

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Concordância entre os métodos não-invasivos e a histologia hepática em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pedro Funari Pereira

Orientador: Prof. Dr. Manoel Roberto Maciel Trindade

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas para obtenção do título de Mestre em Medicina - Cirurgia

Porto Alegre, 2019.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Concordância entre os métodos não-invasivos e a histologia hepática em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pedro Funari Pereira

Orientador: Prof. Dr. Manoel Roberto Maciel Trindade

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas para obtenção do título de Mestre em Medicina - Cirurgia

Porto Alegre, 2019.

CIP - Catalogação na Publicação

<p>Pereira, Pedro Funari Concordância entre os métodos não-invasivos e a histologia hepática em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Pedro Funari Pereira. -- 2019. 87 f. Orientador: Manoel Roberto Maciel Trindade. Coorientador: Vinicius Von Diemen. Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2019. 1. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. 2. Fibroscan. 3. APRI. 4. Biópsia Hepática. 5. Cirurgia Bariátrica. I. Trindade, Manoel Roberto Maciel, orient. II. Von Diemen, Vinicius, coorient. III. Título.</p>

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

À minha esposa Marília, que de forma carinhosa sempre me apoiou para a conclusão dos meus estudos.

Aos meus pais Paulo e Mariza, que não mediram esforços para me proporcionar uma educação digna e uma formação profissional ética, passa pelas mãos deles o meu sentimento de realização pessoal.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus pela conspiração de fatores no seu exato momento que me possibilitou à conclusão deste trabalho.

À minha esposa, agradeço por me incentivar e por me fazer acreditar que esse sonho era possível de realizar.

Eternamente, aos meus pais, agradeço pela forma como conduziram a minha formação desde criança e como moldaram o meu caráter profissional.

Ao meu orientador, Professor Dr. Manoel Roberto Maciel Trindade, por ter acreditado e ter impulsionado a minha carreira médica e docente.

Ao Dr. Vinicius Von Diemen pelo exemplo de paciência e caráter pessoal que é exemplo para todos que tem a oportunidade de aprender com ele.

Ao Dr. Eduardo Neubarth Trindade pelo apoio técnico na realização da pesquisa.

Ao Professor Dr. Mário Reis Alvares-da-Silva pela cordialidade e dedicação à prática da minha pesquisa.

Ao Dr. Matheus Truccolo Michalczuk por possibilitar que à pesquisa fosse conduzida de forma bem sucedida.

Ao Professor Dr. Carlos Thadeu Schmidt Cerski pela essencial e minuciosa análise dos exames.

Ao Dr. Anderson Correa Mussi pela amizade e na aceitação da revisão das lâminas.

Aos colegas Dr. Rafael Nicola Branchi e Dra. Debora Figueiro Aldabe por colaborarem na prática da pesquisa.

Aos acadêmicos Pietro Waltrick Brum e Pedro Glusman Knijnik pela força motriz e pela forma como conduziram a pesquisa.

Epígrafe



"Melhorar é mudar. Ser perfeito é mudar com frequência."

Winston Churchill

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	9
LISTA DE FIGURAS	11
RESUMO	12
ABSTRACT	13
1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Conceito, epidemiologia e história natural	17
2.2 Comorbidades	19
2.2.1 A obesidade	19
2.2.2 A hipertensão arterial sistêmica	19
2.2.3 A dislipidemia	20
2.2.4. O diabetes mellitus	20
2.2.5 . A síndrome metabólica	20
2.3 Fisiopatologia	20
2.4 O diagnóstico da DHGNA	22
2.4.1 Exames laboratoriais	23
2.4.2. Exames de imagem	23
2.4.3. A biópsia hepática	23
2.5 O tratamento da DHGNA	25
2.5.1 Medidas Gerais	25
2.5.2 O tratamento farmacológico	25
2.5.3. O tratamento cirúrgico	25
3. REFERÊNCIAS	28
4. OBJETIVOS	35
5. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	36
6. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS	60
7. APÊNDICES E ANEXOS	84

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT: Alanina amino-transferase

APRI: Aspartate aminotransferase to platelet ratio index

AST: Aspartato amino-transferase

BMI: Body mass index

BS: Bariatric surgery

CAP: Controlled Attenuation Parameter

CBA: Cirurgia Bariátrica

DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica

EHNA: Esteato-hepatite não alcoólica

ETT: Elastografia Tecidual Transitória

FIB-4: Fibrosis 4 score

IMC: Índice de massa corporal

GGT: Gamma glutamil transferase

GLP-1: Glucagon-like peptide-1

HCC: Hepatocarcinoma

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

KPA: Kilopascal

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease

NAS: NAFLD activity score

NASH: Non-alcoholic steatohepatitis

NFS: NAFLD fibrosis score

RYGB: Roux-en-y gastric bypass

TNF-alfa: Tumor Necrosis Factor alfa

TTE: Transient tissue elastography

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: História Natural da DHGNA	17
--	----

RESUMO

Introdução: A doença hepática gordurosa não-alcóolica (DHGNA) representa uma das principais comorbidades associadas à obesidade. A avaliação hepática de pacientes obesos pode ser feita de forma não-invasiva. A elastografia transitória tecidual (ETT) por Fibroscan pode estimar o grau de fibrose hepática, porém existem limitações do método, relacionadas ao índice de massa corporal (IMC) dos pacientes. **Objetivos:** Comparar os resultados da avaliação da fibrose hepática através de métodos não-invasivos com a biópsia hepática. **Métodos:** Estudo transversal com coleta de dados, realização da ETT e biópsia hepática, 1 ano após a realização da cirurgia bariátrica (CBA). **Resultados:** Dos 94 pacientes selecionados, 30 submeteram-se à ETT e a biópsia hepática. A média de peso dos pacientes foi de $84,4 \pm 15,4$ kg. A média do *aspartate aminotransferase to platelet ratio index* (APRI) foi $0,2 \pm 0,1$, sendo que 36 (97,3%) dos pacientes foram classificados com F0 - F1. A média do *NAFLD Fibrosis Score* (NFS) foi de $-2,0 \pm 1,0$, sendo que 25 (67%) pacientes foram classificados como F0 - F1 e que 12 (32,4%) pacientes foram classificados com F2. A concordância entre o Fibroscan e a biópsia hepática foi de 80,0%. Houve regressão histológica das alterações inflamatórias em todos os pacientes - 26 (72,2%) apresentavam algum grau de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) ($NAS \geq 5$) e após a cirurgia nenhum paciente apresentou inflamação à biópsia. Na cirurgia, 9 (24,3%) pacientes apresentavam fibrose. No pós-operatório, 2 (5,4%) pacientes ainda apresentavam fibrose ($p < 0,008$). **Conclusão:** Os métodos não-invasivos de estimativa da fibrose hepática comparam-se à biópsia em pacientes após a CBA. A biópsia seria reservada para os casos identificados como de maior risco pelos métodos não-invasivos.

Palavras-Chaves: DHGNA, Fibroscan, APRI, Biópsia hepática, Cirurgia bariátrica

ABSTRACT

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) represents one of the main comorbidities associated with obesity. Liver evaluation of obese patients can be done noninvasively. A Transient tissue elastography (TTE) may estimate the degree of liver fibrosis, but there are method limitations related to patients' body mass index (BMI). **Objectives:** To compare the results of the evaluation of liver fibrosis by noninvasive methods and liver biopsy. **Methods:** Cross-sectional study with data collection, TTE and liver biopsy, 1 year after bariatric surgery (BS). **Results:** Of 94 selected patients, 30 underwent TTE and liver biopsy. The average weight of the patients was 84.4 ± 15.4 kg. The mean aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) was 0.2 ± 0.1 , and 36 (97.3%) patients were classified as F0 - F1. The mean NAFLD Fibrosis Score (NFS) was -2.0 ± 1.0 , with 25 (67%) patients classified as F0 - F1 and 12 (32.4%) patients classified with F2. The agreement between Fibroscan and liver biopsy was 80.0%. There was histological regression of inflammatory changes in all patients - 26 (72.2%) had some degree of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) ($NAS \geq 5$) and after surgery no patient presented inflammation in the biopsy. At surgery, 9 (24.3%) patients had fibrosis. Postoperatively, 2 (5.4%) patients still had fibrosis ($p < 0.008$). **Conclusion:** Noninvasive methods for estimating liver fibrosis are compared to biopsy in patients after BS. A biopsy would be used for cases at increased risk selected by noninvasive methods.

