

# ESTEATO-HEPATITE NÃO-ALCOÓLICA EM PRÉ-OPERATÓRIO DE BYPASS GÁSTRICO: AUSÊNCIA DE CORRELAÇÃO COM GRAU DE OBESIDADE

*Nonalcoholic steatohepatitis on preoperative period of gastric bypass: lack of correlation with degree of obesity*

Lucia **CORDEIRO**, Josemberg M. **CAMPOS**, Patrícia S. de **PAULA**, Lúcio **VILAR**, Edmundo **LOPES**, Pedro Carlos Loureiro de **ARRUDA**, Almino Ramos, Álvaro **FERRAZ**

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

**RESUMO - Racional** - Alterações metabólicas têm elevada correlação com formas graves da doença hepática gordurosa não-alcoólica. Todavia, ainda não há método não-invasivo que promova sua adequada estratificação sendo que a biópsia permanece como meio diagnóstico ideal. **Objetivo:** Avaliar a prevalência dessa doença em obesos no pré-operatório de bypass gástrico em Y-de-Roux e correlacionar fatores metabólicos com a histopatologia hepática. **Métodos:** Do total de 47 pacientes, foram incluídos 35 em pré-operatório e excluídos 12 devido à doenças hepáticas e ingestão alcoólica >80 g/semana. Foi realizada avaliação clínico-laboratorial antes da operação e biópsia hepática transoperatória. A intensidade da esteatohepatite foi classificada nos graus: I (leve a moderada), II (difusa e inflamatória), III (fibrose periportal) e IV (cirrose). Foram comparadas as seguintes variáveis: tempo de obesidade, índice de massa corpórea, relação cintura-quadril, diabetes melito tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia. **Resultados:** Trinta e cinco pacientes (68,6% mulheres, média de idade de 37 anos) foram avaliados. O índice de massa corpórea médio pré-operatório foi de 53,04 kg/m<sup>2</sup>. Esteatohepatite não-alcoólica foi encontrada em 31 pacientes (88,6%), sendo grau I 32,2% (n=10), grau II 45,2% (n=14), e grau III 25,6% (n=7). A relação cintura-quadril mostrou associação com esteatose hepática; hipertrigliceridemia foi o marcador que melhor se correlacionou com maior grau; não houve correlação entre aminotransferase e a intensidade da doença; houve correlação da intensidade com fatores relacionados à resistência insulínica. **Conclusão:** Esteatohepatite não-alcoólica tem elevada prevalência em obesos graves, porém não foi observada correlação positiva entre aminotransferases e o grau de obesidade com histopatologia hepática. Hipertrigliceridemia e relação cintura-quadril correlacionaram-se positivamente com a intensidade de doença.

**DESCRIPTORES** - Fígado gorduroso. Derivação Gástrica. Obesidade.

## Correspondência:

Josemberg M. Campos  
E-mail: josembergcampos@gmail.com

Fonte de financiamento: não há

Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 17/04/2013

Aceito para publicação: 14/05/2013

## ABSTRACT - Background:

Metabolic disorders have high correlation with severe forms of nonalcoholic fatty liver disease. However, there is no non-invasive method that promotes its proper stratification and biopsy remains the ideal diagnostic tool. **Aim:** To evaluate the prevalence of this disease in obese in preoperative period of Roux-en-Y gastric bypass and metabolic factors correlated with liver histopathology. **Methods:** From a total of 47 patients, 35 were enrolled in the inclusion criteria and 12 excluded due to liver disease and alcohol intake >80 g/week. Were performed clinical and laboratory evaluation before the surgery and intraoperative liver biopsy. The intensity was ranked in grade of steatohepatitis: I (mild to moderate) and II (diffuse inflammation), III (periportal fibrosis) and IV (cirrhosis). Were compared the following variables: duration of obesity, body mass index, waist-hip ratio, type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia. **Results:** Thirty-five patients (68.6 % women, mean age 37 years) were evaluated. The mean body mass index preoperatively was 53.04 kg/m<sup>2</sup>. Nonalcoholic steatohepatitis was found in 31 patients (88.6 %) and 32.2% were in grade I (n=10), grade II 45.2% (n=14), and 25.6% grade III (n=7). The waist-hip ratio was associated with hepatic steatosis; hypertriglyceridemia was the marker that had best correlation with higher grade; there was no correlation between aminotransferase and intensity of the disease; there was correlation of intensity with factors related to insulin resistance. **Conclusion:** Nonalcoholic steatohepatitis is highly prevalent in morbidly obese patients, but there was no positive correlation between aminotransferases and degree of obesity and liver histopathology. Hypertriglyceridemia and waist-hip ratio were positively correlated with the intensity of disease.

