CARLOS KIYOSHI FURUYA JÚNIOR

**Efeitos da cirurgia de Fobi-Capella na doença hepática gordurosa
não alcoólica (DHGNA) : estudo prospectivo de dois anos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica

Orientadora: Dra. Cláudia Pinto Marques Souza de
Oliveira

SÃO PAULO

2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Furuya Júnior, Carlos Kiyoshi

Efeitos da cirurgia de Fobi-Capella na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) : estudo prospectivo de dois anos / Carlos Kiyoshi Furuya Júnior. -- São Paulo, 2006.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica.

Orientadora: Cláudia Pinto Marques Souza de Oliveira.

Descritores: 1.Fígado gorduroso/terapia 2.Fígado gorduroso/cirurgia 3.Fígado gorduroso/patologia 4.Fígado gorduroso/metabolismo 5.Fígado gorduroso/complicações 6.Obesidade mórbida/complicações 7.Obesidade mórbida/terapia 8.Obesidade mórbida/cirurgia 9.Anastomose em-Y de Roux

USP/FM/SBD-195/06

Agradeço **Deus**
pelas pessoas notáveis
que colocou em meu caminho
e permitiram a realização deste estudo.

AGRADECIMENTOS

À Dr. Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira um exemplo de dedicação, perseverança e sabedoria que notavelmente guiou para realização deste estudo, que reconheceu em mim a capacidade de conduzir este estudo. Minha eterna gratidão.

Ao Dr. Evandro Sobroza de Mello pelos ensinamentos dedicados desde a minha residência e pelo estudo histológico desta dissertação. Agradeço pelo apoio, presteza admirável e paciência dedicados a longo deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, pela seu exemplo de dedicação, inestimável apoio, empenho para melhora continua da Gastroenterologia. Minha eterna gratidão aos ensinamentos transmitidos ao meu pai e ao autor deste estudo.

Ao Prof. Dr. Joel Faintuch, pelo incentivo e inestimável exemplo de dedicação ao estudo científico. Agradeço pelas sugestões para a realização deste estudo.

Ao Dr. Mitsunori Matsuda pelo apoio e inestimável contribuição a este trabalho, pois durante o ato cirúrgico realizou as biopsias necessárias na primeira fase do estudo.

Ao Prof. Dr. Alfredo Halpern pelo apoio e estímulo a realização deste estudo.

A Dra. Denise Cerqueira Paranaguá Vezozzo, pelo seu apoio amigo, e empenho na realização dos exames dos ultra-sonográficos dos pacientes. Agradeço pelo incentivo a realização dessa dissertação desde a minha residência.

A Profa. Dra. Wanda Regina Caly, pelas importantes sugestões que vieram contribuir e foram fundamentais na estruturação final deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Eduardo Luiz Rachid Cançado pelo exemplo de dedicação e pelos ensinamentos transmitidos durante a residência de gastroenterologia.

Ao Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves pelas importantes sugestões na preparação desta dissertação.

A Dr. Aytan Miranda Sipahi que me incentivou ao estudo de gastroenterologia e pela sua visão humana dedicado aos pacientes.

Aos residentes da disciplina de gastroenterologia que apoiaram direta e indiretamente na realização deste estudo.

Às secretárias Fabiana Renata Soares Bispo e Fátima Gomes, pela dedicação e presteza.

Ao Grupo Multidisciplinar de Obesidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo incentivo e apoio para realização deste estudo.

Ao Dr. Edson Ide e Dr. Sérgio Eiji Matuguma pela amizade, convívio e conselhos de vida.

A Prof. Dr. Paulo Sakai e Dr. Shinichi Ishioka pelo incentivo a realização da tese.

Aos pacientes e responsáveis, pela confiança, compreensão e que voluntariamente e despojados de qualquer outro interesse contribuíram com a realização deste estudo.

Normalização Adotada

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors(Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo:Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summaty

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Conceito e epidemiologia	2
1.2 Obesidade, cirurgia bariátrica e DHGNA.....	5
1.3 Fatores predisponentes e fisiopatogênese.....	9
2. OBJETIVOS.....	14
2.1 Geral	15
2.2 Específicos.....	15
3. MÉTODOS.....	16
3.1 Considerações éticas	17
3.2 Casuística	17
3.2.1 Critérios de Inclusão	18
3.2.2 Critérios de exclusão	18
3.2.3 Seguimento	19
3.3 MÉTODOS	20
3.3.1 Desenho experimental.....	20
3.3.2 Avaliação clínica	20
3.3.3 Provas bioquímicas	21
3.3.4 Avaliação histológica	22
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27

5. RESULTADOS.....	29
5.1 Dados demográficos e bioquímicos	30
5.2 Histopatologia	36
5.2.1 Inflamação e balonização	40
6. DISCUSSÃO	43
7. CONCLUSÕES.....	52
8. ANEXOS	55
9. REFERÊNCIAS	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%EIMCP	Porcentagem de excesso do índice de massa corpórea perdida
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
ATP III	<i>Adult Treatment Panel III</i>
CAPPesp	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DHGNA	Doença hepática gordurosa não-alcóolica
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
ENA	Esteato-hepatite não alcoólica
EROS	Espécies reativas de oxigênio
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama-glutamil transpetidase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HE	Hematoxilina-eosina
HOMA-IR	Homeostasis model assessment - Insulin resistance
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease
NAS	NAFLD activity score
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OMC	Organização Mundial da Saúde
PPAR α	Peroxisome proliferator-activated receptors α
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF α	Fator de necrose tumoral α

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 –** Caso 8. Biópsias hepáticas demonstrando a regressão da esteatose e da fibrose. A e B – biópsia intra-operatória, com esteatose grau II e fibrose perisinusoidal. C e D – biópsia do pós-operatório, onde se observa o desaparecimento da esteatose e a fibrose (A e C: H&E; B e D: tricrômico de Masson).....37
- Figura 2 –** Caso 9. A - esteatose grau III e formação de pontes de fibrose na biópsia intra-operatória. B - observa-se apenas mínima esteatose e fibrose perissinusoidal no pós-operatório (Tricrômico de Masson).....37
- Figura 3 –** Caso 10. Biópsias hepáticas demonstrando a regressão da esteatose e da fibrose. A - esteatose grau II e a formação de pontes de fibrose no intra-operatório; B - balonização na biópsia intra-operatória. C e D, biópsia pós-operatória sem esteatose, fibrose ou balonização (A e C: Tricrômico de Masson; B e D: H&E).....38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação de Obesidade de acordo com o Índice de Massa Corpórea	5
Tabela 2 – Definição e escores de acordo com <i>NASH Clinical Research Network Scoring System</i> ⁶⁶	24
Tabela 3 – DHGNA: Gradação das variáveis e do estadiamento histopatológico (<i>NAS</i>)	26
Tabela 4 – Características clínicas, bioquímicas e metabólicas no pré e pós-operatório dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica ..	34

RESUMO

Furuya-Júnior CK. *Efeitos da cirurgia de Fobi-Capella na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) : estudo prospectivo de dois anos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 73p.

Introdução: A incidência de obesidade é crescente e alarmante, principalmente no mundo ocidental. De acordo com o *National Center for Health Statistics*, cerca de 61% da população adulta nos Estados Unidos está acima do peso e 30% é obesa, sendo que 5 a 6% está classificada na faixa de obesidade Grau III. No Brasil, o Ministério da Saúde aponta que 32,9% dos brasileiros estão fora da faixa de peso ideal, e 4,8% dos homens e 11,7% das mulheres encaixam-se na faixa de obesidade Grau III. Devido a alta prevalência da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) em pacientes portadores de obesidade grave e os escassos conhecimentos acerca de sua evolução para doença crônica do fígado após cirurgias bariátricas, foram objetivos deste estudo avaliar os efeitos da cirurgia gastrorredutora com derivação intestinal em Y de Roux (Cirurgia de Fobi-Capella) sobre DHGNA após 24 meses. **Métodos:** Dentre 40 pacientes com IMC > 40 kg/m² submetidos à cirurgia bariátrica (cirurgia de Fobi-Capella) no período de 2001 a 2003, 18 pacientes foram seguidos por aproximadamente 24 meses (700 ± 42 dias) e incluídos no estudo, realizando-se exames laboratoriais, tais como enzimas hepáticas, perfil lipídico e glicêmico; e a biópsia hepática no perioperatório e 24 meses após a cirurgia. O diagnóstico histológico de DHGNA e Esteatohepatite Não Alcoólica (ENA) foi determinado segundo a classificação padronizada por meio da revisão pelo *Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network Americano*, que designou e validou as características histológicas e um sistema de escore de atividade para DHGNA para estudos clínicos. **Resultados:** O IMC médio inicial dos 18 pacientes foi de 51,7 ± 7 kg/m² e na segunda biópsia, após 24 meses de seguimento foi de 32,3 ± 6 kg/m², com excesso do índice de massa corpórea perdida de 72,56%. DHGNA foi constatada no exame histológico inicial em 100% dos pacientes, sendo esteatohepatite em 67% (10 pacientes com escore de atividade da DHGNA maior ou igual a 5 e dois pacientes com escore 4 com algum grau de fibrose) e 33% com esteatose isolada. Dos pacientes com ENA, 8,3% apresentavam cirrose. Após cerca de 24 meses houve desaparecimento da esteatose em 89% e manutenção da esteatose Grau I em 11% (p < 0,001). Em relação à fibrose, observada inicialmente em 10 (55%) dos pacientes, somente 4 (22,22%) dos pacientes mantiveram algum grau de fibrose (p = 0,020). No que se refere ao infiltrado inflamatório, 78% mantiveram discreto infiltrado lobular (Grau I) não relacionado à degeneração gordurosa. A balonização hepatocelular desapareceu em 50% dos pacientes e manteve-se discreta (Grau I) em 50% (p < 0,001). Não houve diferença estatística no que se refere às aminotransferases no pré e pós-operatório tardio. Houve redução significativa dos lipídeos e glicemia em quase a totalidade dos pacientes. **Conclusão:** A correção da síndrome metabólica obtida pela acentuada perda de peso após

cirurgia de Fobi-Capella promoveu melhora da esteatose, fibrose, e os escores de atividade da DHGNA menores que 5, respectivamente em 89%, 75% e 100% dos pacientes previamente portadores de DHGNA, não se observando efeito deletério na histologia hepática nesta série.

SUMMARY

Furuya-Júnior CK. *Effects of bariatric surgery (Fobi-Capella) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): prospective study of 2 years* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 73p.