Keywords: NAFLD, Fibroscan, APRI, Liver biopsy, Bariatric Surgery

1. INTRODUÇÃO

As mudanças no perfil nutricional e social da população mundial tem levado a incidência, cada vez maior, de indivíduos com peso acima do normal. O tecido adiposo é o local de predileção para a deposição de lipídios, porém a sua capacidade de estoque não é ilimitada (1). A obesidade visceral é o marcador da sobrecarga na capacidade de armazenamento das gorduras no tecido adiposo. Um processo inadequado de acúmulo de gordura pode se iniciar, como acontece, por exemplo, no fígado(1)(2).

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é definida pelo acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos(3). Essa entidade envolve em seu espectro evolutivo desde esteatose, esteato-hepatite, cirrose até o carcinoma hepatocelular. Destaca-se a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), na atualidade, como causa crescente de cirrose hepática, quando comparada com outras causas como álcool e hepatites virais(4)(5). Em sua gênese, a síndrome metabólica, a resistência insulínica, a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes melito tipo 2, a dislipidemia e a obesidade estão entre os principais fatores associados à esteatose hepática(6).

Um dos primeiros estudos sobre EHNA, de 1980, referiu que 90% dos pacientes, com essa doença, eram obesos(7). A obesidade é classificada conforme o índice da massa corporal (IMC), sendo que os indivíduos com IMC maior que 29,9 kg/m² apresentam o primeiro grau da doença. Existem cidades em que a prevalência chega a próximo de 20% da população, conforme estudos realizados no Rio Grande do Sul(6)(8). O tratamento da obesidade inclui modificações de estilo de vida, dieta, prática de exercícios físicos, medicamentos e por fim realização de tratamento cirúrgico em casos selecionados. De fato, a cirurgia metabólica representa a principal modalidade terapêutica para obesidade mórbida, sua indicação se dá em indivíduos que, além de IMC acima de 35 kg/m², apresentem associação com outras comorbidades específicas, como inclusive a DHGNA, ou apenas o IMC acima de 40 kg/m²(9).

Em relação a DHGNA, existem modalidades terapêuticas diversas que variam desde dieta, exercícios físicos, controle dos diversos fatores da síndrome metabólica até o uso de hipoglicemiantes e hipolipemiantes. Existem, também, opções terapêuticas específicas que

envolvem a vitamina E e o uso de glitazonas, porém com uso limitado. Outras formas de tratamento encontram-se em estudo, como o elafibranor, a liraglutida e o ácido obeticólico. De certa forma, entre os tratamentos existentes, a cirurgia ainda é a melhor forma para a manutenção perda de peso(10). Soma-se à isso, o fato de que a cirurgia metabólica mostrou-se capaz de proporcionar a regressão das alterações histológicas causadas em fígados com DHGNA(5)(11).

Além disso, mesmo com as ferramentas diagnósticas mais atuais, os métodos invasivos ainda são os mais acurados no diagnóstico da DHGNA. No entanto, os riscos agregados à biópsia hepática, como por exemplo o sangramento, são os mesmos tanto para o procedimento durante a cirurgia, quanto para o procedimento realizado por punção(11)(12). Outrossim, alguns estudos questionam a capacidade do cirurgião de determinar, pela macroscopia cirúrgica, quais fígados tem alterações patológicas condizentes com o resultado histológico(12)(13).

Ainda assim, vários métodos não invasivos de avaliação da fibrose hepática encontram-se disponíveis. Nesse ínterim, a elastografia hepática transitória por fibroscan não apenas é o método mais empregado, como também apresenta resultados satisfatórios comparado às biopsias hepáticas. Existem algumas limitações do método principalmente relacionadas ao peso do indivíduo, o que dificulta sua utilização em pacientes obesos com DHGNA(14–16). Sendo assim, esse método é capaz de quantificar o grau de esteatose e fibrose hepática, informações que podem colaborar para o seguimento pós-operatório de pacientes obesos, principalmente aqueles com IMC abaixo de 35 kg/m². Entretanto, esse exame ainda não está validado para substituir a biópsia hepática na prática clínica.

Com base no exposto acima, confirma-se a necessidade do diagnóstico precoce da DHGNA e do acompanhamento de sua evolução, seja através de biópsia hepática, seja por métodos de imagem como a elastografia tecidual transitória, para se que possa ter a avaliação global da resposta terapêutica. Essa constatação está embasada nos achados de vários estudos internacionais, todavia, em nosso meio, não há ainda a cultura do seguimento dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico. Este estudo tem não somente o intuito de avaliar os

pacientes com DHGNA após um ano da cirurgia bariátrica, além de propor a realização de um método não invasivo, confiável, para seguimento desses enfermos, nesse mesmo período.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Conceito, epidemiologia e história natural

A esteatose hepática, também conhecida como degeneração gordurosa do fígado, é definida pela concentração de triglicerídeos no fígado de, pelo menos, 5% do peso do órgão ou de pelo menos 5% dos hepatócitos contendo vacúolos lipídicos(17). Já a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é um termo genérico para caracterização da esteatose hepática quando não existem outras causas predisponentes para o acúmulo de gorduras nos hepatócitos, como, por exemplo o consumo abusivo de álcool(18).

A abrangência da DHGNA envolve não apenas a esteatose hepática, mas também a EHNA, uma forma inflamatória da doença que pode apresentar-se também com lesão hepatocelular(4)(5)(19). Além disso, sabe-se que a cirrose, antes classificada como criptogênica, pode ter como causa a progressão da EHNA(6).

Em frequência, a DHGNA representa a mais comum entre as causas de doença crônica do fígado. Estima-se que sua prevalência pode se aproximar à $\frac{1}{4}$ da população geral(6)(20). No Brasil, os primeiros estudos a avaliar a frequência da doença demonstram uma prevalência de esteatose hepática de aproximadamente 20% (21).

A história natural da doença envolve a progressão da esteatose para a forma inflamatória - esteato-hepatite – que pode cursar com ou sem fibrose e que, dessa forma, também pode progredir para cirrose. O evento final culmina no carcinoma hepatocelular. Esse processo está representado na Figura 1 abaixo(22).

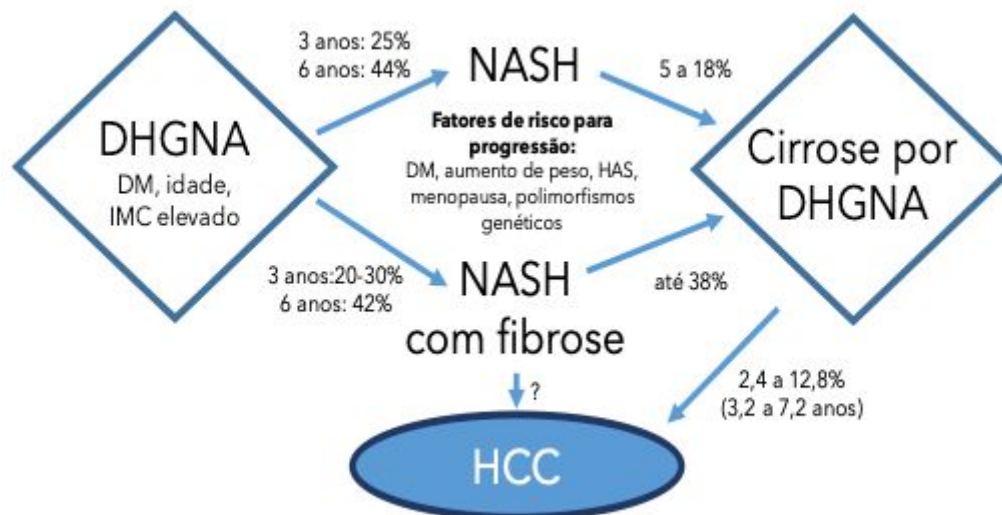


FIGURA 01: História natural da DHGNA
Modificado de Calzadilla Bertot et al. (22)

A classificação da DHGNA como primária ou secundária é baseada nos fatores que levaram ao desenvolvimento da doença. Caso sejam relacionados à resistência insulínica e a síndrome metabólica, pode ser classificada como DHGNA primária. Já a forma secundária está relacionada à outros fatores como: infecções virais – hepatite B, C e Epstein Barr; doenças auto-imunes – lúpus eritematoso sistêmico, hemocromatose; drogas – amiodarona, tamoxifeno, corticoides, valproato; toxinas – solventes orgânicos; condições endocrinológicas – hipopituitarismo, lipodistrofia; e, por fim, nutricionais como nutrição parenteral, rápida perda de peso e o jejum prolongado(19).

