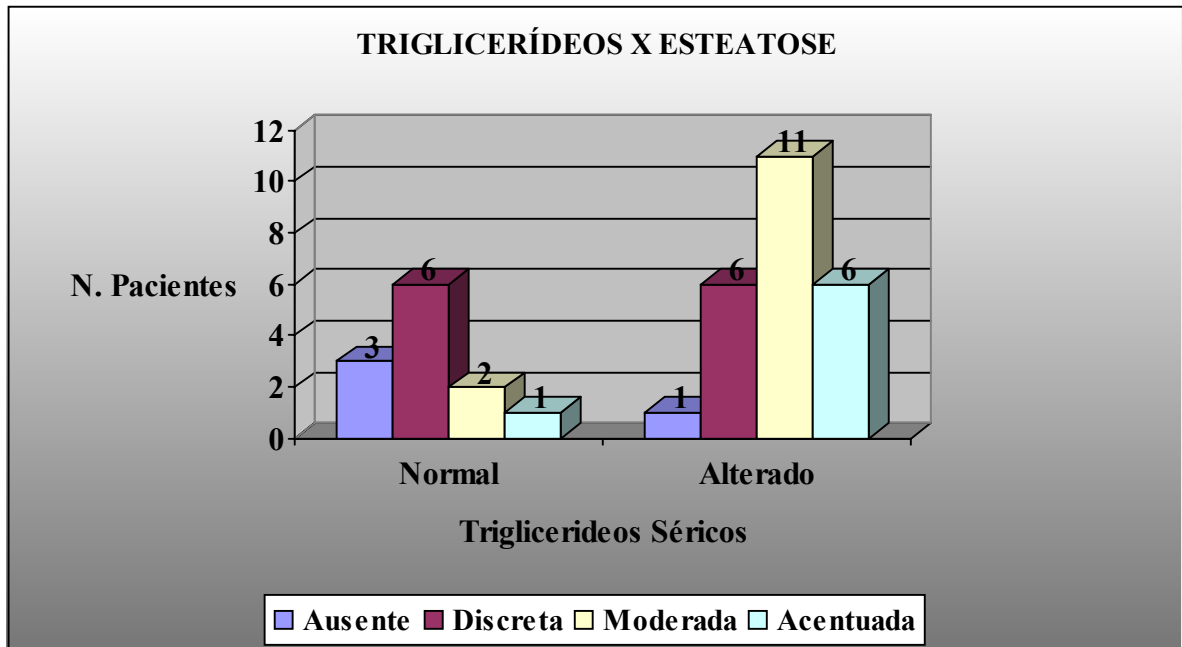


Figura 15 – Relação entre triglicerídeos séricos e graus de esteatose hepática.