Background: The incidence of obesity is increasing in western countries at an alarming rate. The National Center for Health Statistics of United States estimated in adult population 61% the prevalence of overweight or obesity, and 30% has obesity, and 5 to 6% were classified in severe obesity. In Brazil, the Ministry of Health reported 32.9% the prevalence of overweight or obese in adult Brazilian population, and severe obesity 4.8% were men and 11.7% were women. Although nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been proved very frequent among morbidly obese patients and the effect of weight loss after bariatric surgery in inflammation and fibrosis related NAFLD is still a matter of debate. The aim of this study was to evaluate the impact of Fobi-Capella surgery in NAFLD in a follow up of 24 months. **Methods:** Forty patients with body mass index (BMI) $\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$ were submitted to Roux-en-Y gastric bypass with intraoperative liver biopsies between 2001 and 2003, and 18 patients were followed and selected to undergo a liver biopsy after 24 months (700 ± 42 days). Blood biochemical tests and liver histology were compared before and after weight loss. The histological diagnosis of Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) was analyzed using the classification proposed by Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network, which designed and validated a histological feature scoring system that addresses the characteristics of NASH lesions and a NAFLD activity score (NAS) for use in clinical trials. Eighteen patients with body mass index $>40 \text{ kg/m}^2$ submitted to Roux-en-Y gastric bypass were enrolled, and wedge liver biopsy was obtained at the operation. After 24 months, patients agreed to be submitted to a percutaneous liver biopsy. **Results:** The initial average BMI of 18 patients was $51.7 \pm 7 \text{ kg/m}^2$. After following 24 months, average BMI was $32.3 \pm 6 \text{ kg/m}^2$. The average of percent excess body mass index loss was 72.56%. NAFLD was present in all 18 patients at the initial biopsy, NASH in 67% (10 patients had score of $\text{NAS} \geq 5$ and two patients with score 4 had some degree of fibrosis) and 33% with steatosis only; 8.3% of patients with NASH has cirrhosis. After 24 months steatosis disappeared in 89% ($p < 0.001$) and fibrosis disappeared in 60% of the patients ($p = 0.020$). Hepatocellular ballooning disappeared in 50% ($p < 0.001$). A slight lobular inflammatory infiltrate remained in 78%, apparently unrelated to fatty degeneration. Since liver biochemical variables AST and ALT had been found within normal limits in 88% and 89%, respectively of patients at initial biopsy, no difference was found 24 months later ($p = 1.000$). Lipid profile and blood sugar plasma concentration were closer to normal in all patients after 24 months of follow up ($p < 0.05$). **Conclusions:** The improvement of metabolic syndrome related to severe obesity after sustained weight loss surgery promoted significant improvement in liver histology. The steatosis, fibrosis and $\text{NAS} \leq 5$ were decreased in 89%, 75% and 100% of patients, respectively. None patient had progression of hepatic fibrosis in this series.

1. INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA) tem sido considerada, atualmente, uma epidemia nos Estados Unidos, relacionada principalmente ao aumento da prevalência da obesidade, representando a forma mais comum de doença hepática¹. A DHGNA abrange um largo espectro de doença, desde casos de esteatose simples sem inflamação, até casos de esteatohepatite e fibrose, podendo evoluir para cirrose²⁻⁴. A esteatohepatite não alcoólica (ENA) propriamente dita é caracterizada por esteatose macro/microgoticular, infiltrado inflamatório, balonização hepatocelular em zona III, podendo apresentar fibrose, corpúsculos de Mallory e cirrose. Esses aspectos morfológicos são indiferenciáveis da doença hepática alcoólica, contudo, em indivíduos não etilistas⁵⁻⁶.

A real prevalência de esteatose hepática e ENA na população geral não está bem estabelecida, mas tem sido estimada em torno de 20% e 1,2 a 4,8%, respectivamente. Entretanto, sua frequência aumenta consideravelmente em pacientes portadores da síndrome metabólica⁴. Segundo os critérios diagnósticos do ATP III (*Adult Treatment Panel III*³¹), quando três ou mais dos seguintes critérios estão presentes, define-se síndrome metabólica: obesidade abdominal (visceral), medida ao nível

médio do abdome: cintura > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres; Hipertrigliceridemia: > 150 mg/dL; HDL colesterol: < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres; Hipertensão arterial sistêmica > 130/85 mmHg; Glicemia de jejum: > 110 mg/dL.

Nos Estados Unidos, a DHGNA tem-se constituído a doença hepática mais comum, suplantando na população americana a hepatite C (1,3 a 2%), doença hepática alcoólica (1%), hepatite B (0,3 a 0,4%) e as doenças metabólicas e auto-imunes do fígado⁷. Estudo americano recente demonstrou que até 34% da população adulta americana tem um excessivo acúmulo de gordura hepática, não relacionada ao abuso do álcool⁸. Isso sugere que mais de 60 milhões de americanos tenham DHGNA. Essa prevalência alarmante é provavelmente resultado do aumento da prevalência de obesidade, diabetes mellitus tipo II e síndrome metabólica na população. Contudo, a alta prevalência não é exclusiva da população caucasiana ocidental. Jimba et al., utilizando ultra-sonografia, relataram uma prevalência de até 29% de adultos japoneses saudáveis, indicando uma doença de proporções epidêmicas em diferentes populações⁹. A prevalência de DHGNA em crianças é de 2,6%, contudo aumenta em até 53% nas crianças obesas^{10,11}.

Estudos de biopsia hepática, realizados em pacientes assintomáticos com alterações de enzimas hepáticas, não são abundantes. Em um recente estudo escandinavo de 150 pacientes, observou-se que 50% dos pacientes submetidos à biopsia com fibrose pericelular e 2% dos cirróticos¹². Skelly et al. realizaram um estudo prospectivo em 354 pacientes

assintomáticos com testes sorológicos negativos e observaram esteatohepatite não alcoólica em 120 (34%) casos, esteatose hepática em 115 (32%), hepatite criptogênica em 32 (9%) e relacionadas a drogas em 27 (7,6%). Algum grau de fibrose foi observado em 93 (26%), incluindo 21 (6%) pacientes com cirrose¹³.

Estudos populacionais determinando a prevalência de DHGNA em pacientes portadores de obesidade Grau III são raros. A prevalência relatada varia de acordo com o método utilizado para o diagnóstico de DHGNA, se testes bioquímicos ou de imagem. Segundo dados da NHANES III, observou-se uma prevalência da DHGNA que variou de 6,8 a 24%¹⁴, dependendo do critério usado para diagnóstico de DHGNA. No estudo de coorte Dionysios, observou-se uma prevalência de 91% verificada por meio da ultra-sonografia¹⁵.

Em pacientes portadores de obesidade Grau III (quando o IMC ultrapassa 40 kg/m²), a prevalência de DHGNA e ENA é bem maior que na população não portadora de obesidade Grau III¹⁶⁻¹⁸. Em estudo recente desenvolvido por nosso grupo, demonstrou-se em 39 pacientes portadores de obesidade Grau III uma prevalência de 92% de DHGNA, sendo 46% de ENA e 48% de esteatose isolada, confirmados pela histologia¹⁹. Outros estudos em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica demonstram uma prevalência de esteatose que varia de 60% a 98%, esteatohepatite não alcoólica de 9% a 29% e cirrose 0 a 4%^{16, 18, 20-26}.

1.2 OBESIDADE, CIRURGIA BARIÁTRICA E DHGNA

A incidência de obesidade é crescente e alarmante, principalmente no mundo ocidental. De acordo com o *National Center for Health Statistics*, cerca de 61% da população adulta nos Estados Unidos está acima do peso e 30% é obesa, sendo que 5 a 6% está classificada na faixa de obesidade Grau III⁵². No Brasil, o Ministério da Saúde aponta que 32,9% dos brasileiros estão fora da faixa de peso ideal, e 4,8% dos homens e 11,7% das mulheres encaixam-se na faixa de obesidade Grau III⁵³. A obesidade consiste, em termos gerais, em um estado de excesso de massa tecidual adiposa, e não necessariamente somente aumento do peso. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é definida e classificada de acordo com Índice de Massa Corpórea (IMC)⁵⁴ (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação de Obesidade de acordo com o Índice de Massa Corpórea

IMC (kg/m ²)	Classificação Nutricional (OMS)	Descrição Popular
< 18,5	Abaixo do peso	Magro
18,5 --- 25	Eutrófico	Normal
25,0 --- 30	Obesidade Grau I	Sobrepeso
30,0 --- 40	Obesidade Grau II	Obesidade
≥ 40,0	Obesidade Grau III	Obesidade Mórbida

O tratamento atual da obesidade consiste em uma abordagem multidisciplinar com participação de médicos, nutricionistas e psicólogos, envolvendo uso de medicamentos que inibem o apetite, drogas que interferem na absorção de gorduras, drogas que aumentam a termogênese, antidepressivos associados ao tratamento dietético e psicoterapia. O tratamento cirúrgico tem sido uma opção a ser considerada para obesidade Grau II com co-morbidades, ou obesidade Grau III, apresentando melhores resultados que o tratamento clínico para esta população⁶⁸⁻⁷⁰.

O tratamento da doença hepática gordurosa está intimamente ligado ao tratamento da síndrome metabólica. A perda de peso prolongada reverte a síndrome metabólica, restituindo a sensibilidade à insulina, redução da pressão arterial, melhora da dislipidemia^{58,59} e dos níveis de marcadores inflamatórios⁶⁰. Há poucos estudos publicados relacionando dieta hipocalórica e a DHGNA. Ueno et al. realizaram um estudo prospectivo com 50 pacientes com seguimento de três meses, no qual metade destes foram alocados para realizar dieta e exercícios. Observou-se melhora histológica apenas da esteatose⁵⁵. Em um outro estudo, com 31 pacientes que apresentavam hepatopatia crônica por diversas causas (hepatite C, hepatite B inativa, hepatite crônica ativa auto-imune induzida por nitrofurantoína, cirrose biliar primária, uso de tamoxifeno prévio ou tratamento da doença de Cushing pituitário), os pacientes foram submetidos a um programa de perda de peso e exercícios demonstrando melhora das enzimas hepáticas, do nível de insulina e da esteatose. A melhora da fibrose foi observada apenas nos pacientes com diminuição dos níveis de insulina⁵⁶. Um outro

estudo com 62 pacientes, que se submeteram à realização de cirurgia bariátrica e à biopsia hepática no intra-operatório e, foram avaliados quanto à composição de macronutrientes e à quantidade de caloria na dieta, demonstrou que a esteatose, a fibrose e a inflamação não foram associadas com a quantidade de caloria e proteína ingerida. Contudo, o excesso de carboidratos foi associado a um maior taxa de inflamação, enquanto uma dieta rica em gordura, a um menor índice de inflamação⁵⁷.