2.2 Comorbidades

2.2.1 A obesidade

Define-se obesidade por uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo que acarreta consequências ao estado de saúde do indivíduo(23). Essa doença que, desde a segunda metade do século passado, se tornou um problema de saúde pública mundial, prejudica não somente a qualidade de vida das pessoas, como também aumenta o custo de vida desses enfermos(24).

A Organização Mundial da Saúde utiliza o índice de massa corporal (IMC), como método para classificação dos indivíduos, com relação ao seu peso e altura, em: desnutridos, eutróficos, com sobrepeso ou obesos(23).

O riscos agregados à obesidade tem relação linear com IMC, quanto mais elevado, maior a mortalidade relacionada por causas vasculares, diabéticas, renais e hepáticas(25). O tratamento abrange desde modificações no estilo vida – como dieta e exercícios físicos regulares, medicações e, por final, a cirurgia bariátrica que se representa como método superior ao tratamento clínico na redução da mortalidade global desses pacientes(24)(26).

Em relação à DHGNA, a principal condição associada é a obesidade, sendo que a maioria dos pacientes apresenta sobrepeso ou já estão obesos, um dos primeiros estudos sobre a EHNA calculou que mais de 90% dos pacientes estavam obesos(27). Os tratamentos propostos para a obesidade podem regredir as alterações patológicas no fígado de pacientes com DHGNA(10).

2.2.2 A hipertensão arterial sistêmica

A DHGNA é um fator de risco independente associado a hipertensão arterial sistêmica, um estudo coreano identificou que incidência aumenta em paralelo com o grau de doença no fígado(28).

2.2.3 A dislipidemia

Pacientes com DHGNA apresentam um perfil lipídico caracterizado não apenas por elevação nos triglicerídeos e na lipoproteína de baixa densidade, como também baixa concentração do lipoproteína de alta densidade. Esse panorama contribui para o aumento do risco cardiovascular e para o aumento na mortalidade dos pacientes com DHGNA(29)(30). Alguns estudos sugerem que exista um eixo hepato-cardiovascular em que a DHGNA seja um fator de risco independente para a doença cardíaca(31).

2.2.4. O diabetes mellitus

O diabetes mellitus e a DHGNA são fatores de risco recíprocos, seus efeitos em conjunto podem não apenas dificultar o controle da glicemia como também potencializar a progressão da DHGNA(32)(33).

2.2.5 . A síndrome metabólica

A síndrome metabólica é definida por, pelo menos, 3 alterações nos seguintes parâmetros: circunferência abdominal maior que 102 cm no homem ou maior que 88 cm na mulher, glicemia de jejum maior que 110 mg/dl, pressão arterial maior que 130/85 mmHg, triglicerídeos acima de 150 mg/dl e a lipoproteína de alta densidade menor que 40 mg/dl no homem ou menor que 50 mg/dl na mulher(34). Sugere-se que a DHGNA seja o componente hepático da síndrome metabólica e que a associação dessas condições seja responsável pela progressão da doença crônica no fígado(35).

2.3 Fisiopatologia

Um estudo com gêmeos monozigóticos e gêmeos dizigóticos identificou a correlação entre a esteatose hepática e a fibrose hepática apenas nos monozigóticos, fortalecendo a idéia de que haja uma herança genética para o desenvolvimento da DHGNA(36). Além disso, pacientes que realizaram cirurgia bariátrica obtiveram reversibilidade parcial na mudança da

metilação dos genes relacionados à DHGNA, identificado através de biópsias antes e depois da operação(32).

Também sugere-se que exista uma forte correlação entre a DHGNA e a resistência insulínica, identificada como o principal fator desencadeador da doença no fígado(37). Considera-se que a DHGNA represente um braço da síndrome metabólica, principalmente em vista de que a obesidade central e a intolerância à glicose além de serem critérios diagnósticos da síndrome, também são fatores de risco da EHNA(38)(39). Outrossim, a progressão da DHGNA é favorecida não somente pela inflamação crônica, como também pela resistência insulínica(40). Uma incretina, produzida pelo intestino, o *glucagon-like-peptide-1* (GLP-1) é capaz de melhorar o metabolismo da glicose e de reduzir a conteúdo de gordura no fígado(41).

Existe uma vertente que acredita na necessidade de um segundo gatilho para a evolução da esteatose e que esse insulto estaria representado por um estresse oxidativo adicional capaz de evoluir a DHGNA para a sua forma inflamatória(42).

Na lesão dos hepatócitos estão envolvidos mediadores inflamatórios e citocinas como, por exemplo: o *tumor necrosis factor alpha* (TNF-alpha), o sistema complemento, a mieloperoxidase plasmática e os linfócitos T natural killers(43–45). Soma-se à isso, o fato de que a produção de radicais livres de oxigênio, capazes de potencializar a lesão hepatocitária, é influenciada pelos ácidos graxos livres que podem induzir a formação da lipoxigenase do citocromo p-450(46). A vitamina E, a vitamina C, o beta-caroteno – anti-oxidantes séricos – encontram-se diminuídos em pacientes com sobrepeso e obesidade em função não somente da formação de radicais livres de oxigênio, mas também da peroxidação lipídica(47).

Acredita-se, também, que a concentração hepática de ferro também se correlacione com grau de lesão hepática em pacientes com EHNA e, além disso, com a resistência insulínica(48).

Alguns hormônios sintetizados no tecido adiposo tem um papel importante na história natural da DHGNA. A leptina provavelmente contribui para o desenvolvimento da fibrose, por sua vez a adiponectina possui um efeito anti-inflamatório benéfico para o fígado(49).

A lesão hepatocelular em pacientes com DHGNA também se relaciona com a microbiota intestinal. Alguns estudos apontam o supercrescimento bacteriano e a produção de toxinas oriundas dessas bactérias como fontes de estresse oxidativo aos hepatócitos. Um dos mecanismos envolvidos foi representado pela produção de álcool e acetaldeído(50)(51).

2.4 O diagnóstico da DHGNA

O diagnóstico da DHGNA requer alguns critérios previamente estabelecidos, como:

- A identificação da esteatose hepática seja por exames de imagem ou através da histologia.
- Histórico passado de ausência do consumo de álcool significativo.
- Afastamento de outras causas de esteatose hepática.
- Ausência de outras causas de hepatopatias crônicas(52).

Na maioria da vezes, o diagnóstico é um achado incidental em pacientes assintomáticos que se quer apresentem alterações laboratoriais sugestivas da doença(53).

2.4.1 Exames laboratoriais

As aminotransferases podem estar leve a moderadamente alteradas, no entanto alguns pacientes possam apresentar seus níveis dentro da normalidade(54)(55). Sugere-se que a relação, entre os níveis de AST e ALT e a severidade da lesão hepática, não seja linear, visto que existem pacientes com graus de fibrose avançada, cujos valores das aminotransferases são normais(56).

A fosfatase alcalina e a GGT podem estar elevadas, separadamente ou em conjunto, geralmente de duas a três vezes o nível do limite superior da normalidade. Pacientes que já apresentem algum grau de cirrose por DHGNA, também podem apresentar níveis elevados de bilirrubina, hipoalbuminemia e alterações na provas de coagulação(41). Além disso, existem evidências que expressam uma relação entre a ferritina e o grau de fibrose hepática em

pacientes com DHGNA, principalmente quando a ferritina já se elevou acima de 1,5 vezes o limite superior da normalidade(57).

2.4.2. Exames de imagem

Existem vários exames radiológicos capazes de detectar algum grau de infiltração gordurosa no fígado. A ecografia abdominal, um método simples e sem radiação ionizante, é um dos meios capazes de avaliar a esteatose hepática e os achados mais comuns são a textura hiperecótica ou um fígado brilhante(58). Porém em pacientes obesos, a ultrassonografia tem uma taxa de falha importante, em um estudo comparativo de biópsias hepáticas pós-bariátrica a concordância entre os exames foi possível em menos da metade dos casos(59)(60).