**HEADINGS** - Fatty liver. Gastric bypass. Obesity.

## INTRODUÇÃO

Presume-se que 20% da população seja portadora da doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), que alcança 90% entre obesos<sup>1</sup> e abrange espectro desde a esteatose hepática benigna até formas mais graves, tal como esteatohepatite não-alcoólica (EHNA). Esta última demanda maior interesse devido ao risco de progressão para cirrose e hepatocarcinoma.<sup>5</sup>

O grau de resistência insulínica e o número de componentes da síndrome metabólica têm maior correlação com as formas mais graves da DHGNA.<sup>4-5</sup> Esta síndrome é classificada pela Organização Mundial da Saúde) pelos critérios ou fatores de risco: cintura maior que 102 (homem) e 88 (mulher), dislipidemia e redução do colesterol HDL e hipertensão arterial sistêmica.<sup>3</sup>

A cirurgia bariátrica melhora a esteatose hepática simples (ES) e EHNA em até 80% dos casos; porém pode levar à cirrose ou piora histológica em 6,7 a 11,6%.<sup>8,11,17</sup> Há dificuldade na avaliação dos parâmetros clínicos devido à falta de correlação clinicolaboratorial entre intensidade da esteatohepatite (EH) e elevação das enzimas hepáticas (Tabela 1). Boza et al. publicaram estudo em 2007 mostrando aumento dessas enzimas em casos mais graves de esteatohepatite.<sup>6</sup> A maioria dos estudos não revela essa associação, o que faz da biópsia hepática ser o padrão-ouro para o diagnóstico das formas mais graves de DHGNA. Entretanto, deve-se considerar que é método invasivo e não é isento de riscos.<sup>9</sup>

TABELA 1 - Correlação entre os níveis de aminotransferases e graus avançados de DHGNA

Autores	Ano	N	NASH(%)	IMC	DM	AST/ALT
Abrams et al. <sup>4</sup>	2004	195	36	48	20	25/29
Dixon JB et al. <sup>5</sup>	2004	36	100	47	56	31/37
Mattar <sup>6</sup>	2005	70	31	56	50	31/37
Ong et al. <sup>7</sup>	2005	212	37	26	23	35/44
Boza et al. <sup>8</sup>	2005	127	26	43	30	67/38
Merriman et al. <sup>9</sup>	2006	41	31	50	24	22/24
Mathurin P et al. <sup>10</sup>	2009	381	27	50	25	=/31
Ribeiro <sup>11</sup>	2010	437	38	48	65	29/37
Weingarten <sup>12</sup>	2011	340	58	46	33	28/37
Pulzi <sup>13</sup>	2011	66	40	19	62	31/44
Salgado Júnior et al. <sup>14</sup>	2011	259	89	38	=	30/32

Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência de DHGNA em obesos no pré-operatório de bypass gástrico em Y-de-Roux, além de correlacionar fatores metabólicos com histopatologia hepática.

## MÉTODOS

Este estudo teve a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

da Universidade Federal de Pernambuco.