A perda de peso melhora a síndrome metabólica e, conseqüentemente, a DHGNA. A cirurgia bariátrica é um método reconhecido como tratamento de escolha na obesidade Grau III, por promover uma perda de peso substancial sustentada e prolongada. Há três modalidades cirúrgicas utilizadas atualmente: modalidades restritivas, disabsortivas e mistas. Nas modalidades restritivas (banda elástica ajustável, gastroplastias de primeira geração), a câmara gástrica é acentuadamente estreitada e diminuída, criando-se obstáculo mecânico para a ingestão de grandes volumes de alimentos. Nas modalidades disabsortivas, há interferência fundamentalmente na digestão e absorção dos alimentos, permitindo, em contrapartida, uma ingesta mais generosa de alimentos. Empregam-se com freqüência, atualmente, duas operações deste tipo: a derivação bílio-pancreática tipo Scopinaro e a transposição duodenal ("duodenal switch"), que na realidade é bastante parecida com a primeira. Finalmente, resta a hipótese de se combinar elementos das duas técnicas (procedimentos mistos). As cirurgias mistas (restritivas e disabsortivas) têm como princípio a redução da capacidade gástrica associada a uma derivação

gastroentérica. Algumas cirurgias propõem a manutenção de um pequeno reservatório gástrico com o intuito de ampliar o componente disabsortivo. Um procedimento típico é a derivação gástrica em Y de Roux. Nessa técnica, a cárdia é separado do restante do estômago e a anastomosado a um segmento do jejuno proximal. Um pequeno reservatório gástrico de aproximadamente 10 mL de volume é criado. Esse método serve para restringir a ingestão. A gastroplastia com derivação intestinal, que é a variante bariátrica mais utilizada no Brasil e na América do Norte, preenche esses requisitos (cirurgia tipo Capella ou tipo Fobi)⁷².

No Brasil, desde 1993, a técnica mais utilizada é a derivação gastrojejunal em Y de Roux com anel de silicone, por sua baixa morbimortalidade e sua boa eficácia⁷³. Está associada à saciedade precoce e à aversão a doces pelo desenvolvimento da síndrome de Dumping, com perda de peso significativamente maior que em outras gastroplastias.

A partir de 1999, o Ministério da Saúde, após consultas à Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica, reconheceu a necessidade do tratamento cirúrgico dos obesos mórbidos e incluiu a gastroplastia entre os procedimentos cobertos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Estabeleceu os seguintes critérios para sua indicação⁷⁴:

- 1) Portadores de obesidade de grandes proporções de duração superior a dois anos, com IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$ e resistente aos tratamentos conservadores (dietas, medicamentos, exercícios, psicoterapia).

- 2) Obesos com $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$, portadores de doenças associadas (diabetes, hipertensão arterial, apnéia do sono, artropatias, hérnia de disco) e que tenham sua situação clínica agravada pela obesidade.

Por outro lado, vale lembrar que a derivação jejuno-ileal para controle da obesidade foi, durante muito tempo, associada com proliferação bacteriana intestinal, translocação e endotoxemia, acarretando esteatose, cirrose e insuficiência hepática no passado⁶¹. O uso de antibióticos reduziu a esteatose e o risco de insuficiência hepática nesses pacientes⁶². Contudo, essas técnicas cirúrgicas foram abandonadas há mais de 20 anos, e as modalidades hoje utilizadas, principalmente as gastroplastias redutoras, podem não se associar com imunodepressão, crescimento bacteriano anormal ou endotoxemia⁶³. Além disso, torna-se às vezes difícil separar os efeitos da cirurgia da perda rápida e do comprometimento nutricional.

1.3 FATORES PREDISPONENTES E FISIOPATOGENESE

Vários fatores predisponentes têm sido relacionados com a DHGNA, entre eles, a obesidade, diabetes mellitus, dislipidemias, “bypass” jejuno-ileal, desnutrição calórico-protéica, nutrição parenteral prolongada ou uso de drogas. A obesidade tem sido descrita como fator de risco independente para o desenvolvimento de ENA²⁷.

Atualmente, embora se conheçam os fatores predisponentes, e se saiba que a esteatose pode evoluir para cronicidade, a verdadeira relação

causal entre esteatose/ENA, fibrogênese e doença crônica do fígado, assim como sua patogênese, ainda não está totalmente esclarecida.

Algumas hipóteses vêm sendo consideradas para explicar a fisiopatogênese da DHGNA e sua evolução para ENA, destacando-se a teoria dos dois “hits” que apontam a resistência insulínica como condição inicial (“first hit”) para o acúmulo de ácidos graxos no hepatócito, e o segundo estímulo para o desenvolvimento de inflamação e fibrose, o estresse oxidativo (“second hit”)^{28,29}. A função da resistência insulínica na patogênese da esteatohepatite está bem documentada, em pacientes com sobrepeso ou magros. Angelico et al. confirmaram a correlação entre a resistência insulínica (homeostasis model assessment “*HOMA*”) e o grau de esteatose (ultra-sonografia). A média da resistência insulínica avaliada pelo *HOMA* aumenta de grupo sem esteatose ($3,31 \pm 2,0$) para esteatose leve/moderada ($4,01 \pm 2,13$) e esteatose grave ($5,10 \pm 3,6$; $P,0,05$)³⁰. Além disso, a esteatose grave e a resistência insulínica estiveram associadas aos parâmetros clínicos e laboratoriais da síndrome metabólica classificados de acordo com ATP III³¹.

Assim, a resistência insulínica promove a hiperinsulinemia (“first hit”), favorecendo a lipogênese, e inibe a lipólise, inclusive hepática, aumentando excessivamente o aporte de ácidos graxos ao fígado. O excesso de ácidos graxos no hepatócito é direcionado para a mitocôndria e oxidado por enzimas cujos genes são induzidos pelo PPAR α (que por sua vez é estimulado pelos ácidos graxos)^{29, 32, 33}. A indução dessas enzimas pelo PPAR α e a insulino-resistência, além dos níveis elevados de TNF α no

fígado (proveniente das células de Kupffer e do tecido adiposo), aumentam a geração de espécies reativas de oxigênio. Além disso, há estudos demonstrando a natureza fibrogênica da hiperinsulinemia e hiperglicemia³⁴. Desta forma, a esteatose hepática é resultante de uma combinação de fatores: aberrações na lipólise pós-prandial relacionada à insulina com aumento de ácidos graxos livres, excesso de carboidratos na dieta resultando em uma nova síntese de ácidos graxos hepática, falha na β -oxidação mitocondrial e depleção de adenosina trifosfato, produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral (TNF- α), além de um complexo mecanismo deficiente de transporte de triglicérides³⁵⁻³⁷.

O estresse oxidativo ("second hit"), por sua vez, gerado neste contexto, seria importante na evolução de esteatose para esteatohepatite e fibrose^{38,39, 40, 41}. Durante o metabolismo normal, o oxigênio é reduzido à água e, nesse processo, os produtos intermediários são o radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxil ($OH^{\cdot}$), que conjuntamente são denominados espécies reativas de oxigênio (*EROS*). Esses compostos têm meia-vida ultracurta, pois a presença de um elétron não-pareado os faz reagir com moléculas de DNA, proteínas e lipídios. O estresse oxidativo se estabelece quando as defesas intracelulares antioxidantes são insuficientes para detoxificar os *EROS* ou, também, quando há produção excessiva de *EROS*. Dentro desse contexto, o excessivo aporte de ácidos graxos ao fígado pode promover esgotamento da oxidação mitocondrial e aumento na produção de *EROS*, bem como ativação de outras vias de oxidação lipídica (via peroxissomal e microssomal) que

geram, por sua vez, mais *EROS*, aumentando o estresse oxidativo hepático. Esse aumento pode causar peroxidação lipídica, cujos produtos intermediários são importantes agentes pró-inflamatórios e parecem ativar as células de ITO, favorecendo a fibrogênese (“second hit”)^{42,43}.

Um outro estímulo importante, além do estresse oxidativo, na progressão para inflamação e fibrose na DHGNA, seria a endotoxemia crônica presente principalmente na obesidade. A obesidade e a síndrome metabólica são condições inflamatórias que conduzem a aterosclerose e um processo inflamatório crônico^{44, 45}. A elevação de proteínas de fase aguda e de citocinas pró-inflamatórias está demonstrada em obesos livres de traumas, infecções, artropatias crônicas, moléstias auto-imunes e também derivação jejuno-ileal⁴⁶⁻⁴⁸. Estudos recentes relacionam a adiposidade visceral nas manifestações deletérias, a “lipotoxicidade” da síndrome metabólica. O tecido adiposo não é mais considerado um tecido inerte para reserva de energia ou de excesso de ácidos graxos livres; é altamente ativo como um órgão endócrino e originando numerosos produtos secretórios ativos, coletivamente chamados de adipocinas ou adipocininas. Esses produtos agem variavelmente de modo endócrino, autócrino e parácrino e incluem citocinas inflamatórias e moléculas do sistema imune (TNF α , interleucina-6, fator de crescimento transformador-beta, proteínas do complemento alternativo); proteínas que afetam o tônus vascular, fibrinólise, e hemostasia vascular (angiotensina, outras proteínas do sistema renina angiotensina, e fator inibidor do ativador do plasminogênio); hormônios que afetam a homeostasia e regulação de energia (adiponectina, resistina, e

leptina); metabolismo de lipídios e de lipoproteínas (ácidos graxos livres, lipase lipoprotéica, proteínas do transporte de ácidos graxos, proteína de transferência do éster de colesterol, apolipoproteína E, proteína ligadora de retinol); e fatores endócrinos e reprodutivos (corticosteróides e esteróides sexuais)^{49- 51, 82, 83}.

Em virtude do escasso conhecimento acerca da evolução da DHGNA em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, principalmente no que diz respeito à fibrose hepática, foi intuito deste estudo analisar os efeitos da cirurgia de Fobi-Capella no fígado de pacientes portadores de DHGNA após dois anos de cirurgia.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

- 1) Avaliar os efeitos da cirurgia gastrorredutora com derivação intestinal em Y de Roux (cirurgia de Fobi-Capella) na doença hepática gordurosa não alcoólica após 24 meses.

2.2 ESPECÍFICOS

- 2) Avaliar os efeitos cirurgia gastrorredutora com derivação intestinal em Y de Roux (cirurgia de Fobi-Capella) sobre os aspectos metabólicos e histológicos da doença hepática gordurosa não alcoólica após 24 meses.
- 3) Correlacionar achados bioquímicos com os anatomopatológicos da doença hepática gordurosa não alcoólica após 24 meses da cirurgia de Fobi-Capella.