Outros exames como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética também podem detectar algum grau de esteatose hepática, contudo são falhos na detecção da inflamação e da fibrose(61). A ressonância magnética com espectroscopia é um método mais sensível nos casos em que a esteatose é menor que 30%(62).

Um outro método disponível é a elastografia tecidual transitória (ETT), cujo princípio de realização é semelhante à ecografia abdominal com a emissão, através de um transdutor, de ondas ultrassônicas e ondas elásticas de baixa frequência. Sua primeira utilização se deu na França, em 2002, para avaliação do grau de fibrose em pacientes cronicamente infectados pelo vírus da hepatite C e, desde então, o método vem sendo utilizado para diversas finalidades(63). Esse exame é não-invasivo e, portanto, pode substituir a realização de uma biópsia hepática em casos selecionados. Suas vantagens representam a identificação não apenas do grau fibrose, como também a graduação da esteatose no parênquima hepático(64).

Existem algumas limitações da ETT principalmente relacionadas ao peso do indivíduo, o que dificulta sua utilização em pacientes com DHGNA (10-12).

2.4.3. A biópsia hepática

O exame padrão-ouro para diagnóstico da DHGNA é a biópsia hepática. É o único método capaz de excluir ou confirmar a EHNA e, também, é capaz de determinar o grau de severidade da doença. A principal crítica à biópsia é que a sua análise representa uma amostra

muito pequena do tecido hepático em comparativo com toda a extensão do órgão(8). Não existe recomendação rotineira de biópsia hepática, porém sugere-se sua realização nos seguintes casos:

- Suspeita do EHNA e necessidade do diagnóstico diferencial com outras hepatopatias crônicas.
- DHGNA com alto risco para fibrose avançada e inflamação.
- Alterações na transaminases persistentes por mais de um trimestre.
- Associação de síndrome metabólica e alterações na função hepática por mais de 6 meses(16).

Neste estudo observou-se a presença dos seguintes critérios histopatológicos: esteatose macrogoticular, balonização hepatocitária, hiperglicogenização nuclear, a presença de corpúsculos de Mallory, o infiltrado neutrocitário, a esteatose macrogoticular e, por último, a fibrose que foi classificada tanto pela localização no lóbulo hepático e quanto pelo escore NAS(NAFLD activity score)(65).

Tabela 1: Escore NAS – NAFLD activity score
Modificada de Brunt et al.(65)

Esteatose (%)	Inflamação Lobular	Balonização Hepatocitária
0:<5	0: nenhuma	0: nenhuma
1: 5-33%	1: < 2 focos	1: Poucas células
2: 34-66%	2: 2-4 focos	2: Muitas células
3: >66	3: > 4 focos	

2.5 O tratamento da DHGNA

2.5.1 Medidas Gerais

O manejo da doença baseia-se em medidas gerais, que devem ser feitas em todos os pacientes, como: evitar a ingestão de álcool, vacinar para hepatite A e B e, por último, modificar fatores de risco cardiovascular em pacientes com comorbidades da DHGNA(6).

Considerada como um pilar central do tratamento, a perda de peso é indicada para grande maioria dos pacientes com DHGNA, principalmente aqueles que apresentam sobrepeso e obesidade associada à esteatose. A redução do peso impacta não somente em melhora dos exames laboratoriais, como também na regressão da classificação histológica do fígado dos pacientes com DHGNA(66). Sugere-se um objetivo de perda de 0,5 a 1 quilograma por semana através de uma dieta hipocalórica, buscando-se uma meta de perder-se 10% do peso corporal em 6 meses(67).

2.5.2 O tratamento farmacológico

Recomenda-se o tratamento medicamentoso em pacientes com EHNA e fibrose, confirmada por biópsia, pelo menos em estágio 2. Aqueles indivíduos que não alcançaram a meta de perda de peso, também sugere-se tratamento farmacológico(8).

As medicações anti-diabéticas como as glitazonas e a liraglutida demonstraram efeito benéfico na regressão das alterações histológicas na biópsia hepática. Ressalta-se que a liraglutida também tem efeito adicional na perda de peso, porém seu uso ainda demanda mais estudos. A vitamina E, principalmente, por seus efeitos antioxidantes, também tem sido usada, porém os estudos mostram resultados conflitantes(68)(69). Por fim, temos algumas medicações que necessitam mais estudos para indicação de seu uso como o elafibranor, o ácido obeticolico, a atorvastatina e os ácidos graxos ômega-3(70–72).

2.5.3. O tratamento cirúrgico

Historicamente, a cirurgia bariátrica é indicada para pacientes obesos com IMC > 40 kg/m² ou IMC > 35 kg/m² com comorbidades específicas, desde o consenso de 1991 do National Institute of Health(73). Os resultados da cirurgia metabólica, que é tecnicamente

igual a cirurgia bariátrica e difere apenas em questão semântica no motivo pelo qual a houve indicação cirúrgica, foram descobertos ao acaso, próximo ao final do século passado, no seguimento de pacientes diabéticos que foram operados com algum tipo de técnica que desviasse o trânsito alimentar pelo intestino(74). Desde então, os resultados da cirurgia metabólica no tratamento do diabetes mellitus foram se mostrando superiores ao tratamento clínico no controle e na manutenção da glicemia normal desses pacientes(75).

Conforme a nova resolução nº 2131/15 de cirurgia bariátrica do Conselho Federal de Medicina, para pacientes com IMC > 35 kg/m² e esteatose hepática, também, está indicado o tratamento cirúrgico(76).

Vários são os efeitos da cirurgia metabólica no fígado de pacientes com DHGNA. Uma revisão de estudos prospectivos e retrospectivos demonstrou a regressão da esteatose, da inflamação e da fibrose, inclusive com alguns casos de remissão completa da doença, conforme demonstrado na tabela 2(11).

Acredita-se que a perda de peso esteja ligada a regressão de lesão hepática(77).

Referência	Pacientes	Estudo	Resultados (melhora)	Seguimento
Silverman et al.	91	Retrospectivo	Esteatose e fibrose	18,4
Mattar et al.	70	Prospectivo	Esteatose e fibrose	15
Cark et al.	16	Prospectivo	Esteatose, inflamação e fibrose	0,8
Motin et al.	90	Retrospectivo	Esteatose	12
Kein et al.	7	Prospectivo	Fibrose e inflamação	12
Barker et al.	19	Prospectivo	Esteatose, inflamação e fibrose	21,4
Csendes et al.	16	Prospectivo	Histologia	22
de Almeida et al.	16	Prospectivo	Esteatose, inflamação e fibrose	23,5
Furuya et al.	18	Prospectivo	Esteatose e fibrose	24
Liu et al.	39	Retrospectivo	Esteatose, inflamação e fibrose	18
Weiner et al.	116	Retrospectivo	Regressão completa	18,6
Meretto et al.	78	Retrospectivo	Fibrose	-
Vargas et al.	26	Prospectivo	Esteatose, inflamação e fibrose	16
Tai et al.	21	Prospectivo	Esteatose, inflamação e fibrose	12

Tabela 2: Resultados da cirurgia bariátrica em relação à DHGNA

Modificada de Sasaki et al. (11)

A avaliação minuciosa dos pacientes obesos no pré-operatório é importante para que se identifique indivíduos cirróticos, visto que isso pode contra-indicar a cirurgia, devido a

elevada mortalidade pós-operatória, principalmente naqueles casos de doença descompensada ou em pacientes com hipertensão portal(61).

Cabe ressaltar-se que, apesar dos benefícios citados anteriormente, algumas evidências apontam para progressão da doença em pacientes que, após a cirurgia, perdem peso rapidamente (78).

Dada magnitude da epidemia de obesidade atual e da sua relação com a DHGNA, listada como a maior causa de hepatopatia crônica, necessita-se que a suspeição clínica, o diagnóstico e o tratamento sejam realizados de forma objetiva para que se tente modificar o curso progressivo da doença.

Objetivou-se neste estudo comparar os resultados dos métodos não-invasivos de avaliação da fibrose no fígado com a biópsia hepática de pacientes obesos operados por cirurgia bariátrica há 1 ano.