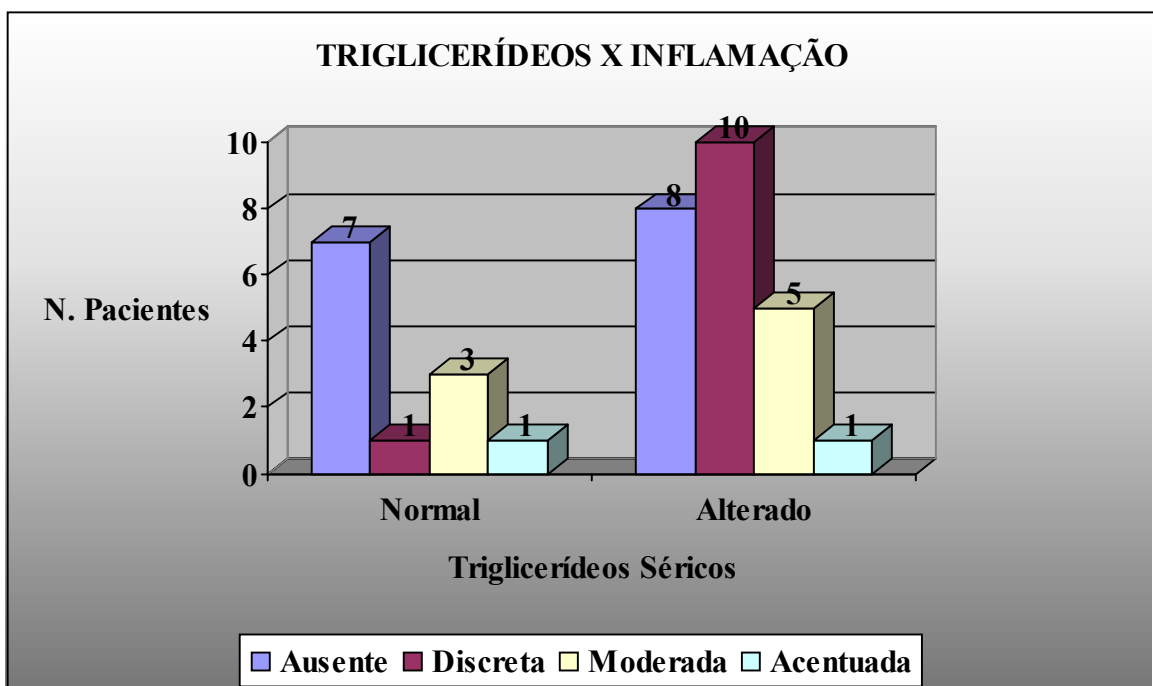
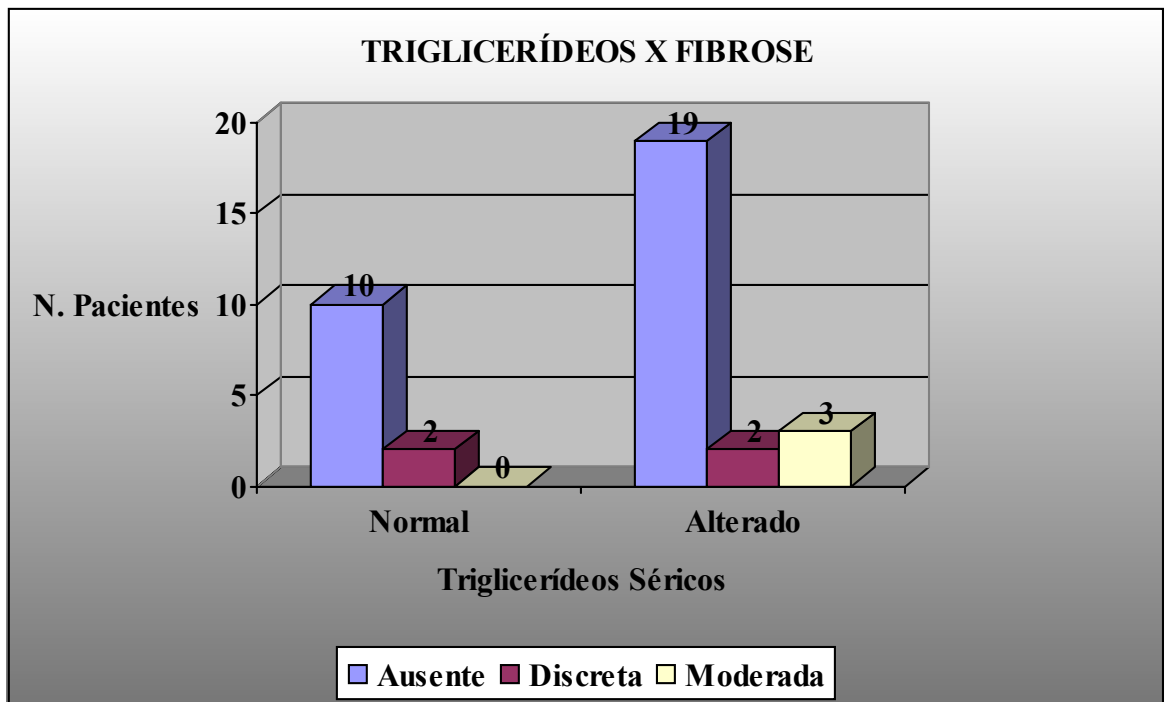


Figura 16 – Relação entre triglicerídeos séricos e graus de inflamação hepática.