Quarenta e sete pacientes que apresentavam índice de massa corpórea IMC maior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup> ou IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> e comorbidades, acompanhados no ambulatório de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil, fizeram parte desta série de casos prospectiva. Foi realizada avaliação clinicolaboratorial pré-operatória e biópsia hepática transoperatória (Figura 1). Foram excluídos 12 pacientes após análise histopatológica. Em consulta pré-operatória, realizaram-se as seguintes medidas: peso, altura, circunferências da cintura e do quadril, IMC e relação cintura-quadril (valores normais: mulher < 0,8 e homem < 1,0). Os exames laboratoriais foram dosagem de glicemia de jejum, colesterol total e suas frações, colesterol HDL e LDL, triglicerídeos, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, marcadores virais de hepatite B e C, fosfatase alcalina, bilirrubinas totais e frações, tempo de protrombina e atividade enzimática. A intensidade da DHGNA foi estratificada da seguinte forma<sup>7</sup>: grau 0 - normal; grau I - esteatose leve a moderada; grau II - esteatose com degeneração em balão; grau III - fibrose periportal; grau IV - cirrose.

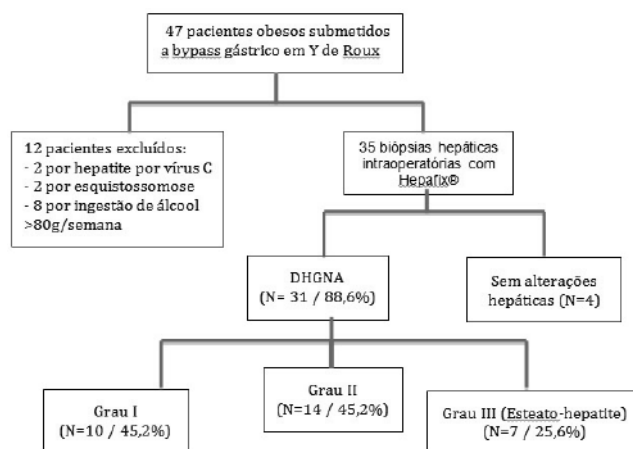


FIGURA 1 - Fluxograma do estudo

A análise estatística descritiva e analítica foi realizada através do teste de Mann-Whitney. Para a análise de associação foram aplicados os testes de Qui-Quadrado e de Fisher.

## RESULTADOS

Foram analisados 35 pacientes (68,6% mulheres, média de idade de 37 anos) em pré-operatório, com tempo médio de obesidade de 18 anos (5 a 42), e IMC médio de 53,04 kg/m<sup>2</sup> (40 a 71,7). Em relação aos fatores de risco de síndrome metabólica, foi encontrada a seguinte distribuição: 35,2% (1 a 2 fatores), 41,2% (3 a 4 fatores) e 17,6% (5 a 6 fatores).

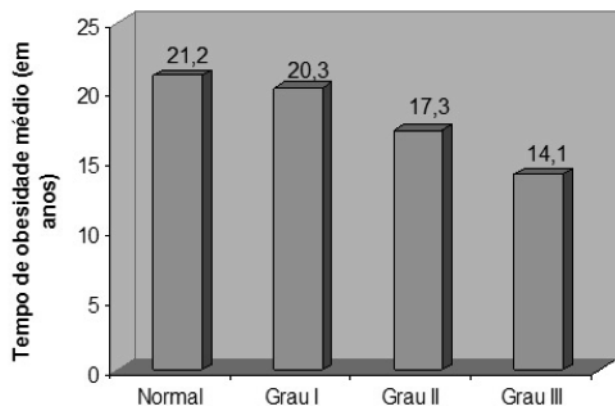
Não houve associação estatisticamente significativa entre a correlação dos fatores de risco.

Trinta e um pacientes (88,6%) apresentavam DHGNA, sendo 10 (32,2%) classificados como grau I, 14 (45,2%) como grau II e 7 (25,6%) como grau III. Não foi encontrado grau IV (cirrose) (Tabela 2).