3. REFERÊNCIAS

1. Coelho, H. Sociedade Brasileira de Hepatologia [Internet]. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. Atha Comunicação e Editora. Acesso em 09 dez 2019. Disponível em: https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/revista_monotematico_hepato.pdf
2. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma [Internet]. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). 2017. p. 137–63. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/9781681084657117010011>
3. Czaja A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Internet]. Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. 2005. p. 349–56. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1201/b14426-50>
4. Clanton J, Subichin M. The Effects of Metabolic Surgery on Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis [Internet]. Vol. 96, Surgical Clinics of North America. 2016. p. 703–15. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.03.008>
5. Shalhub S, Parsee A, Gallagher SF, Haines KL, Willkomm C, Brantley SG, et al. The Importance of Routine Liver Biopsy in Diagnosing Nonalcoholic Steatohepatitis in Bariatric Patients [Internet]. Vol. 14, Obesity Surgery. 2004. p. 54–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1381/096089204772787293>
6. Sachdev M, Riely C, Madan A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease of Obesity [Internet]. Vol. 16, Obesity Surgery. 2006. p. 1412–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1381/096089206778870012>
7. Ludwig J E al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Aug 19]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7382552>
8. Gigante DP, Dias-da-Costa JS, Olinto MTA, Menezes AMB, Silvia M. Obesidade da população adulta de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil e associação com nível sócio-econômico [Internet]. Vol. 22, Cadernos de Saúde Pública. 2006. p. 1873–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2006000900018>
9. Lassailly G, Caïazzo R, Pattou F, Mathurin P. Bariatric surgery for curing NASH in the morbidly obese? [Internet]. Vol. 58, Journal of Hepatology. 2013. p. 1249–51. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.026>
10. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis [Internet]. Vol. 149, Gastroenterology. 2015. p. 367–78.e5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
11. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current and Potential Future Treatments [Internet].

Vol. 5, *Frontiers in Endocrinology*. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2014.00164>

12. Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach [Internet]. Vol. 13, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016. p. 196–205. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2016.3>

13. Teixeira ARF, Bellodi-Privato M, Carvalheira JB, Pilla VF, Pareja JC, D'Albuquerque LAC. The Incapacity of the Surgeon to Identify NASH in Bariatric Surgery Makes Biopsy Mandatory [Internet]. Vol. 19, *Obesity Surgery*. 2009. p. 1678–84. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-009-9980-x>

14. Sporea I. Liver Elastography – An Update [Internet]. Vol. 15, *Medical Ultrasonography*. 2013. p. 304–14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11152/mu.2013.2066.154.isp23>

15. Garg K, Chang S, Scherzinger A. Obesity and Diabetes: Newer Concepts in Imaging [Internet]. Vol. 15, *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2013. p. 351–61. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2013.0039>

16. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016 Jun;63(6):1817–27.

17. Nassir F, Rector RS, Hammoud GM, Ibdah JA. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis. *Gastroenterol Hepatol* . 2015 Mar;11(3):167–75.

18. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2004 Apr;40(4):578–84.

19. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes Rev*. 2010 Jun;11(6):430–45.

20. Cotrim HP, Parise ER, Claudia P M, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile [Internet]. Vol. 10, *Annals of Hepatology*. 2011. p. 33–7. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)31584-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1665-2681(19)31584-4)

21. Parise ER, Salgado AL de A, Secaf R, Cerri L, Cerri G. Prevalência de esteatose hepática em ultra-sonografia de abdome. *GED gastroenterol endosc dig*. 2003;22(6):235–7.

22. Bertot LC, Adams L. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [Internet]. Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. p. 774. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17050774>

23. Ulijaszek SJ. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Pp. 252. (World Health Organization, Geneva, 2000.) SFr 56.00, ISBN 92-4-120894-5, paperback [Internet]. Vol. 35,

Journal of Biosocial Science. 2003. p. 624–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1017/s0021932003245508>

24. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1947–56.

25. Collaboration PS, Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies [Internet]. Vol. 373, *The Lancet*. 2009. p. 1083–96. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60318-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60318-4)

26. Sjöström L, Narbro K, David Sjöström C, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects [Internet]. Vol. 357, *New England Journal of Medicine*. 2007. p. 741–52. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa066254>

27. Kumar KS, Shiva Kumar K, Malet PF. Nonalcoholic Steatohepatitis [Internet]. Vol. 75, *Mayo Clinic Proceedings*. 2000. p. 733–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4065/75.7.733>

28. Ryoo J-H, Suh YJ, Shin HC, Cho YK, Choi J-M, Park SK. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension [Internet]. Vol. 29, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014. p. 1926–31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.12643>

29. Shahab O, Biswas R, Paik J, Bush H, Golabi P, Younossi ZM. Among Patients With NAFLD, Treatment of Dyslipidemia Does Not Reduce Cardiovascular Mortality [Internet]. Vol. 2, *Hepatology Communications*. 2018. p. 1227–34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/hep4.1241>

30. Siddiqui MS, Fuchs M, Idowu MO, Luketic VA, Boyett S, Sargeant C, et al. Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Cirrhosis Are Associated With Atherogenic Lipoprotein Profile [Internet]. Vol. 13, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015. p. 1000–8.e3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.10.008>

31. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*. 2016 Aug;65(2):425–43.

32. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1096–108.

33. Jäger S, Jacobs S, Kröger J, Stefan N, Fritsche A, Weikert C, et al. Association between the Fatty Liver Index and Risk of Type 2 Diabetes in the EPIC-Potsdam Study. *PLoS One*. 2015 Apr 22;10(4):e0124749.

34. US NCEP issues ATP III guidelines [Internet]; *Inpharma Weekly*. 2001. p. 3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2165/00128413-200112890-00003>

35. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut*. 2010 Oct;59(10):1410–5.
36. Loomba R, Schork N, Chen C-H, Bettencourt R, Bhatt A, Ang B, et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology*. 2015 Dec;149(7):1784–93.
37. Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance? *J Obes*. 2013 Jan 29;2013:839275.
38. Leite AB, Mattos AA de, Mattos AZ de, Coral GP, Evaldt S. Risk factors for nonalcoholic steatohepatitis in cryptogenic cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2012 Dec;49(4):245–9.
39. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss [Internet]. Vol. 39, *Hepatology*. 2004. p. 1647–54. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20251>
40. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):373–9.
41. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):399–408.
42. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology*. 1998 Apr;114(4):842–5.
43. Rensen SS, Slaats Y, Driessen A, Peutz-Kootstra CJ, Nijhuis J, Steffensen R, et al. Activation of the complement system in human nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009 Dec;50(6):1809–17.
44. Rensen SS, Slaats Y, Nijhuis J, Jans A, Bieghs V, Driessen A, et al. Increased hepatic myeloperoxidase activity in obese subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol*. 2009 Oct;175(4):1473–82.
45. Tajiri K, Shimizu Y, Tsuneyama K, Sugiyama T. Role of liver-infiltrating CD3+CD56+ natural killer T cells in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jun;21(6):673–80.
46. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002 Apr 18;346(16):1221–31.
47. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr*. 2000 Jun;136(6):727–33.

48. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*. 1999 Nov;117(5):1155–63.
49. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KSL, Cooper GJS. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest*. 2003 Jul;112(1):91–100.
50. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001 Feb;48(2):206–11.
51. Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology*. 2000 Nov;119(5):1340–7.
52. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases [Internet]. Vol. 67, *Hepatology*. 2018. p. 328–57. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29367>
53. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome [Internet]. Vol. 2, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014. p. 901–10. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70032-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70032-4)
54. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994 Oct;107(4):1103–9.
55. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2012 Jul;57(7):1925–31.
56. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1356–62.
57. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):77–85.
58. Lonardo A, Bellini M, Tondelli E, Frazzoni M, Grisendi A, Pulvirenti M, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and the “bright liver syndrome”: should a recently expanded clinical entity be further expanded? *Am J Gastroenterol*. 1995 Nov;90(11):2072–4.
59. de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DBV, de Athayde LGM, Santos AS, Bitencourt AGV, et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2008 Mar 7;14(9):1415–8.

60. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, et al. The Role of Ultrasound in the Diagnosis of Hepatic Steatosis in Morbidly Obese Patients [Internet]. Vol. 14, *Obesity Surgery*. 2004. p. 635–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1381/096089204323093408>
61. Rofsky NM, Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MR*. 1995 Feb;16(1):16–33.
62. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Feb;288(2):E462–8.
63. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis [Internet]. Vol. 29, *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2003. p. 1705–13. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001>
64. Wong GL-H, Wong VW-S. Fat and fiber: how the controlled attenuation parameter complements noninvasive assessment of liver fibrosis. *Dig Dis Sci*. 2015 Jan;60(1):9–12.
65. 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 Sep;94(9):2467–74.
66. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):121–9.
67. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes [Internet]. Vol. 13, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015. p. 2062–70. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.029>
68. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Dec;2(12):1107–15.
69. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1675–85.
70. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism*. 2008 Dec;57(12):1711–8.
71. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Apr;31(7):679–92.

72. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(8):1835–48.
73. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med*. 1991 Dec 15;115(12):956–61.
74. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who Would Have Thought It? An Operation Proves to Be the Most Effective Therapy for Adult-Onset Diabetes Mellitus [Internet]. Vol. 222, *Annals of Surgery*. 1995. p. 339–52. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-199509000-00011>
75. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):641–51.
76. Júnior M. CFM detalha lista de comorbidades que podem levar a indicação da cirurgia bariátrica [Internet]. [cited 2019 Aug 19]. Disponível em: https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=25939
77. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddy S, Sood GK. Effect of Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Vol. 6, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008. p. 1396–402. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.08.012>
78. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;17(6):1040–60.e11.

4. OBJETIVOS

Principal

Comparar os resultados obtidos, através da elastografia tecidual por fibroscan, do APRI e do NFS com a histologia hepática, em pacientes obesos com doença hepática gordurosa não-alcoólica submetidos à cirurgia bariátrica durante o período de março de 2016 até março de 2017.

Secundário

Descrever o perfil demográfico e clínico-laboratorial dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica por obesidade e doença hepática gordurosa não-alcoólica, no HCPA, no mesmo período citado anteriormente.

5. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

**Are Noninvasive Methods Comparable to Liver Biopsy in Postoperative Patients After
Bariatric Surgery?**

ABSTRACT

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease represents one of the main comorbidities associated with obesity. Hepatic evaluation of obese patients can be done noninvasively. Transient tissue elastography (TTE) may estimate the degree of hepatic fibrosis in obese patients, but there are restrictions to the method, mainly related to patients' BMI. **Objectives:** To compare the results of the evaluation of hepatic fibrosis by noninvasive with those determined by tissue histopathologic analysis after bariatric surgery (BS). **Methods:** This was a cross-sectional study with patient data collection, TTE, and liver biopsy, 1 year after BS. **Results:** Of the 94 selected patients, 30 underwent TTE and liver biopsy. The mean APRI was 0.2 ± 0.1 , and 36 patients (97.3%) were classified as F0–F1. The average in NFS was -2.0 ± 1.0 , with 25 patients (67%) classified as F0–F1 and 12 patients (32.4%) classified as F2. Agreement rate between Fibroscan and liver biopsy was 80.0%. After 1 year of BS, there was regression of inflammatory changes in all patients: 26 patients (72.2%) had some degree of nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD activity score ≥ 5) and after surgery no patient presented inflammation in the biopsy. Nine patients (24.3%) had fibrosis at surgery, and only two (5.4%) still had it 1 year after ($p < 0.008$). **Conclusion:** The use of non-invasive methods for estimating liver fibrosis is comparable to biopsy in patients undergoing BS. The biopsy could be reserved for the case stratified as higher risk by noninvasive methods.

Keywords: NAFLD, Fibroscan, Bariatric Surgery, Liver biopsy, APRI.

INTRODUCTION

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the leading cause of chronic liver disease in the world [1]. The spectrum of the disease includes steatosis, steatohepatitis with or without fibrosis, cirrhosis and may culminate in hepatocellular carcinoma [2]. The presence of hepatic steatosis is considered fundamental for diagnosis. This finding can be evaluated both by imaging and histopathologic examination of the liver. Although Liver biopsy is still considered the gold standard for diagnosing steatosis, it has the drawback of being an invasive method and subjected to sample variability [3].

Several radiological modalities are available to diagnose NAFLD. Abdominal ultrasound is routinely used to assess liver steatosis, but in obese patients, this method offers a significant failure rate. Computed tomography and magnetic resonance imaging can also be employed, however they fail to detect inflammation and fibrosis [4]. Additionally, transient tissue elastography (TTE) is also utilized for this mean and has the advantage to estimate concomitantly the presence of steatosis and fibrosis, noninvasively [5–7]. Several noninvasive methods can be used to evaluate liver fibrosis, including biochemical techniques such as APRI, FibroTest, and FIB-4 [8]. Elastography may be performed by several methods, including magnetic resonance imaging, but the most common form of evaluation is by TTE. Its mechanism is similar to the abdominal ultrasound with the emission of ultrasonic waves, and low-frequency elastic waves through a probe that may vary according to the examiner's interest. The measurements are performed in an intercostal space over the right lobe of the liver and generate a reading in kilopascals (kPa) regarding the degree of liver fibrosis. It was first used in France in 2002 to assess the degree of fibrosis in patients chronically infected with the hepatitis C virus [9,10]. TTE is a noninvasive method without ionizing radiation and

can replace liver biopsy in selected cases. The most commonly used form of TTE is FibroScan, for its practicality and low cost [5–7]. Some factors, such as very high body mass index (BMI), central fat distribution, and the degree of steatosis, however, may interfere with the results obtained [11].

There is still no specific pharmacological treatment approved for NAFLD, so weight loss is still the most effective therapeutic measure. Loss of more than 10% of body weight is associated with disease resolution [12,13]. Bariatric surgery (BS) plays an important role in the control of NAFLD not only in weight reduction, but also in the regression of steatosis and liver fibrosis [14,15]. The main objective of this study was to compare, in patients evaluated 1 year after BS, the results of the evaluation of hepatic fibrosis by biochemical noninvasive methods and Fibroscan TTE with those obtained by histopathologic analysis.

METHODS

A cross-sectional pilot study was performed on patients undergoing BS, from March 2016 to September 2017, at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), who completed 12 months postoperatively. The sampling was chosen by convenience. The study included all patients with a confirmed diagnosis of NAFLD by intraoperative liver biopsy, which is performed routinely, regardless of the degree of fibrosis, who agreed to participate after signing the informed consent form. The project was approved by the HCPA Research Ethics Committee (no. 5327). The absence of NAFLD was used as a study exclusion factor. Also excluded were patients with other causes of fatty disease, such as medications and Wilson disease, as well as hepatitis B and C viruses. Patients with high chronic alcohol consumption,

defined as greater than 14 or 21 units per week in women and men, respectively, were excluded.

Demographic data, complementary examinations, and information about the surgical procedure were collected through medical record analysis. Advanced laboratory fibrosis marker scores were calculated from laboratory tests: APRI and NAFLD fibrosis score (NFS) [16,17]. To calculate the APRI, the AST value was divided by its reference value and divided by the platelet count. The final result was multiplied by 100. The NFS was calculated from the following equation: $(-1675 + 0.037 \times \text{age} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{diabetes/glucose intolerance [yes = 1, no = 0]} + 0.99 \times \text{alanine aminotransferase (ALT) / AST} - 0.013 \times \text{platelets (10}^9/\text{L} - 0.66 \times \text{albumin (g/dL)}).$

All patients underwent intestinal bypass gastroplasty using the laparotomic Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) technique. In diabetic patients, a 100 cm-long biliopancreatic loop was performed, while the non-diabetics, underwent a 80 cm-long biliopancreatic loop reconstruction. For all patients, a 120 cm-long antecolic alimentary limb was made. The mesenteric breaches were not closed. Lateral enteroenteral anastomosis was made with a 100 mm linear stapler and closed with absorbable multifilament suture. The gastric pouch was made with a 100 mm linear stapler to contain approximately 40 mL in volume, and the endolateral gastroenterostomy was performed with a double-layer manual suture with absorbable multifilament suture.