3. MÉTODOS

3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia e CAPPesq do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.2 CASUÍSTICA

No período compreendido entre setembro de 2001 até agosto 2003, 40 pacientes portadores de obesidade Grau III que tinham indicação para cirurgia bariátrica e eram portadores de DHGNA verificada por ultrassonografia foram incluídos no estudo. Destes, 18 pacientes concordaram em realizar biópsia hepática após 24 meses e foram acompanhados até agosto de 2005. Esses pacientes eram provenientes dos ambulatórios da Equipe Multidisciplinar de Obesidade Grave, pertencente aos Departamentos de Gastroenterologia e Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes seguiram os critérios de inclusão para cirurgia bariátrica propostos pelo Ministério da Saúde em 1999⁷⁴ e os critérios de inclusão e exclusão específicos para o estudo, descritos abaixo:

3.2.1 Critérios de Inclusão

- 1) Portadores de obesidade Grau III com duração superior a 24 meses (IMC > 40 kg/m²) e resistentes aos tratamentos conservadores (dietas, medicamentos, exercícios, psicoterapia).
- 2) Portadores de obesidade Grau II (IMC > 35 kg/m²) com doenças associadas (diabetes, hipertensão arterial, apnéia do sono, artropatias, hérnia de disco) e que tenham sua situação clínica agravada pela obesidade.
- 3) Presença de DHGNA verificada por ultra-sonografia
- 4) Idade de 15-65 anos, ambos os sexos.
- 5) Consentimento por escrito pelo paciente após esclarecimento verbal informado.

3.2.2 Critérios de exclusão

- 1) Ingesta de álcool > 140g/semana para homens e > 70g/semana para mulheres, toxicodependência, esquistossomose, hepatite B ou C e outras hepatopatias crônicas.
- 2) Dosagens alteradas de cobre, ceruloplasmina, alfa1-antitripsina e auto-anticorpos.
- 3) Uso de medicamentos hepatotóxicos como tetraciclina, corticosteróides, amiodarona, anticoncepcional, tamoxifeno, alfametilidopa em um período maior que 6 meses.

- 4) Sepses, choque, tromboembolismos, carcinomatose ou quadro terminal.
- 5) Isquemia aguda coronariana, cerebral ou periférica, insuficiência respiratória, pancreatite aguda.
- 6) Intoxicação exógena por agentes oxidantes.
- 7) Gravidez e lactação.
- 8) Tempo de protrombina < 70% ou plaquetas < 50 000/mm³.
- 9) Recusa em colaborar com a pesquisa.

3.2.3 SEGUIMENTO

Os pacientes foram seguidos por um tempo médio de 24 meses; e 18 pacientes com alterações histológicas no exame inicial realizaram biopsia hepática ao final de 24 meses de pós-operatório de cirurgia gastrorredutora (operação de Fobi-Capella).

3.3 MÉTODOS

3.3.1 DESENHO EXPERIMENTAL

O estudo se desenvolveu em três fases:

Fase I - Pré-operatório - O paciente foi submetido a um questionário clínico, provas bioquímicas e ultra-sonografia de fígado, com ênfase na correta caracterização dos critérios de inclusão e exclusão.

Fase II - Intraoperatório - Os pacientes portadores de DHGNA à ultra-sonografia foram submetidos à biopsia hepática no decurso da intervenção bariátrica conforme padronização técnica.

Fase III - Seguimento pós-operatório – Repetiram-se questionário, provas bioquímicas e biopsia hepática guiada por ultra-sonografia após 24 meses de pós-operatório, nos pacientes portadores de DHGNA diagnosticada por biopsia hepática.

3.3.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os dados demográficos e as medidas antropométricas como sexo, altura, peso foram obtidos durante consultas pré-operatórias. O índice de Massa Corpórea foi calculado pela fórmula de Quetlet ($IMC = \text{peso em kg} / (\text{altura em m})^2$). Os pacientes foram classificados quanto à obesidade em Grau II e Grau III, segundo a OMS⁵⁴ (Tabela 1).

A presença de comorbidades foi avaliada pela equipe multidisciplinar do ambulatório de Obesidade Grave do HC-FMUSP. A hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, hiperrigliceridemia e síndrome metabólica foram definidas de acordo com o ATP III (*Adult Treatment Panel III*³¹). Para avaliação de resistência insulínica foi usado o HOMA (*Homeostasis Model Assessment*).

3.3.3 PROVAS BIOQUÍMICAS

Os seguintes exames foram realizados no pré-operatório: hemograma completo com plaquetas, lipidograma plasmático, coagulograma, proteínas totais e frações, aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gama-glutamil transpeptidase (GGT), bilirrubina total e frações, glicemia, insulinemia e parasitológico de fezes (ovos de *Schistosoma*); marcadores para hepatite B e C, auto-anticorpos hepáticos, cobre e ceruloplasmina sérica, perfil de ferro.

Após 24 meses de cirurgia de Capella foram repetidos os seguintes exames: hemograma completo com plaquetas, lipidograma plasmático, coagulograma, proteínas totais e frações, aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gama-glutamil transpeptidase (GGT), bilirrubina total e frações, glicemia, insulinemia.

3.3.4 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

Uma biopsia hepática triangular (em cunha) com cerca de 2 cm foi colhida durante a cirurgia na borda livre do lobo direito do fígado junto ao ligamento redondo, seguida de pontos hemostáticos com mononylon 3-0 dotado de agulha atraumática. A segunda biopsia foi percutânea guiada por ultra-sonografia, utilizando-se agulha de Tru-cut. Fragmentos de tecido hepático foram fixados em formol salino a 4% e submetidos a colorações hematoxilina-eosina (HE), Tricrômico de Masson, Perls para pigmentos e impregnação com Sais de prata (Reticulina), segundo o método adotado na divisão de Anatomia Patológica do HC-FMUSP. Um único observador, um hepatopatologista experiente, procedeu à avaliação do material, sem identificação dos dados clínico-laboratoriais correspondentes.

3.3.4.1 CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL HISTOPATOLÓGICO HEPÁTICO

A avaliação histopatológica baseou-se na classificação padronizada por meio da revisão pelo *Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network*⁶⁶, que designou e validou as características histológicas e um sistema de escore de atividade para DHGNA para estudos clínicos.

3.3.4.2 VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS

As variáveis histopatológicas foram descritas e subdivididas em alterações hepatocelulares, fibrose, infiltrado inflamatório e pigmentos (Tabela 2). As alterações hepatocelulares procuradas sistematicamente foram: esteatose, balonização hepatocelular e hialino de Mallory. Outras alterações hepatocelulares eventualmente encontradas também foram descritas. O infiltrado inflamatório foi discriminado em linfomonocitário ou misto. A siderose foi pesquisada sistematicamente no material obtido pela biopsia.

Tabela 2 – Definição e escores de acordo com *NASH Clinical Research Network Scoring System*⁶⁶

DEFINIÇÃO		SCORE
ESTEATOSE		
GRAU	<5%	0
	5%-33%	1
	>33%-66%	2
	>66%	3
FIBROSE		
ESTADIO	Ausente	0
	Perissinusoidal ou periportal	1
	Leve, zona 3, perissinusoidal	1A
	Moderada, zona 3, perissinusoidal	1B
	Portal/periportal	1C
	Perissinusoidal e portal/periportal	2
	Pontes de fibrose	3
	Cirrose	4
INFLAMAÇÃO		
INFLAMAÇÃO LOBULAR	Sem foco	0
	<2 focos por campo de 200X	1
	2-4 focos por campo de 200X	2
	>4 focos por campo de 200X	3
INFLAMAÇÃO PORTAL	Ausente a mínima	0
	Freqüente	1
LESÃO HEPATOCELULAR		
BALONIZAÇÃO	Ausente	0
	Poucas células com balonização	1
	Muitas células / balonização proeminente	2
OUTROS ACHADOS		
CORPÚSCULOS HIALINOS DE MALLORY	Ausente a mínima	0
	Freqüente	1
GLICOGENAÇÃO	Ausente a mínima	0
	Freqüente	1

3.3.4.3 GRADAÇÃO DAS VARIÁVEIS E DO ESTADIAMENTO HISTOPATOLÓGICO

As variáveis histopatológicas para atividade foram graduadas de acordo com o escore da atividade da DHGNA – *NAFLD Activity Score (NAS)* recentemente definida pelo *Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network*⁶⁶ (Tabela 3), que incluem apenas características da lesão ativa e que reverte em curto espaço de tempo. O escore é definido pela soma dos graus de esteatose (0 a 3), inflamação lobular (0 a 3), e balonização (0 a 2). Os valores variam de 0 a 8. Os valores NAS ≥ 5 correlacionam-se com o diagnóstico de ENA e o escore menor 3 diagnóstico de não ENA, e os valores de 3 e 4 podem ser alocados nas categorias de ausências, presença ou provável ENA. A fibrose, que é menos reversível e resultante da atividade da doença, não está inclusa no escore. A separação da fibrose das outras variáveis histológicas facilita a compreensão quanto ao estadiamento (“grau de fibrose”) e o que indica a atividade necro-inflamatória (“escore”) na esteatohepatite não alcoólica.

Para a esteatose macro e microvesicular, tendo em vista a porcentagem de hepatócitos infiltrados, a intensidade considerada foi: Grau 0, $<5\%$; Grau I, $>5\%$ a 33% ; Grau II, $>33\%$ e 66% e Grau III $>66\%$.

No estadiamento das alterações estruturais, atribuiu-se o Grau 4 para casos com septos de fibrose determinando nódulos ou quando já havia cirrose estabelecida. Os graus foram atribuídos integrando-se densidade celular e tecidual das variáveis, considerando-se que a distribuição na amostra é freqüentemente heterogênea. Assim, a gradação resultou tanto da freqüência com que a variável se apresenta, como também da dimensão de sua expressão.

Tabela 3 – DHGNA: Gradação das variáveis e do estadiamento histopatológico (NAS)

ESTEATOSE	
0	<5%
1	5%-33%
2	>33%-66%
3	>66%
FIBROSE	
0	Ausente
1	Perissinusoidal ou periportal
1A	Leve, zona 3, perissinusoidal
1B	Moderada, zona 3, perissinusoidal
1C	Portal/periportal
2	Perissinusoidal e portal/periportal
3	Pontes de fibrose
4	Cirrose
INFILTRADO LOBULAR	
0	Sem foco
1	<2 focos por campo de 200X
2	2-4 focos por campo de 200X
3	>4 focos por campo de 200X
BALONIZAÇÃO	
0	Ausente
1	Poucas células com balonização
2	Muitas células / balonização proeminente

O escore da atividade da DHGNA (NAS) proposto pelo *Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network*⁶⁶. Os valores NAS ≥ 5 correlacionam-se com o diagnóstico de ENA e o escore menor 3 diagnosticados não ENA, e os valores de 3 e 4 podem ser alocados nas categorias de ausências, presença ou provável ENA.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram representadas por média, desvio padrão (dp), valores mínimo e máximo e as qualitativas ou semiquantitativas por frequência absoluta (n) e relativa (%).