**TABELA 2** - Distribuição de obesos graves em pré-operatório de derivação gástrica em Y-de-Roux segundo a frequência de doença hepática gordurosa não alcoólica e o grau de lesão hepática

	N	%
<b>DHGNA</b>		
Sim	31	88,6
Não	04	11,4
<b>Gráus de DHGNA</b>		
Grau I	10	32,2
Grau II	14	45,2
Grau III	07	25,6
<b>Total</b>	35	100,0

O grupo com DHGNA grau III apresentou média de idade igual a 33 anos, inferior àquela encontrada nos pacientes com ES, que foi 37 anos. Observou-se relação inversa entre o tempo de obesidade de 20,3 anos para os portadores de ES versus 14,1 anos para os portadores de EHNA (Figura 2). Não houve diferença significativa em relação ao IMC e os níveis de aminotransferases nos grupos estudados.



**FIGURA 2** - Distribuição do grau de doença hepática gordurosa não-alcoólica segundo o tempo médio de obesidade nos pacientes obesos graves submetidos à operação

A relação cintura/quadril correlacionou-se significativamente ( $p=0,05$ ) com pacientes com graus mais avançados de doença (II e III). Assim, como os níveis de triglicerídeos que, nos pacientes com EHNA estava elevado em 83,3% versus 25% dos pacientes com graus I e II de DHGNA. Os níveis de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito tipo 2 não apresentaram associação estatística significativa com os diferentes graus de DHGNA (Tabela 3).

**TABELA 3** - Distribuição de todos os graus de DHGNA em obesos em pré-operatório de Y-de-Roux, de acordo cintura-quadril, colesterol total, HDL, LDL, Triglicerídeos, Diabetes e HAS

Condição clínica	Ausente		Presente		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
<b>Cintura-quadril</b>					2,51	0,083
Normal	02	100,0	05	23,8		
Aumentada	00	0,0	16	76,2		
<b>Colesterol</b>					1,49	0,315
Normal	03	75,0	11	42,3		
Aumentado	01	25,0	15	57,7		
<b>HDL</b>					0,01	0,930
Normal	03	100,0	19	79,2		
Baixo	00	0,0	05	20,8		
<b>LDL</b>					0,37	0,541
Normal	02	66,7	12	48,0		
Aumentado	01	33,3	13	52,0		
<b>Triglicerídeos</b>					0,01	0,9841
Normal	03	75,0	15	60,0		
Aumentado	01	25,0	10	40,0		
<b>Diabete e intolerância</b>					0,42	0,686
Ausente	00	0,0	04	100,0		
Presente	03	9,7	28	90,3		
<b>HAS</b>					1,56	0,237
Ausente	01	25,0	03	75,0		
Presente	18	58,1	13	41,9		

## DISCUSSÃO

A biópsia hepática continua sendo o procedimento de escolha no diagnóstico das formas graves de DHGNA. No entanto, devido à elevada prevalência dessa doença, especialmente quando associada à obesidade grave, a utilização rotineira desse método tem sido questionada.<sup>9</sup> Escores clínicos e exames não invasivos como SteatoTest e FibroTest têm sido desenvolvidos para prever existência de esteatose e fibrose, respectivamente, porém com baixa acurácia para o uso rotineiro.<sup>15-16</sup>

Foi encontrado neste estudo a relação da cintura/quadril e a elevação dos triglicerídeos como fatores que se correlacionaram mais com os graus III da fibrose. Enquanto isso, o IMC ou o tempo de obesidade ocorreram com maior frequência nos graus I e II da DHGNA. Em relação à faixa etária, foi observada menor média de idade em casos de EH. Segundo o National Cholesterol Education Program III, a principal alteração relacionada a síndrome metabólica é o aumento da relação cintura/quadril, sendo mais importante que o IMC.<sup>2</sup>

A hiperinsulinemia e a resistência insulínica têm papel central na patogênese da EH e da EHNA.<sup>10</sup> A presença da gordura hepática, aumenta a resistência à ação da insulina e reduz supressão da produção da glicose hepática, resultando em hiperglicemia e piora da resistência insulínica. A EH é também associada à má distribuição de ácidos graxos livres levando ao surgimento de diabetes melito tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia.