All patients underwent percutaneous liver biopsy, soon after completing 1-year of the BS, ultrasound guided, performed with soft tissue biopsy needle (UNIGUN 18-gauge, 160 mm; Medax Medical Devices) under local anesthesia with 2% lidocaine with vasoconstrictor. The biopsies were fixed in formalin and embedded in paraffin for subsequent

staining with hematoxylin-eosin and picrosirius. Biopsies with fewer than five portal tracts were excluded from the analysis. The biopsies were evaluated by two different pathologists, blinded to the patients' clinical and elastographic data. The NAFLD activity score (NAS), stratified from 0 to 8, was used for histopathologic analysis: steatosis (0–3), lobular inflammation (0–3), and hepatocellular ballooning (0–2). A NAS greater than 5 was considered NASH; in the values of 3 and 4, it was considered mild NASH, and less than 3 indicates absence of NASH [18]. Fibrosis was stratified into 4 stages: F0, absence of fibrosis; F1, perisinusoidal or portal fibrosis; F2, perisinusoidal and portal fibrosis; F3, septal fibrosis or bridge fibrosis; and finally, F4, cirrhosis.

Fibroscan TTE was performed at the same time in a private clinic outside HCPA by two experienced operators (>1000 examinations), also blinded for biopsies. All examinations were performed with a portable FibroScan 402, with an M probe. The chosen anatomical point was the intersection of the middle axillary line with a transverse line that passes below the costal margin, at the level of the xiphoid appendix. The quantification of liver fibrosis was measured in kPa. The examinations were considered “adequate” when 10 or more valid measures were obtained, with interquartile variation (IQR) of less than 30% and success rate equal to or higher than 60%. Unreliable were those who did not meet these three parameters. The examinations, in which was not possible to acquire valid measurements, were classified as “examination failures.” Categorical variables were represented by absolute and relative frequency. Quantitative variables were represented by mean and standard deviation or represented by median and interquartile range (median [25th percentile; 75th percentile]). The variable - elasticity - was compared using the Mann-Whitney U or Kruskal-Wallis test. The Pabak index (adjusted κ) was used to verify the agreement between the biopsy fibrosis grade, FibroScan, NFS, and APRI classifications classified into three categories: F0–F1 (mild

fibrosis), F2 (moderate fibrosis), and F3–F4 (advanced fibrosis). This statistic may vary in the range [0;1], considering that values closer to 1 indicate that there is agreement between the evaluators. When significant, we classified agreement according to the following ranges: poor agreement (0–0.19), fair agreement (0.20–0.39), moderate agreement (0.40–0.59), substantial agreement (0.60–0.79), and almost perfect agreement (0.80–1.00) [19]. The significance level adopted was 0.05. Analyses were performed using the SPSS statistics software (version 18.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTS

From January 2017 to September 2018, 118 patients attended the BS outpatient clinic for 1-year postoperative consultation, and 94 of them had a diagnosis of NAFLD on intraoperative biopsy. Of these, 38 underwent a new ultrasound-guided percutaneous liver biopsy, and 33 underwent FibroScan. At FibroScan, three patients were classified as “examination failure.” The others presented adequate examinations. One patient was excluded from the study because of the occurrence of an intrahepatic hematoma after percutaneous biopsy.

Of the 37 patients, 29 (78.4%) were female, and the mean age was 46.6 ± 9.7 years. The average weight of the patients 1 year after surgery was 84.4 ± 15.4 kg. The average height was 1.60 ± 0.10 m. The mean preoperative BMI was 47.9 ± 8.5 kg/m², and after 1 year of surgery, it was 32.8 ± 5.8 kg/m², representing a mean reduction of 15.1 ± 4.6 kg/m² ($p < 0.001$). The results are shown in table 1. Two patients were reoperated during the period, both due to ventral hernia.

The average AST and ALT were 22.4 ± 8.9 and 27.8 ± 22.4 U/L, respectively. The mean Gamma-Glutamyl Transpeptidase (GGT) was 20.1 ± 10.8 U/L. Serum ferritin levels averaged 181.3 ± 167.6 ng/ml. The mean fasting blood glucose was 89.6 ± 14.6 mg/dL. The mean total cholesterol and high-density lipoprotein were 157.6 ± 39.8 and 58.0 ± 11.5 mg/dL, respectively. The average triglyceride was 82.7 ± 30.2 mg/dL. Demographic and clinical variable features data are shown in table 2 and 3.

After 1 year of BS, the degree of macrofotcular steatosis was less than 5% in 36 patients (97.3%). Only one patient (2.7%) had mild steatosis (defined as <33%). Fibrosis was absent in 35 patients (94.6%), and two patients (5.4%) had perivenular fibrosis (table 4). No patient presented criteria for the diagnosis of NASH, and the patient with the highest NAS scored 2 points. There was histological regression of inflammatory changes in all patients: 26 patients (72.2%) had some degree of NASH (NAS ≥ 5), and after surgery, no patient had inflammation on biopsy. Regarding fibrosis, nine patients (24.3%) had fibrosis at surgery, and only two patients (5.4%) still had fibrosis at the end of the follow-up ($p < 0.008$). There was agreement in all analyses of the pathologists. Comparative results are shown in Figure 1.

The results of the noninvasive (APRI, NFS, and FibroScan) and invasive (biopsy) assessment of liver fibrosis 1 year after BS are show in table 5. The mean APRI was 0.2 ± 0.1 , being that 36 (97.3%) of the patients were classified as F0–F1. The average NFS was -2.0 ± 1.0 ; 25 patients (67%) were classified as F0–F1, and 12 patients (32.4%) patients were classified as F2. Fibroscan was successfully performed on 30 patients: the results were classified as F0 (elasticity up to 5.4 kPa), F1 (elasticity 5.5 up to 7.9 kPa), F2 (elasticity from 8.0 to 9.4 kPa), F3 (elasticity from 9.5 to 12.4 kPa), and F4 (elasticity >12.4 kPa). In three patients, elastography was considered inconclusive. The mean valid liver parenchymal

elasticity was 6.49 ± 2.56 kPa. The average IQR was $17.2\% \pm 7.4\%$. As regards liver biopsy, 35 patients (94.6%) were classified as F0 and two patients (5.4%) were rated F1.

The agreement rate between Fibroscan and liver biopsy was 80.0%. Results were stratified into mild fibrosis (F0, F1) and moderate/advanced fibrosis (F2, F3, F4). The cutoff point for separating the two groups in Fibroscan for elasticity was 8.0 kPa. There were 24 patients (80.0%) with concordant and six patients (20.0%) with discordant examinations (table 6). Table 7 shows the agreement between APRI, NFS, Fibroscan, and liver biopsy. Agreement between APRI and liver biopsy was 97.2%; Pabak, 0.960 ($p < 0.001$), which suggests an almost perfect agreement between examinations. Fibroscan and NFS had an agreement of 80.0% (Pabak, 0.700; $p < 0.001$) and 58.3% (Pabak, 0.375; $p = 0.002$) with the biopsy, respectively.

DISCUSSION

The present study shows that noninvasive evaluation of liver fibrosis has a high rate of agreement with the evaluation of liver tissue by biopsy 1 year after BS. In addition, BS is an appropriate treatment for selected NAFLD patients, which has good results, as previously shown in the literature and reinforced in a review reported by Sasaki [15]. The reduction in BMI, as well, was similar to that found in previous studies [20,21].

The evaluation of postoperative liver fibrosis is an important concern: although most patients present partial or total histological regression, some individuals may progress their degree of fibrosis [22]. Follow-up by noninvasive methods allows the correct identification of these patients. Other studies have compared this strategy with liver biopsy in BS candidate

patients, but Garg was the only one who compared the use of Fibroscan TTE against liver biopsy in postoperative BS patients[23–25]. In this study, 32 patients completed the 1-year follow-up of BS. All TTEs were performed by the same operator within the week of surgery and 1 year after, and liver biopsy was also performed at the same time. The success rate of the TTE was 88% with the XL probe. The degree of elasticity of the parenchyma and the controlled attenuation parameter (CAP) were used to measure the degree of hepatic steatosis. Other noninvasive methods have not been tested together. Bariatric surgery results were similar [23].

The effects of BS on NAFLD have been evaluated by other studies using APRI and NFS, but the gold standard liver biopsy comparator was not used [26–28]. In this study, APRI showed almost perfect agreement with liver biopsy: 97.2% agreement (Pabak = 0.960, $p < 0.001$), a result that was greater than Fibroscan and NFS agreement.