**Figura 17** – Relação entre triglicerídeos séricos e fibrose hepática.

A tabela 4 mostra a relação do número de fatores de risco presentes que não a obesidade (DM, HAS, dislipidemia e hiperinsulinemia) com a presença de lesões hepáticas.

**TABELA 4** – Relação entre o número de fatores de risco e a presença de lesões hepáticas

	<b>Esteatose</b>	<b>Inflamação</b>	<b>Fibrose</b>
<b>1 fator de risco</b>	6	2	1
<b>2 fatores de risco</b>	6	4	1
<b>3 fatores de risco</b>	9	6	1
<b>4 fatores de risco</b>	11	9	4

## 5 – DISCUSSÃO

A obesidade é o fator de risco isolado mais significativo para o desenvolvimento de doença gordurosa não-alcoólica do fígado<sup>(10, 15, 25, 31)</sup>. No presente estudo foi encontrado que em uma amostra de 36 pacientes, 88,80% apresentaram algum grau de esteatose, um valor similar aos descritos na literatura<sup>(10, 12, 15, 23, 31, 37)</sup>. Também foi constatada a presença de inflamação em 58,40% dos pacientes, similar ao achado de 56% descrito por Spaulding e cols<sup>(38)</sup>. A fibrose hepática, menos comum, porém não rara, foi encontrada em 19,40% dos pacientes, porém não foram encontrados sinais de cirrose (fibrose acentuada) nos pacientes do estudo. Estudos publicados por Moretto e cols<sup>(12)</sup> e Shalhub e cols<sup>(37)</sup> reportaram a prevalência de fibrose hepática em 1,3% e 13% respectivamente, sendo que ambos autores consideraram fibrose de qualquer grau, inclusive cirrose.

Como este estudo incluiu apenas pacientes obesos mórbidos, não foi encontrada associação clara entre grau de hepatopatia e valor crescente de IMC. Para uma avaliação melhor da importância do IMC como fator de risco para a gravidade das lesões hepáticas, seria apropriado um estudo com uma população maior e mais homogênea no que diz respeito a outros fatores de risco e a comorbidades.

Os padrões clínicos e laboratoriais para diagnosticar doença gordurosa não-alcoólica do fígado (NAFLD) e suas complicações são atualmente imperfeitos. Na literatura são encontrados trabalhos como o realizado por Van Ness e Diehl<sup>(39)</sup>, que mostrou que antes da introdução da biópsia hepática no diagnóstico definitivo de NAFLD, o valor preditivo de diagnóstico eram de apenas 56% quando realizado segundo resultados de provas laboratoriais de função hepática. A ultra-sonografia mostra em pacientes com doença gordurosa não-alcoólica do fígado uma ecogenicidade aumentada ou uma imagem hepática brilhante, porém estes achados não são específicos e também não podem ser usados para diagnosticar doença avançada, como inflamação (esteatohepatite), fibrose ou cirrose<sup>(9, 18, 40, 41)</sup>. No presente estudo, foi observado que a ultra-sonografia diagnosticou 25 pacientes, que representam 69,40% da amostra, como portadores de esteatose hepática, não prevendo a real situação de gravidade e nem a presença de outras alterações como inflamação ou fibrose. A biópsia hepática evidenciou a presença de esteatose em 32 pacientes (88,90% da amostra), além de evidenciar

a presença de inflamação e fibrose, assim como graduá-las conforme a gravidade, tendo um precioso valor prognóstico. Ficou clara a superioridade do diagnóstico pela biópsia hepática, confirmando a literatura<sup>(9-12)</sup>.