Marceau et al. publicaram estudo que demonstra a associação entre EH e algum dos componentes da síndrome metabólica.<sup>13</sup> No presente estudo, 56,8% dos pacientes que apresentavam EH tinham mais de dois fatores de risco associados. Não houve

significância estatística provavelmente pelo pequeno número da amostra. O tratamento da hiperinsulinemia parece melhorar as alterações das enzimas hepáticas encontradas na DHGNA e, em alguns casos, leva à regressão de achados histopatológicos, como demonstrado por Luyckx et al. em estudo de coorte.<sup>12</sup> Esse estudo envolveu 505 pacientes submetidos à biópsia hepática durante a operação bariátrica, sendo realizada segunda biópsia 27±15 meses após a operação em 69. Após perda de peso de 32±19 kg, foi observada marcante regressão nos escores da gordura hepática.<sup>12</sup>

Em metanálise envolvendo 15 estudos e 766 biópsias pareadas, o percentual de redução média do IMC depois da operação bariátrica variou de 19,11 a 41,76%. A proporção de pacientes com melhora ou resolução da esteatose hepática foi 91.6%; na EH, 81.3%; na fibrose, 65.5%; e completa resolução da EHNA, 69,5%.<sup>8</sup> Em 6,7 a 11,6% dos pacientes pode haver piora ou progresso da EH relacionada principalmente à velocidade da perda de peso.<sup>11, 14</sup>

O presente estudo teve como fatores limitantes a pequena casuística, uma vez que a realização de biópsia hepática envolve riscos, além do elevado número de doença hepática associada ao álcool, à hepatite C e à esquistossomose. Existe alta prevalência de doença hepática assintomática (DHGNA) em pacientes obesos em pré-operatório de bypass gástrico em Y-de-Roux e foi observada forte relação dela com a resistência à insulina e às características da síndrome metabólica.

## CONCLUSÃO

Esteatohepatite não-alcoólica tem elevada prevalência em obesos graves, porém não foi observada correlação positiva entre aminotransferases e o grau de obesidade com histopatologia hepática. Hipertrigliceridemia e relação cintura-quadril correlacionaram-se positivamente com a intensidade de doença.

## REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. NAHNES. 2004 [Accessed July 2013]; Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/datalink.htm>.

- 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 May 16;285(19):2486-97.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999 [Accessed December 12, 2003]; Available from: [http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf).
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2002 Apr 18;346(16):1221-31.
- Angulo P, Keach J C, Batts K P, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 1999 Dec;30(6):1356-62.
- Boza C, Riquelme A, Ibanez L, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. Obes Surg. 2005 Sep;15(8):1148-53.
- Brunt E M, Janney C G, Di Bisceglie A M, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol. 1999 Sep;94(9):2467-74.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004 Oct 13;292(14):1724-37.
- Cadranel J F, Rufat P and Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). Hepatology. 2000 Sep;32(3):477-81.
- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell G C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. Hepatology. 2002 Feb;35(2):373-9.
- Csendes A, Smok G and Burgos A M. Histological findings in the liver before and after gastric bypass. Obes Surg. 2006 May;16(5):607-11.
- Luyckx F H, Lefebvre P J and Scheen A J. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. Diabetes Metab. 2000 Apr;26(2):98-106.
- Marceau P, Biron S, Hould F S, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. J Clin Endocrinol Metab. 1999 May;84(5):1513-7.
- Moretto M, Kupski C, da Silva V D, et al. Effect of bariatric surgery on liver fibrosis. Obes Surg. 2012 Jul;22(7):1044-9.
- Naveau S, Gaude G, Asnacios A, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Hepatology. 2009 Jan;49(1):97-105.
- Ratziu V, Giral P, Munteanu M, et al. Screening for liver disease using non-invasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest and NashTest) in patients with hyperlipidaemia. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Jan 15;25(2):207-18.
- Stephen S, Baranova A and Younossi Z M. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2012 Apr;6(2):163-71.