Foi utilizado o teste t pareado para comparar as avaliações pré e pós das variáveis quantitativas.

A presença de concordância entre as duas avaliações quanto às variáveis qualitativas foi avaliada pelo Teste de McNemar.

Na análise das variáveis histológicas pré e pós foi utilizada a Prova de Wilcoxon para amostras relacionadas⁶⁷.

Adotou-se o nível de significância de 0,05 ($\alpha = 5\%$) e níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significantes e representados por *.

5. RESULTADOS

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E BIOQUÍMICOS

Neste estudo, o sexo feminino foi predominante (M:F 1:17) e a idade média dos pacientes foi de 47 ± 7 anos. O IMC inicial dos pacientes foi de $51,7 \pm 7 \text{ kg/m}^2$. Após 72,56% do excesso do índice de massa corpórea perdida (%EIMCP)⁷⁵ em 24 meses de seguimento pós-operatório, o IMC foi reduzido para $32,43 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ (Tabela 4) (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Índice de massa corpórea no pré e pós-operatório e a porcentagem do excesso de índice de massa corpórea perdida (%EIMCP) nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica*

*valores médios e desvio padrão (DP)

O perfil lipídico foi obtido em todos os pacientes. Níveis elevados de colesterol e triglicérides foram observados em 61% dos pacientes no pré-operatório. Após a cirurgia, houve diminuição dos valores de colesterol total ($p = 0,002$), LDL ($p = 0,001$) e triglicérides ($p < 0,001$). Houve um aumento nos níveis de HDL após a cirurgia na maioria dos pacientes ($p < 0,001$) (Tabelas 4) (Quadro 1 em anexos) (Gráfico 2). Assim, 61,1% dos pacientes apresentavam dislipidemia no pré-operatório e após a cirurgia essa proporção foi reduzida para 17%, uma redução estatisticamente significativa ($p = 0,008$).

O diagnóstico de diabetes mellitus no pré-operatório foi de 44% dos pacientes, com melhora em 37,5% destes no pós-operatório, porém a diminuição da frequência não foi significativa ($p = 0,375$) (Gráfico 2). Os valores de glicemia e a resistência a insulina (*HOMA*) observadas no pré-operatório foram respectivamente de $128 \pm 56,46$ mg/dL e $7,96 \pm 7,16$. Após 24 meses houve melhora do perfil glicêmico detectado pelos níveis menores de resistência insulínica ($HOMA = 1,27 \pm 0,51$) ($p = 0,001$) (Gráficos 2 e 3) (Tabela 4) (Quadro 1 em anexos).

A hipertensão arterial sistêmica no pré-operatório foi de 72% dos pacientes, contudo, apenas 46% destes mantiveram-se hipertensos necessitando de medicações regulares após 24 meses de cirurgia. Esta diminuição foi estatisticamente significativa ($p = 0,016$).

Gráfico 2 – Comorbidades associadas à obesidade no pré e pós-operatório dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica

Gráfico 3 – Resistência à insulina avaliada pelo *HOMA* no pré e pós-operatório dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica*

*valores médios e DP

A obesidade isolada ocorreu apenas em 11% dos pacientes, sendo que a maioria apresentava duas doenças associadas (39%) (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Diagrama do número de fatores associados à obesidade no pré e pós-operatório dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica

Tabela 4 – Características clínicas, bioquímicas e metabólicas no pré e pós-operatório dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica

PARÂMETRO	PRÉ (média ± SD)	PÓS (média ± SD)	P
IMC (kg/m ²)	51,7 ± 7	32,43 ± 6	< 0,001*
%EIMCP		72,56 ± 18,98	
HOMA	7,96 ± 7,16	1,27 ± 0,51	0,001*
ALT M – 10-44 U/l F – 10-36 U/l	28,22 ± 21,13	21,83 ± 14,54	0,281
AST M – 10-34 U/l F – 10-30 U/l	25,38 ± 14,72	25,16 ± 19,96	0,964
GGT M – 11-50 U/l F – 7-32 U/l	42,05 ± 26,10	20,11 ± 11,17	0,001
FA M – 45-122 U/l F – 32-104 U/l	86,94 ± 24,09	83,66 ± 17,63	0,420
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	208,16 ± 47,13	179,22 ± 7,04	0,002*
LDL (mg/dL)	130,44 ± 38,84	98,44 ± 27,45	0,001*
TRIGLICÉRIDES (mg/dL)	156 ± 69,53	92,16 ± 30,10	< 0,001*
HDL (mg/dL)	43,55 ± 8,11	61,5 ± 8,89	< 0,001*
GLICOSE (mg/dL)	128 ± 56,46	83,22 ± 11,7	0,001*

(*) p < 0,05

As anormalidades das enzimas hepáticas observadas no pré-operatório foram principalmente relacionadas à gama-glutamil transpeptidase (GGT), em 44% dos pacientes. A normalização desses valores ocorreu na maioria dos pacientes no pós-operatório ($p = 0,001$). As alanino aminotransferase (AST) e a aspartato aminotransferase (ALT) apresentavam valores normais em 88% e 89%, respectivamente, no pré-operatório. Apenas um paciente apresentava níveis alterados das enzimas hepáticas (ALT e AST) no pré-operatório ($p = 0,281$, $p = 0,964$, respectivamente) (Gráfico 5) (Quadro 2 em anexos). Não houve diferença dos níveis de aminotransferases no pós-operatório em relação ao pré-operatório.

Gráfico 5 – Enzimas hepáticas no pré e pós-operatório dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica*

*valores médios e DP

5.2 HISTOPATOLOGIA

DHGNA foi constatada no exame histológico inicial em 100% dos 18 pacientes. Segundo a classificação do *NAS*, a biopsia inicial mostrou 12 (67%) pacientes com esteatohepatite (ENA) (10 pacientes com escore igual ou maior a 5 e dois pacientes com escore 4 com algum grau de fibrose), 6 (33%) com esteatose isolada, e 1 (5,5%) apresentava cirrose. Após cerca de 24 meses, observou-se desaparecimento da esteatose em 16 (89%) e manutenção da esteatose em Grau I em 2 (11%) ($p < 0,001$). Nenhum paciente apresentou acentuação da esteatose na segunda biopsia (Gráfico 6) (Figuras 1 a 3).

Em relação à fibrose, observada inicialmente em 10 (55%) dos pacientes, somente 4 (22,22%) dos pacientes mantiveram algum grau de fibrose ($p = 0,020$). Em quatro pacientes com Grau 1A e dois pacientes com Grau 1B, a segunda biopsia mostrou ausência da fibrose. Dois pacientes com Grau 3 apresentaram melhora para Grau 1A e Grau 0. Apenas um paciente com Grau 0 na biopsia inicial apresentou uma discreta fibrose perissinusoidal na segunda biopsia (Grau 1A) (Figuras 1 a 3). Na série houve apenas um caso de cirrose, que não demonstrou modificação do padrão histológico quanto à fibrose na segunda biopsia (Gráfico 3) (Quadro 3 em anexos).

Figura 1 – Caso 8. Biópsias hepáticas demonstrando a regressão da esteatose e da fibrose. A e B – biópsia intra-operatória, com esteatose grau II e fibrose perisinusoidal. C e D – biópsia do pós-operatório, onde se observa o desaparecimento da esteatose e a fibrose (A e C: H&E; B e D: tricrômico de Masson).

Figura 2 – Caso 9. A – esteatose grau III e formação de pontes de fibrose na biópsia intra-operatória. B – observa-se apenas mínima esteatose e fibrose perissinusoidal no pós-operatório (Tricrômico de Masson)

Figura 3 – Caso 10. Biópsias hepáticas demonstrando a regressão da esteatose e da fibrose. A – esteatose grau II e a formação de pontes de fibrose no intra-operatório; B – balonização na biópsia intra-operatória. C e D, biópsia pós-operatória sem esteatose, fibrose ou balonização (A e C: Tricrômico de Masson; B e D: H&E)

Gráfico 6 – Esteatose hepática no pré e pós-operatório dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica

Gráfico 7 – Fibrose no pré e pós-operatório dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica

5.2.1 INFLAMAÇÃO E BALONIZAÇÃO

No que se refere ao infiltrado inflamatório, 14 (78%) pacientes mantiveram discreto infiltrado lobular (Grau 1) não relacionado à degeneração gordurosa. O infiltrado lobular Grau 3 presente em quatro pacientes na primeira biopsia regrediu para Graus 2, 1 e 0 em um, dois e um paciente, respectivamente. Em sete pacientes com Grau 2 ocorreu diminuição para infiltrado lobular Grau 1 ($p = 0,001$). Não se observou aumento do infiltrado lobular nos pacientes estudados (Gráfico 8) (Quadro 3 em anexos).

A balonização hepatocelular desapareceu em 9 (50%) pacientes e manteve-se discreta (Grau 1) em 9 (50%). A balonização intensa (Grau 2) esteve presente em 13 pacientes na primeira biopsia, com regressão para Grau 1 em 6 pacientes e o restante para Grau 0. Não foi observado piora da balonização após a melhora dos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes ($p < 0,001$) (Gráfico 9) (Figura 3).

Gráfico 8 – Infiltrado lobular no pré e pós-operatório dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica

Gráfico 9 – Balonização no pré e pós-operatório dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica

Assim, de acordo com a classificação da atividade da NAS (NAFLD Activity Score-2005), na biópsia inicial dos 18 pacientes estudados, dez pacientes, com escore igual ou maior que 5, apresentavam esteatohepatite. Seis pacientes foram classificados com escore 4; destes, dois pacientes apresentavam fibrose (Grau 1A). Em um paciente com escore 3 não se observou fibrose. Na segunda biópsia, a maioria desses pacientes apresentou escore 1 ou 2. Não foi observada piora dos escores no seguimento dos pacientes biopsiados ($p < 0,001$) (Gráfico10) (Quadro 3 em anexos).