O Diabetes Mellitus não-insulino dependente foi descrito como um importante fator associado a esteatose hepática pura por Day e Saksena<sup>(25)</sup> e Marchesini e cols<sup>(15)</sup>, sendo que o principal fator levantado na literatura foi a resistência insulínica e não o aumento isolado da glicemia<sup>(10, 11, 15)</sup>. A relação entre resistência insulínica (hiperinsulinismo) e obesidade com doença gordurosa não alcoólica do fígado foi sugerida por Sanyal e cols<sup>(42)</sup> recentemente. Em 1993, Angélico e cols<sup>(20)</sup> também concluíram que a esteatose hepática pode ser considerada como uma conseqüência comum de doenças metabólicas, em particular as relacionadas à síndrome da resistência insulínica. Neste estudo foi observado que todos os pacientes portadores de Diabetes Mellitus também eram portadores de algum grau de esteatose. Também foi observado que proporcionalmente os pacientes diabéticos foram mais acometidos pelas formas mais graves de esteatose, inflamação e fibrose. Ficou evidenciada a correlação de hiperinsulinemia, traduzida por resistência insulínica, com a presença e com a gravidade das lesões hepáticas. Foi constatado que todos (100%) os pacientes que eram portadores de alterações nos níveis séricos de insulina, tiveram algum grau de esteatose, traduzidas por insulinemia > 20 µUI/ml, dado compatível com os achados no estudo realizado por Knobler e cols<sup>(22)</sup> que evidenciou que 90% dos pacientes com esteatose analisados eram portadores de hiperinsulinemia. Neste estudo, também ficou evidenciado que, os pacientes que possuíam alterações na insulinemia, tiveram mais inflamação hepática e maior gravidade quando portadores de fibrose hepática.

A dislipidemia é um fator importante relacionado à prevalência da esteatose hepática, sendo que diversos estudos têm correlacionado dislipidemia e alterações gordurosas hepáticas e descrevendo a hipertrigliceridemia como um achado freqüente<sup>(15, 16, 20, 23)</sup>. Angélico e cols<sup>(20)</sup> encontraram que a prevalência de hipertrigliceridemia foi sete vezes mais freqüente em pacientes com esteatose grave. Neste estudo aqui apresentado, não foi encontrado uma relação significativa entre graus de lesões hepáticas e níveis séricos de colesterol, porém a relação de hipertrigliceridemia com as manifestações hepáticas do acúmulo gorduroso ficou bem evidenciadas, mostrando que em pacientes com nível sérico de triglicerídeos alterado houve maior número de casos de esteatose, principalmente moderada e acentuada, maior número de casos de inflamação hepática e de fibrose.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) tem sido referida como um fator de risco ao desenvolvimento de esteatose hepática, principalmente quando correlacionada com obesidade, dislipidemia e Diabetes Mellitus não insulino-dependente, o que caracteriza a síndrome plurimetabólica X<sup>(15, 23)</sup>. No estudo em discussão, foi encontrado HAS em 77,80% dos pacientes, sendo que destes, 96,40% tinha algum grau de esteatose hepática. Porém, devido à metodologia utilizada, não é possível afirmar se há uma relação direta entre HAS como fator isolado com a presença e gravidade de esteatose, pois todos os pacientes eram obesos mórbidos e possuíam outras comorbidades associadas.

Quando se observa os fatores de risco que não a obesidade, definido pela presença de Diabetes Mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e hiperinsulinemia, observamos um aumento na gravidade das lesões de acordo com o número de fatores associados. Essa relação está de acordo com a publicação de Marceau e cols<sup>(23)</sup>, que demonstra os efeitos aditivos dos componentes da síndrome plurimetabólica X, no grau de infiltração hepática.

Neste estudo descritivo de 36 casos de pacientes obesos mórbidos, foi demonstrado uma forte correlação entre a presença de esteatose e inflamação hepática nesses pacientes, além da importância das comorbidades na forma de apresentação da doença gordurosa não-alcoólica do fígado. Foi demonstrado a importância de se diagnosticar e graduar as lesões hepáticas, principalmente para um acompanhamento mais efetivo na evolução clínica de cada paciente. Os pacientes que foram diagnosticados com estágios avançados de lesões hepáticas continuam sendo acompanhados, rotineiramente, pelo serviço de cirurgia bariátrica do Hospital Regional de São José Homero de Miranda Gomes, a fim de se evitar as possíveis complicações da doença pela rápida e maciça perda de peso no pós-operatório da cirurgia bariátrica.

## 6 - CONCLUSÕES

1. A esteatose hepática, neste estudo, está presente na maioria dos pacientes. Outras lesões, como inflamação e fibrose estão presentes.
2. Nas provas laboratoriais, se destaca a relação da hiperinsulinemia e da hipertrigliceridemia com a presença de lesão hepática, principalmente nas formas mais graves.
3. A biópsia hepática foi mais eficiente, quando comparada à ultra-sonografia, no diagnóstico de esteatose hepática, assim como seu estadiamento.