Gráfico 10 – Atividade da doença gordurosa hepática de acordo com a classificação NAS⁶⁶ pré e pós-operatório dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica

6. DISCUSSÃO

A terapêutica atual da *DHGA* baseia-se no tratamento das comorbidades associadas (obesidade, diabetes mellitus e hipertrigliceridemia), tendo em vista que ainda não existe uma intervenção específica comprovadamente eficaz para essa doença. Neste estudo prospectivo foram avaliados 18 pacientes portadores de obesidade Grau III e *DHGA*, sendo 67% dos pacientes com ENA. Os pacientes foram sistematicamente submetidos à biopsia após um período de 24 meses. Observou-se melhora importante dos parâmetros clínicos, bioquímicos e histológicos nesses pacientes após perda sustentada de mais de 72,56% do %EIMCP, demonstrados pela melhora da histologia hepática (inflamação, fibrose e esteatose), melhora da resistência insulínica, redução dos valores séricos de colesterol, melhor controle da hipertensão e uma tendência a um melhor controle do diabetes.

A obesidade e a síndrome metabólica são causas conhecidas de *DHGA*, com espectro variado desde esteatose isolada até cirrose, ainda mais relevantes na obesidade Grau III, onde a prevalência dessa condição é elevada¹⁴⁻¹⁹. Alguns autores têm relatado melhora da síndrome metabólica e da esteatose após cirurgia bariátrica, embora a inflamação possa aumentar com a perda de peso excessiva e rápida^{23, 64, 65}.

Recentes estudos consideram o tecido adiposo um órgão endócrino e fonte de várias citocinas pró-inflamatórias^{49-51, 82, 83}. A redução dos níveis séricos de glicose, insulina e leptina, conseqüente da redução global do tecido adiposo, deve contribuir para a diminuição da infiltração gordurosa e inflamação hepática. Além disso, a melhora da sensibilidade hepática à insulina e a diminuição da influência fibrogênica da leptina também contribuem para reversão da fibrose e alguns casos de cirrose. A porcentagem de excesso de peso perdida de 72,56% nesses pacientes deve ter contribuído para melhora da histologia hepática.

A caracterização de fatores não invasivos preditores de fibrose e gravidade na DHGNA é ainda escassa, principalmente em pacientes obesos. Dixon et al. avaliaram uma coorte de pacientes e identificaram três fatores preditivos de gravidade: *HOMA*, hipertensão arterial e os valores de AST acima da normalidade¹⁸. Papadia et al. estudaram retrospectivamente 1000 pacientes submetidos à biopsia hepática no intra-operatório e correlacionaram a DHGNA com dados clínicos e laboratoriais. O estudo avaliou apenas pacientes com histologia exibindo esteatose >70% e pontes de fibrose. Nesse estudo, os pacientes com AST ou ALT duas vezes o limite superior da normalidade tiveram valores preditivos positivos para esteatose de 77% e pontes de fibrose de 21%, enquanto valores preditivos negativos de 99% e 93%, respectivamente. Nessa análise não foram analisadas nas biopsias dos pacientes todas as variáveis histológicas compatíveis com ENA, como balonização e infiltrado inflamatório, podendo haver uma subestimativa da prevalência de lesão hepática e uma falha na

caracterização dessa população tanto clínica como laboratorial⁷⁹. Em nosso estudo, a maioria dos pacientes apresentava aminotransferases (ALT e AST) dentro dos padrões da normalidade e cerca de 44% com alterações nos níveis de GGT. Neste grupo de pacientes as aminotransferases e da GGT não apresentavam correlação quanto a atividade da ENA e/ou presença de esteatose. Mofrad et al. também demonstraram discordância entre a histologia hepática e os níveis de ALT em pacientes obesos com DHGNA. A histologia hepática de 51 pacientes com DHGNA com ALT normal foi comparada a de 50 pacientes com histologia hepática e ALT elevada. O estudo mostrou um espectro histológico completo de DHGNA com ALT normal e que não difere dos pacientes com ALT aumentado⁸⁰.

Estudos iniciais em pacientes submetidos a cirurgias bariátricas, principalmente as disabsortivas (*bypass jejunoileal*), observaram uma acentuação do processo inflamatório hepático e, em alguns casos, os pacientes desenvolveram insuficiência hepática^{61,76,77}. Destarte, existem controvérsias se a cirurgia bariátrica pode exercer algum efeito deletério a longo prazo em pacientes portadores de DHGNA. Luyckx et al. avaliaram 528 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (*bypass*) e biopsia hepática no intra-operatório e, 69 pacientes realizaram nova biopsia após um período de 27 ± 15 meses. Os parâmetros clínicos e laboratoriais foram correlacionados com os achados histológicos. A histologia obtida antes do tratamento bariátrico observou 74% de esteatose, sendo 41% grau leve, 32% grau moderado e 27% grau intenso. A prevalência da esteatose foi significativamente maior em homens, em pacientes com intolerância à glicose ou diabéticos e

hipertriglicidemia. A gravidade da esteatose foi associada a grau de obesidade. Nos 69 pacientes biopsiados após acentuada perda de peso (32 ± 19 kg), observou-se que 45% das biopsias eram normais (vs 13%, $p < 0,001$). A gravidade da esteatose foi significativamente reduzida (leve: 62%; moderada: 23%; intenso: 15%). Entretanto, houve um aumento significativo da incidência de infiltrado lobular em 26% das biopsias (vs 14%, $p < 0,05$)²³ e cinco pacientes com fibrose e três com cirrose não apresentaram seguimento. Esse estudo concluiu que a rápida mobilização de estoques intra e extra-hepáticos induzida pela drástica perda ponderal pós-operatória pode ser tóxica para o fígado, promovendo uma hepatite lobular em alguns pacientes²³. Um achado relatado por Andersen et al., estudando 41 obesos que apresentaram perda de peso de 34 kg, através de uma dieta por um período de 261 dias, sugeriu que a perda acentuada e rápida de peso pode promover a inflamação e a fibrose⁶⁴. Contudo, Kral et al., acompanharam 689 pacientes ($\text{IMC } 47 \pm 9 \text{ kg/m}^2$) que realizaram cirurgia disabsortiva, dentre os quais, 104 pacientes foram reoperados e submetidos a novas biopsias hepáticas (após um período de 41 ± 25 meses e perda de 38 ± 18 kg). O estudo demonstrou que a fibrose intensa (graduada de 3 a 5) melhorou em 28 pacientes, e 11 pacientes cirróticos observou-se diminuição da fibrose de 5 para 3; constatou-se porém fibrose leve (Grau 1-2) em 42 pacientes que não a tinham previamente. Houve ainda redução da inflamação, corpúsculos de Mallory e a glicogenação. A inflamação considerada leve melhorou em 18 pacientes e 10 pacientes desenvolveram inflamação leve. Assim, não foram observados efeitos adversos desse

procedimento, demonstrando melhora da fibrose e da cirrose com a perda de peso⁶⁵. Recentemente, Mottin et al.⁸⁴ demonstraram por biopsia percutânea obtida após um ano da cirurgia bariátrica cura (sem esteatose) em 54,4% dos pacientes e melhora desse padrão histológico em 27,8%. Nesse estudo, os pacientes com maior porcentagem de perda do excesso de peso obtiveram maior grau de melhora da esteatose. Destarte, após a perda de peso, apenas 17,8% dos pacientes obesos mórbidos operados não mostraram melhora (histologia inalterada), e nenhum deles teve sua condição agravada. Entretanto, o estudo não analisou a fibrose, assim como não avaliou se o procedimento cirúrgico agrava essa condição. Em nosso estudo, a esteatose e a fibrose desapareceram em 89% e 75% dos pacientes, respectivamente, e não houve piora dessas variáveis. Observou-se desaparecimento da balonização hepatocelular em 50% dos pacientes. Entretanto, um leve infiltrado lobular permaneceu em 78%, aparentemente não relacionado à degeneração gordurosa. O achado poderia ser relacionado a limitações da biopsia em cunha intra-operatória, pois a menos que as amostras sejam obtidas logo após a indução anestésica, são suscetíveis à infiltração por leucócitos e a outros efeitos sistêmicos da iniciação da cascata de citocinas inflamatórias resultantes da anestesia e do trauma cirúrgico. Contudo, a biopsia hepática percutânea não tem estas limitações e a manutenção deste leve infiltrado lobular em 78% é intrigante. Alguns estudos têm publicado sobre o seguimento desses pacientes em que a inflamação observada era leve, inalterada ou ocorreu uma diminuição⁸⁵. A possível explicação deste fato é a de que a derivação jejunal possa causar

supercrescimento bacteriano, resultando em lesão da mucosa que promoveria a translocação bacteriana, endotoxemia portal e ativação das células de Kupffer e liberação de citocinas pró-inflamatórias, provocando, assim, uma manutenção do infiltrado lobular.

Outro aspecto relevante que deve ser comentado relaciona-se às biopsias em cunha no intra-operatório e no pós-operatório com agulha de Trucut. A maioria dos patologistas é relutante em relatar graus pequenos de fibrose perissinusoidal nas biopsias em cunha, e é questionável se estes graus leves tenham alguma relevância clínica. Contudo, Kral et al. analisaram fragmentos de biopsia hepática em cunha e Tru-cut separadamente e foi possível observar melhora da fibrose⁶⁵. Padoin et al. estudaram 264 pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica, comparando biopsia em cunha e com agulha de Tru-Cut quanto ao grau de esteatose e fibrose. A avaliação do grau de esteatose quanto aos dois métodos não apresentou significância estatística ($p = 0,132$). O grau de fibrose foi maior nos pacientes submetidos a biopsia em cunha ($p < 0,001$)⁸¹. Entretanto, nesses dois estudos não se avaliou a atividade inflamatória (NAS) do tecido hepático, considerado um importante marcador de lesão reversível a curto prazo para estudos clínicos⁶⁶.

Embora a biopsia hepática seja o padrão para o diagnóstico e o estadiamento da doença hepática, diferentes classificações têm sido utilizadas para a DHGNA e essa heterogeneidade contribui para a discordância dos achados histológicos no seguimento dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Brunt et al. categorizaram dez variáveis

histológicas, semiquantificadas em graus leve, moderado ou intenso, determinando atividade necroinflamatória e alterações arquiteturais⁶. Esses critérios histológicos que haviam sido padronizados foram recentemente reavaliados, por demanda do governo americano, através do *Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network*, que definiu e validou as características histológicas e um sistema de escore de atividade para DHGNA para estudos clínicos⁶⁶. Assim, adotamos esses critérios e observamos, utilizando essa classificação, que 55,6% pacientes apresentavam escores maiores que 5 inicialmente, considerados diagnóstico de esteatohepatite. Na segunda biopsia, a maioria dos pacientes apresentavam escores 1 e 2, os quais não caracterizam diagnóstico de ENA.