## **7 – NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi elaborado segundo as normas da Resolução Nº 001/2001, do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, aprovada em 5 de julho de 2001.

## 8 – REFERÊNCIAS

1. James D, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis. Another disease of affluence. *Lancet* 1999;1634-6.
2. James OFW. Nonalcoholic steatohepatitis. In: Arroyo V, Bosch J, Rodes J et al, eds. *Therapy in Hepatology*. Ars Medica 2001:381-6.
3. Falchuk KR, Fiske SC, Haggitt RC, Federman M, Trey C. Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1980 March 1980:535-41.
4. Talwalkar JA. Motion - all patients with NASH need to have a liver biopsy: arguments for the motion. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2002;16(10):718-21.
5. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SII. Nonalcoholic steatohepatitis summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37:1202-1219.
6. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic Experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings* 1980:434-438.
7. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewe W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effects of drastic weight loss after gastroplasty. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1998;22:222-226.
8. Gaudio AD, Boschi L, Gaudio GAD. Liver change in obese patients. *Obesity Surgery* 2000:802-4.
9. Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease: An overview. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002;17:1136-1143.
10. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obesity Reviews* 2004:27-42.
11. Zafrani ES. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. *Virchows Archives* 2004;444:3-12.
12. Moretto M, Kupski C, Mottin CC, Repetto G, Toneto MG, Rizzoli J, et al. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and its relationship to body mass index and co-morbidities. *Obesity Surgery* 2003 August 2003:622-624.
13. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine* 2002;346:1221-31.
14. Lefkowitz JH. Pathology of the liver. *Current Opinion in Gastroenterology* 1999 May 1999:192-199.
15. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Marzocchi R, Zannoni C, Vanni E, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in patients cared in metabolic units. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004:143-151.
16. James OFW, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *Journal of Hepatology* 1998;29:495-501.
17. Alba LM, Lindor K. Review article: non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003;17:977-986.

18. Sheth SG, Fredric D, Chopra S. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Annals of Internal Medicine* 1997 15 January 1997:137-45.
19. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical Features and Natural History of Nonalcoholic Steatosis Syndromes. *Seminars in Liver Disease* 2001 February 2001:17-26.
20. Angelico F, Ben MD, Conti R, Francioso S, Feole K, Maccioni D, et al. Non-alcoholic fatty liver syndrome: A hepatic consequence of common metabolic diseases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003;18(5):588-94.
21. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate A, Bianchi G, Bigianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American Journal of Medicine* 1999;107(5):450-55.
22. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, Malnick SD, Keter D, Sokolovskaya N, et al. Fatty liver—an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *Qjm* 1999;92(2):73-79.
23. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, et al. Liver Pathology and the Metabolic Syndrome X in Severe Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999;84(5):1513-1517.
24. Nehra V, Angulo P, Buchman AL, Lindor KD. Nutritional and Metabolic Considerations in the Etiology of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2001:2347-2352.
25. Day CP, Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis: Definitions and pathogenesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002;17:S377-S384.
26. McNair A. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): why biopsy? *Gut* 2002;51(6):898.
27. Yanjun N, Houyu L, Dechang H, Weirong Z, Mingsheng L. Clinicopathological analysis of non-alcoholic steatohepatitis. *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2001;2:184-187.
28. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001 September 2001:710-23.
29. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Moura MCd. Nonalcoholic Steatohepatitis - A Long-Term Follow-Up Study - Comparison with Hepatitis in Ambulatory and Hospitalized Patients. *Digestive Diseases and Sciences* 2003 October 2003:1909-1913.
30. Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? *Gut* 2002;50(5):585-8.
31. Gholan PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver Pathology in Morbidly Obese Patients Undergoing Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obesity Surgery* 2002:49-50.
32. Hocking MP, Davis GL, Franzini DA, et al. Long-term consequences after jejunoileal bypass for morbid obesity. *Digestive Diseases and Sciences* 1998:2493-2499.
33. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990;99:1408-1413.
34. Scheen AJ, Luyckz FH. Obesity and liver disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;16:703-716.
35. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(1):S5-20.
36. Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, . 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* 2001;285(19):2486-2497.
37. Shalhub S, Parsee A, Gallagher SF, Haines KL, Willkomm C, Brantley SG, et al. The importance of routine liver biopsy in diagnosing nonalcoholic steatohepatitis in bariatric patients. *Obesity Surgery* 2004;14(1):54-59.
  38. Spaulding L, Trainer T, Janiec D. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese subjects undergoing gastric bypass. *Obesity Surgery* 2003;13(1):347-9.
  39. VanNess MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Annals of Internal Medicine* 1989;111:473-8.
  40. Leonardo A, Bellini M, Tondelli E, Frazzoni M, Grisendi A, Pulvirenti M, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and the "bright liver syndrome": should a recently expanded clinical entity be further expanded? *American Journal of Gastroenterology* 1995;90(11):2072-4.
  41. Sanford NL, Walsh P, Matis C, et al. Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? *Gastroenterology* 1995;89:186-91.
  42. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-1192.