Na maioria dos estudos, a segunda biopsia é realizada caso haja indicação de nova cirurgia abdominal para obtenção de uma nova biopsia hepática, cujos períodos do pós-operatório são diferentes, resultantes, às vezes, de efeitos colaterais da própria cirurgia, e de forma não sistemática. Alguns desses estudos prospectivos são de período curto após a perda de peso, não sendo possível avaliar os benefícios da perda do peso e da melhora da síndrome metabólica^{23, 55, 64, 65}. Em nosso estudo os pacientes foram submetidos à segunda biopsia sistematicamente e prospectivamente após um período de 24 meses.

O crescente aumento no diagnóstico da esteatose e ENA em indivíduos relativamente “saudáveis” é uma limitação na realização das biopsias hepáticas. A identificação dos fatores de risco e a sua evolução estão ainda para serem esclarecidas. O conhecimento da evolução natural

desta doença e a melhor intervenção nos pacientes obesos necessitam serem definidos. Shalhub et al. estudaram 242 pacientes obesos mórbidos submetidos à gastroplastia redutora em Y de Roux, obtendo amostras de tecido hepático seletivamente (de acordo com aspecto macroscópico) ou rotineiramente. Em alguns pacientes no intra-operatório observou-se cirrose (7%), estes sem suspeita clínica inicial, promovendo mudança da técnica operatória. As biopsias hepáticas de rotina observaram anormalidades histológicas com maior frequência comparadas às biopsias seletivas. Nesse estudo, o autor recomenda a biopsia hepática de rotina durante a cirurgia bariátrica para determinar a prevalência e a história natural da DHGNA neste grupo de pacientes⁷⁸.

7. CONCLUSÕES

- 1) A cirurgia gastrorredutora com derivação intestinal em Y de Roux (cirurgia de Fobi-Capella) promoveu desaparecimento da esteatose, fibrose e balonização hepatocelular, respectivamente em 89%, 75% e 50% dos pacientes previamente portadores de DHGNA, após 24 meses de pós-operatório. Não houve piora dessas variáveis histológicas no material analisado.
- 2) A cirurgia gastrorredutora com derivação intestinal em Y de Roux (cirurgia de Fobi-Capella) acompanhou-se de manutenção de leve infiltrado lobular misto em 81% dos pacientes portadores de DHGNA, na maior parte das vezes não relacionado à degeneração gordurosa, após 24 meses de pós-operatório.
- 3) A cirurgia gastrorredutora com derivação intestinal em Y de Roux (cirurgia de Fobi-Capella) promoveu significativa perda de peso após 24 meses de pós-operatório, associada à melhora da hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia na maioria dos pacientes.
- 4) A cirurgia gastrorredutora com derivação intestinal em Y de Roux (cirurgia de Fobi-Capella) melhorou a resistência insulínica, glicemia e o perfil lipídico após 24 meses de pós-operatório na maioria dos pacientes analisados.

- 5) Observou-se que os níveis séricos de ALT e AST não se correlacionaram com o diagnóstico e a atividade histológica hepática neste estudo. As alanino aminotransferase (AST) e a aspartato aminotransferase (ALT) apresentavam valores normais em 88% e 89%, respectivamente, no pré-operatório, não havendo diferença de seus níveis após 24 meses de pós-operatório da cirurgia de Fobi-Capella.
- 6) Observou-se normalização dos valores séricos da gama-glutamil transpeptidase (GGT) em todos os pacientes 24 meses após a cirurgia de Fobi-Capella.
- 7) O estudo demonstrou que a perda de peso, o melhor controle da hipertensão, diabetes e a diminuição da resistência insulínica foram acompanhados da melhora da esteatose, da fibrose e da atividade inflamatória hepática medida pelo NAS..
- 8) Não se evidenciaram efeitos deletérios ocasionados pela cirurgia de Fobi-Capella na DHGNA.

8. ANEXOS

Quadro 1 – Perfil lipídico e *HOMA* no pré e pós-operatório dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica

N ^Ω	S [*]	<i>HOMA</i>		COL TOT.		TRIG		HDL		LDL	
		PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	F	12,40	0,89	136	137	89	66	43	68	75	56
2	F	3,91	1,01	215	171	189	74	44	67	133	89
3	F	11,08	1,84	216	195	266	117	37	48	126	124
4	F	14,5	2,05	241	178	123	110	48	66	168	90
5	F	4,81	1,16	325	267	178	148	61	68	229	169
6	F	7,76	0,79	188	203	161	90	33	67	112	118
7	F	3,3	1,20	192	159	82	44	47	61	129	89
8	M	2,64	1,05	166	150	208	59	31	56	93	82
9	F	1,5	1,95	187	180	74	91	50	66	122	96
10	F	8,47	0,64	216	211	113	79	40	47	153	148
11	F	4,26	1,58	290	166	223	108	36	46	159	98
12	F	6,23	0,52	263	209	191	104	48	73	191	115
13	F	5,37	1,57	186	171	215	143	46	60	97	82
14	F	3,23	1,25	148	161	80	89	52	55	80	88
15	F	32,25	2,17	185	153	43	49	36	60	140	83
16	F	2,42	0,81	190	184	110	81	53	79	112	89
17	F	7,52	1,64	202	168	194	131	46	62	117	88
18	F	11,77	0,78	201	163	278	76	33	58	112	68

Ω paciente * sexo

Quadro 2 – Enzimas hepáticas obtidas no pré e pós-operatório da cirurgia bariátrica

N ^Ω	S [*]	AST		ALT		GGT		FA	
		PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	F	21	25	24	23	28	10	91	105
2	F	73	20	107	20	113	21	112	88
3	F	19	23	22	23	32	20	78	80
4	F	18	23	14	21	22	11	72	91
5	F	18	26	29	22	20	17	98	92
6	F	41	101	25	69	50	32	90	73
7	F	28	35	26	36	41	37	78	98
8	M	47	31	47	32	47	42	33	59
9	F	17	14	19	10	17	7	71	75
10	F	20	13	21	12	29	14	53	52
11	F	26	20	26	12	66	15	106	77
12	F	24	17	25	16	39	18	127	99
13	F	16	16	15	14	37	20	84	93
14	F	14	14	13	12	19	9	120	121
15	F	23	21	25	15	89	28	96	84
16	F	20	26	30	36	61	39	114	92
17	F	15	17	15	12	30	17	71	60
18	F	17	11	25	8	17	5	71	67

Ω paciente * sexo

Quadro 3 – Características histológicas de acordo com o Escore NAS no pré e pós-operatório dos paciente submetidos a cirurgia bariátrica

PACIENTES		ESCORE NAS		ESTEATOSE		FIBROSE		INFILTRADO LOBULAR		BALONIZAÇÃO	
N ^Ω	S [€]	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	F	6	2	3	0	0	1A	2 [§]	1 [§]	1	1
2	F	4	2	1	0	0	0	1*	1*	2	1
3	F	6	3	1	1	1A	0	3 [‡]	1	2	1
4	F	5	1	1	0	1B	0	2	1*	2	0
5	F	4	1	1	0	1A	0	1 [§]	1*	2	0
6	F	6	1	2	0	1A	1A	2 [§]	1*	2	0
7	F	6	2	1	0	0	0	3 [‡]	1 [§]	2	1
8	M	7	0	2	0	1A	0	3 ^{‡§}	0	2	0
9	F	6	3	3	1	3	1B	2	1*	1	1
10	F	6	2	2	0	3	0	2	1*	2	1
11	F	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0
12	F	4	1	1	0	0	0	1*	1*	2	0
13	F	4	2	1	0	0	0	1*	1*	2	1
14	F	4	1	1	0	0	0	2 ^{‡§}	1*	1	0
15	F	7	2	3	0	4	4	2 [§]	1*	2	1
16	F	4	0	1	0	1A	0	1*	0	2	0
17	F	3	1	1	0	0	0	1*	1	1	0
18	F	7	3	2	0	1B	0	3	2	2	1

*infiltrado mononuclear; § infiltrado misto; ‡ provável manipulação

Ω paciente € sexo

**PROTOCOLO PARA ATENDIMENTO DE PACIENTES
COM DOENÇA GORDUROSA HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA (NAFLD)**

Nome: _____ RG-HC: _____
Data Nasc: _____ Sexo: () masc. () fem.
Endereço: _____
Telefone: _____
Data: _____

Motivo do encaminhamento:

- () Esteatose hepática por método de imagem (USG, TC, RNM)
- () Alteração de enzimas hepáticas (TGO, TGP, FA, GGT)
- () achado acidental de alt. laboratoriais / imagem (banco de sangue, check-up)
- () achado durante exames por outros motivos, outras patologias de base
- () queixa gastrointestinal
- () achado esteatose em biópsia hepática durante cirurgia abdominal
- () outros: _____

Fatores de risco associados:

- () Obesidade (Obesidade: $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$))
- () DM tipo 2 diagnosticado em _____
- () Hipercolesterolemia ($CT > 200 \text{ mg/dL}$)
- () Hipertrigliceridemia ($TG > 150 \text{ mg/dL}$)
- () Síndrome plurimetabólica
 - () DM ou IGT ou IR + 2 abaixo:
 - () HAS ($PA > 160 \times 90 \text{ mmHg}$)
 - () Obesidade ($IMC > 30$ ou cintura/quadril $> 0,85$ fem, $> 0,9$ masc)
 - () Dislipidemia ($HDL < 40 \text{ mg/dL}$ ou $TG > 150 \text{ mg/dL}$)
 - () Microalbuminúria ($> 30 \text{ mg/g}$ de creatinina)
- () Drogas (amiodarona, corticosteróide, ACO alta dosagem, tamoxifeno)
- () Toxicidade ambiental / trabalho (indústria de base)

Medicações em uso:

História familiar de diabetes tipo 2:

() pai () mãe () irmãos () avós () tios

Anamnese / exame físico:

- () dor em HCD
- () síndrome dispéptica
- () astenia
- () sinais de insuf. hepática (spiders, ginecomastia, eritema palmar, icterícia)
- () sinais de hipertensão portal (esplenomegalia, circulação colateral abdominal)
- () familiares de primeiro e segundo grau com hepatopatia

USG abdome (/ /):

Esteatose grau _____

Hepatimetria _____

Outros: _____

Evolução:

	Admissão	1ª biópsia hepática	2ª biópsia hepática
	/ /	/ /	/ /
TGO (máx nl:)			
TGP (máx nl:)			
FA (máx nl:)			
GGT (máx nl:)			
BT / BD			
Albumina			
TP (INR)			
Ferro			
Sat. da transferrina			
Ferritina			
Glicemia			
Hb A1c			
Insulina			
Peptídeo C			
Leptina			
CT			
HDL			
LDL			
TG			
Uréia			
Creatinina			
Hb / VCM			

	Admissão	1ª biópsia hepática	2ª biópsia hepática
	/ /	/ /	/ /
Peso			
Avaliação insulino-resistência			

Altura: _____

Avaliação inicial:

Data: _____

Hepatite viral:

HbsAg _____ Anti-HBc total _____ Anti-HBs _____ Anti-HCV total _____

Hepatite auto-imune:

Auto-anticorpos hepáticos _____

Doença de Wilson:

Ceruloplasmina _____ Cobre sérico _____

Deficiência de α 1 anti-tripsina:

α 1 anti-tripsina _____

Hemocromatose:

Ferro _____ Sat. Transferrina _____ Ferritina _____

Doença celíaca:

Ac anti-endomísio _____ Dosagem de IgA _____

Hepatite alcoólica:

Ingestão alcoólica semanal: (... % x mL x 0,8 = gramas)

9. REFERÊNCIAS

1. Zafrani ES. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. *Virchows Arch.* 2004; 444:3-12.
2. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis : a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74-80.
3. Yngve FY, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and Natural History of Nonalcoholic Steatosis Syndromes. *Seminars in Liver Disease* 2001; 21(1):17-26.
4. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars in Liver Disease* 2001; 21:17-26.
5. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-8.
6. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2467-74.
7. Yu AS, Keefe EB. Elevated AST or ALT to nonalcoholic fatty liver disease: accurate predictor of disease prevalence? (editorial). *Am J Gastroenterol* 2003; 98:955-956.

8. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40:1387-95.
9. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, Wasada T. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005; 22: 1141-5.
10. Saviano MC, Brunetti F, Rubino A, Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1428-32.
11. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kusano Y. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40:2002-9.
12. Mathiesen UL, Franzen LE, Fryden A, Foberg U, Bodemar G. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:85-91.
13. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35:195-9.
14. Haynes P, Liangpunsakul S, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease in individuals with severe obesity. *Clin Liver Dis* 2004; 8:535-7.

15. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C, Cristianini G. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology* 1994; 20:1442–1449.
16. Crespo J, Fernandez-Gil P, Hernandez-Guerra M, Cayon A, Mayorga M, Dominguez-Diez A, Fernandez-Escalante JC, Pons-Romero F. Are there predictive factors of severe liver fibrosis in morbidly obese patients with nonalcoholic steatohepatitis? *Obes Surg* 2001; 11:254-7.
17. Gholam PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2002; 12(1):49-51.
18. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121:91-100.
19. Oliveira CP, Faintuch J, Rascovski A, Furuya CK Jr, Bastos Mdo S, Matsuda M, Della Nina BI, Yahnosi K, Abdala DS, Vezozzo DC, Alves VA, Zilberstein B, Garrido AB Jr, Halpern A, Carrilho FJ, Gama-Rodrigues JJ. Lipid peroxidation in bariatric candidates with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) – preliminary findings. *Obes Surg*. 2005; 15(4):502-5.
20. Nasrallah S, Wills CJ, Galambos J. Hepatic morphology in obesity. *Dig Dis Sci* 1981; 26:325-7.
21. Anderson TGC. Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J Obes* 1984; 8:97-106.
22. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, Norris HT, Caro JF. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1349-55.

23. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewe W, Scheen AJ, Gielen JE, Lefebvre PJ. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:222-6.
24. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5):1513-7.
25. Del Gaudio A, Boschi L, Del Gaudio GA, Mastrangelo L, Munari D. Liver damage in obese patients. *Obes Surg* 2002; 12:802-4.
26. Harnois F, Msika S, Sabate JM, Mechler C, Jouet P, Barge J, Coffin B. Prevalence and predictive factors of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg*. 2006; 16(2):183-8.
27. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356-62.
28. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two 'hits'? *Gastroenterology* 1998; 8(114):842-5.
29. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, 2001; 120:1183-92.
30. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, Cavallo MG, Zalunardo B, Lirussi F, Alessandri C, Violi F. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1578-82.

31. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation*. 2002; 106:3143–3421.
32. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002; 35(2): 373-9.
33. Festa A, D'Agostino RB, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 201:42-7.
34. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, Conti M, Huet S, Ba N, Buffet C, Bedossa P. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001; 34:738-44.
35. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21:57-69.
36. Day CP, Saksena S. Nonalcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:S377-S384.
37. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16:663-78.

38. Chitturi S, Farrell G. Etiopathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21(1):27-41.
39. Leclercq GRI, Farrell GC. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis – II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281:1135-39.
40. Yang SQ, Zhu H, Li Y , Gabrielson K, Trush MA, Diehl AM. Mitochondrial Adaptations to Obesity-Related Oxidant Stress. *Arch Biochem Biophysics* 2000; 378(2):259-68.
41. Oliveira CP, Gayotto LCC, Tatai C, Della Nina BI, Janiszewski M, Lima ES, Abdalla DSP, Lopasso FP, Laurindo FRM, Laudanna AA. Oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, in rats fed with a choline-deficient diet. *J Cell Mol Med* 2002; 6(3): 399-406.
42. Lee KS, Buck M, Houghlum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J Clin Invest* 1995; 96:2461-8.
43. Curzio M, Esterbauer H, Dianzani MU. Chemotactic activity of hydroxyalkenals on rat neutrophils. *Int J Tiss Reac* 1985; 7:137-42.
44. Stumvoll M. Thiazolidines – some recent developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12:1179-87.
45. Das UN. Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? (Review). *Exp Biol Méd (Maywood)* 2002; 227:989-97.
46. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-9.

47. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6 but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4196-4200.
48. Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE, Folsom AR, Carpenter M, Heiss G. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults – The ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities*. *Obes Res* 2000; 8:279-86.
49. Arner P. The adipocyte in insuline resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Treds Endocrinol Metab* 2003; 14:137-45.
50. Prings JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:639-51.
51. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl, AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94:2557-62.
52. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obesity Res* 1998(6): S2:S51-S209.
53. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003. Análise da disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional no Brasil. IBGE, 2004.
54. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic (World Health Organization, Geneva, 1997).

-
55. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzaka S, Saka M, Tanikawa K. Therapeutic effects of restrict diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 12:103-7.
 56. Hickman IE, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvement in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53:413-9.
 57. Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM, Torbernsen M, Greenwald A, Diehl AM, Magnuson T. Dietary Composition and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2004; 49(10):1578-83.
 58. Torjersen PA, Hjermann I, Birkeland KI, Holme I, Anderssen AS, Urdal P. Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1997; 20:26-31.
 59. Knobler H, Schattner A, Zornich T, Malnick SDH, Keter D, Sokolovskaya N, Lurie Y, Bass DD. Fatty liver – an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *Q J Méd* 1999; 92:73-79.
 60. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-peptide levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105:564-9.
 61. Haines NW, Baker AL, Boyer JL, Glagov S, Schneir H, Jassan J, Ferguson DJ. Prognostic indicators of hepatic injury following jejunoileal bypass performed for refractory obesity: a prospective study. *Hepatology* 1981; 1:161-5.
 62. Drenick EJ, Fisler J, Johnson J. Hepatic steatosis after intestinal bypass. Prevention and reversal by metronidazole irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology* 1982; 82:534-48.

-
63. Deitel, M. Overview of operations for morbid obesity. *World. J.Surg.* 1998; 2:913-18.
64. Andersen T, Guud C, Franzmann M, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12:224-229.
65. Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Simard S, Marceau P. Effects of Surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004; 135:48-58.
66. Kleiner DE, Brunt EM, Natta MV, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torberson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2005; 41:1313-21.
67. Siegel, S. Estatística não-paramétrica, para as ciências do comportamento. Ed. McGraw-Hill do Brasil, São Paulo, 1975. 350 p.
68. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. AGA Technical Review: Obesity. *Gastroenterology* 2002; 123:882–932.
69. Klein S, Burke LE, AB George, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH. Clinical Implications of Obesity With Specific Focus on Cardiovascular Disease – A Statement for Professionals From the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004; 110:2952-67.
70. Snow V, Barry P, Fitterman N, Qaseem A, Weiss K. Pharmacologic and Surgical Management of Obesity in Primare Care: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005; 142: 525-31.

-
71. Gastrointestinal surgery for morbid obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(2 Suppl): 615S -619S
 72. Garrido-Jr AB. O papel da cirurgia no tratamento da obesidade. In Halpern A, Mancine MC. Manual de obesidade para o clínico. São Paulo: Roca; 2002. p.243-60.
 73. Leite S, Arruda S, Lins R, Faria O. P. Nutrição e cirurgia bariátrica. *Rev Bras Nutr Clin* 2003; 18 (4)183-189.
 74. Ministério da Saúde - Portaria no 196 de 29/02/2000. Diário Oficial da União, 01/03/2000.
 75. Cigaina V. Gastric Pacing as Therapy for Morbid Obesity: Preliminary Results. *Obes Sur* 2002; (12):12S-16S.
 76. Marubbio AT Jr, Buchwald H, Schwartz MZ, Varco R. Hepatic lesion of central pericellular fibrosis in morbidity obesity, and after jejunoileal bypass. *Am J Clin Pathol* 1976; 66: 684-91.
 77. Vyberg M, Ravn V, Andersen B. Pattern of progression in liver injury following jejunoileal bypass for morbid obesity. *Liver*. 1987; 7(5):271-6.
 78. Shalhub S, Parsee A, Gallagher SF, Haines KL, Willkomm C, Brantley SG, Pinkas H, Saff-Koche L, Murr MM. The importance of routine liver biopsy in diagnosing nonalcoholic steatohepatitis in bariatric patients. *Obes Surg* 2004; (14):54-9.
 79. Papadia FS, Marinari GM, Camerini G, Murelli F, Carlini F, Stabilini C, Scopinaro N. Liver damage in severely obese patients: a clinical-biochemical-morphologic study on 1000 liver biopsies. *Obes Surg* 2004; (14): 952-8.

80. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37(6):1286-92.
81. Padoin AV, Mottin CC, Moretto M, Berleze D, Kupski C, Glock L, Reichel CL, da Silva VD, da Silva JB. A comparison of wedge and needle hepatic biopsy in open bariatric surgery. *Obes Surg* 2006; 16(2):178-82.
82. Shuldiner AR, Yang R, Gong D-W. Resistin, obesity, and insulin resistance – the emerging role of the adipocyte an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001; 345:1345-6.
83. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54(2):303-6.
84. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Kupski C, Swarowsky AM, Glock L, Duval V, da Silva JB. Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg* 2005; 15(6):788-93.
85. Hocking MP, Davis GL, Franzini DA, Woodward ER. Long term consequences after jejunoileal by pass for morbid obesity. *Dig Dis Sci* 1998; 43:2493-0.
86. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostais model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: Studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000, 23:57-63.