## Apêndice 1



ESTADO DE SANTA CATARINA  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
HOSPITAL REGIONAL DE SÃO JOSÉ DR. HOMERO DE MIRANDA GOMES

### **INFORME DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O objetivo deste termo é pedir sua permissão para usarmos informações a respeito de suas condições clínicas, como por exemplo, sua idade, dados como seu colesterol plasmático (gordura no sangue), variação de peso com o tratamento, qualidade de vida após o tratamento, prova de função pulmonar pré e pós operatória (saber se seus pulmões funcionam normalmente), glicemia (glicose no sangue), lipídeos (gordura no sangue), triglicerídeos (gordura no sangue), alterações na pressão arterial e outros dados referentes ao seu atendimento e acompanhamento que estiverem disponíveis em seu prontuário. Também pedimos autorização para retirarmos de seu prontuário os resultados de biópsias e ultra-sonografias.

Estas informações serão utilizadas para estudos epidemiológicos e para a realização do estudo de conclusão de curso do acadêmico Dalto Antonio Viganó Pastro, graduando em medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina.

Todas as informações coletadas serão mantidas confidencialmente. Os dados retirados de seu prontuário serão armazenados em um computador sem identificação, e seu nome não aparecerá em nenhuma publicação. Você pode deixar de fazer parte deste estudo a qualquer momento, basta manifestar sua vontade para tal, sem nenhuma alteração ou prejuízo em seu tratamento. Este estudo foi revisado e está de acordo com os termos das resoluções 196 e 251 e 292 do Conselho Nacional de Saúde.

Eu, abaixo assinado, concordo que as informações a respeito de minha condição médica podem ser usadas neste estudo. Eu entendo que estas informações serão confidenciais e que meu nome não será mencionado em qualquer publicação deste estudo. Também entendo que somente serão coletados

os resultados de exames que estão no meu protocolo, sem que me seja pedido qualquer exame extra.

---

Nome do Paciente

---

Assinatura do Paciente

---

Local e Data

## **Apêndice 2**

### **Protocolo de TCC – Acd. Dalto A. V. Pastro Avaliação Histopatológica Hepática em Pacientes Obesos Mórbidos Submetidos à Cirurgia Bariátrica**

**1. Paciente número:**

**2. Idade:**

**3. Sexo:**

**4. IMC:**

**5. HAS: ( ) Sim ( ) Não**

**6. DM: ( ) Sim ( ) Não**

**7. Exames laboratoriais:**

**Glicemia de jejum:**

**Insulina sérica:**

**Colesterol total:**

**Triglicerídeos:**

**8. USG0**

**9. Resultado Histopatológico Hepático:**

**Esteatose** ( ) ausente  
( ) discreta  
( ) moderada  
( ) acentuada

**Inflamação** ( ) ausente  
( ) discreta  
( ) moderada  
( ) acentuada

**Fibrose** ( ) ausente  
( ) discreta  
( ) moderada  
( ) acentuada