Examination success rate was 90.9% in patients with a mean BMI of 32 kg/m², and examination agreement was 83.3% for comparison between FibroScan fibrosis and liver biopsy grades. In all patients whose examination was inconclusive, BMI was greater than 33 kg/m². The M probe was used, as this was the only one available for the examinations. In Garg's study, biopsy with Fibroscan was compared in patients operated for obesity treatment; the results were similar, but with the use of the XL probe [23]. Another limitation of the study was that the equipment used to perform the examinations did not have availability of CAP, which serves to measure the degree of hepatic steatosis. According to Petta's assessments, patients with high CAP values tend to have higher values for the degree of elasticity of the liver parenchyma, which may also explain the discordant values of biopsies [11,29]. Although Fibroscan TTE is considered to be highly reproducible and operator independent, there is

evidence that different inexperienced operators or operators are predictive factors of examination variability [30].

The pre-established cutoff point for stratification of patients with mild or advanced fibrosis still needs further studies to be clearly defined [10]. In this study, we chose to use the hepatic parenchyma elasticity cutoff point of 8 kPa to separate patients with mild fibrosis (F0, F1) from those with moderate/advanced fibrosis (F2, F3, and F4). In the study by Castera, the negative predictive values of the compiled studies were greater than 90% for the exclusion of advanced fibrosis, and it was suggested that the same cutoff be used for risk stratification of patients, and for patients with values greater than or equal to 8 kPa, a liver biopsy should be considered [31].

After 1 year of BS, there was histological regression of inflammatory changes in all patients: 26 patients (72.2%) had some degree of NASH, and after surgery, no patient had inflammation on biopsy. As for fibrosis, only two patients (5.4%) still had fibrosis in the same period. Several studies have already obtained the same results, according to a review reported by Sasaki [15]. The reduction in BMI was similar to the results found in other studies[20,21]. Some limitations of the study are remarkable. Sample size was defined by the number of patients who agreed to undergo a new biopsy. Most of the time, in order to avoid the risk of complication of a new biopsy, these patients chose not to participate in the study. Only one surgical technique was evaluated, the RYGB, preventing the effect of other types of surgeries performed for weight loss. The M probe is no longer suitable for obese patients, but the center did not provide the XL probe. The device did not have the CAP calculation, which serves as important additional data in the obese patient. By conducting the study in a single center, it decreases the external validity of this work. Even so, an agreement of 83.3% with the gold

standard was obtained. It is suggested that the results of mild fibrosis (F0/F1) by Fibroscan TTE are reliable and that a liver biopsy should be considered only in patients with moderate/advanced fibrosis results. In cases which Fibroscan is unreliable, APRI can be a safe tool to increase the accuracy of the assessment and support in clinical decision making. Two meta-analyses previously reported satisfactory results in the diagnosis of fibrosis, especially in higher degrees [32,33].

CONCLUSION

The use of noninvasive methods for estimating fibrosis after BS, including biochemical scores such APRI and FibroScan, is promising, though further studies are needed, especially in patients with advanced fibrosis. Liver biopsy could be reserved for diagnostic confirmation in cases identified as high risk by noninvasive methods.

REFERENCES

- [1] Sachdev MS, Riely CA, Madan AK. Nonalcoholic fatty liver disease of obesity. *Obes Surg* 2006;16:1412–9.
- [2] Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2016;17.
- [3] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328–57.

- [4] Rofsky NM, Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound, CT, MR* 1995;16:16–33.
- [5] Wong GL-H, Wong VW-S. Fat and fiber: how the controlled attenuation parameter complements noninvasive assessment of liver fibrosis. *Dig Dis Sci* 2015;60:9–12.
- [6] Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan J-G, Mi Y-Q, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017;66:1022–30.
- [7] Shi K-Q, Tang J-Z, Zhu X-L, Ying L, Li D-W, Gao J, et al. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1149–58.
- [8] Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis progression and regression. *J Hepatol* 2016;64:232–3.
- [9] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med & Biol* 2003;29:1705–13.
- [10] Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology* 2017;152:1544–77.
- [11] Petta S, Wong VW-S, Cammà C, Hiriart J-B, Wong GL-H, Marra F, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with

nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology* 2017;65:1145–55.

[12] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78.e5; quiz e14-5.

[13] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121–9.

[14] Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol : Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2008;6:1396–402.

[15] Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic Fatty liver disease: current and potential future treatments. *Front Endocrinol* 2014;5:164.

[16] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–54.

[17] Peleg N, Issachar A, Sneh-Arbib O, Shlomain A. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with

non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis : Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2017;49:1133–8.

[18] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–21.

[19] Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159–74.

[20] Khorgami Z, Arheart KL, Zhang C, Messiah SE, de la Cruz-Muñoz N. Effect of ethnicity on weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg* 2015;25:769–76.

[21] Admiraal WM, Bouter K, Celik F, Gerdes VEA, Klaassen RA, van Dielen FMH, et al. Ethnicity influences weight loss 1 year after bariatric surgery: a study in Turkish, Moroccan, South Asian, African and ethnic Dutch patients. *Obes Surg* 2013;23:1497–500.

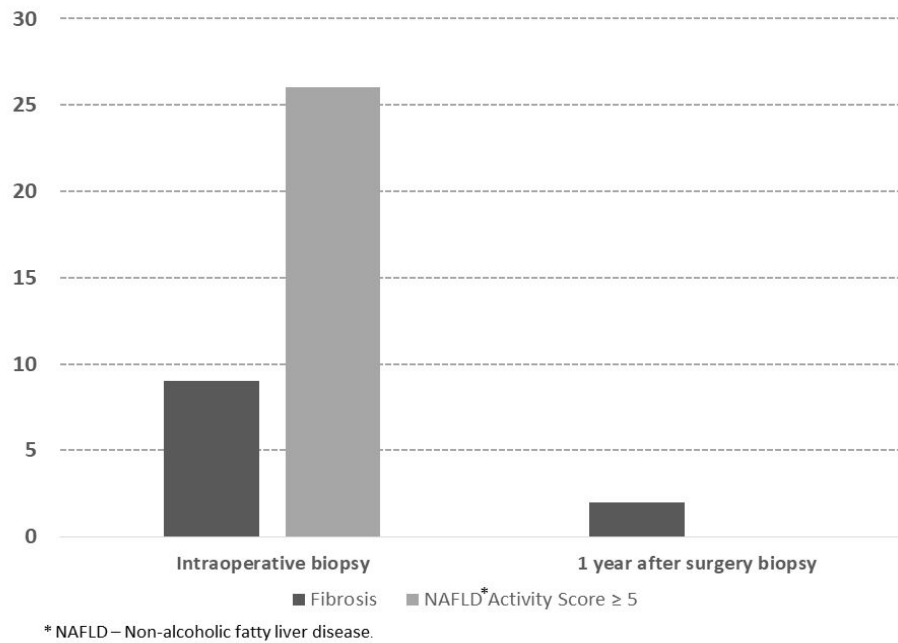
[22] Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol : Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2019;17:1040–1060.e11.

[23] Garg H, Aggarwal S, Shalimar, Yadav R, Datta Gupta S, Agarwal L, et al. Utility of transient elastography (fibroscan) and impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis : Off J Am Soc Bariatric Surg* 2018;14:81–91.

- [24] Naveau S, Lamouri K, Pourcher G, Njiké-Nakseu M, Ferretti S, Courie R, et al. The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. *Obes Surg* 2014;24:1693–701.
- [25] Barsamian C, Czernichow S, Sasso M, Miette V, Parlier D, Bouillot J-L, et al. Applicability, Reliability and Diagnostic Performance of Fibroscan for Liver Evaluation in Severe Obese Patients Candidate to Bariatric Surgery. *J Hepatol* 2015;64.
- [26] Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ: Can Med Assoc J = J de l'Association Medicale Can* 1996;155:1251–9.
- [27] Cazzo E, Jimenez LS, Pareja JC, Chaim EA. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on nonalcoholic fatty liver disease evaluated through NAFLD fibrosis score: a prospective study. *Obes Surg* 2015;25:982–5.
- [28] Loy JJ, Youn HA, Schwack B, Kurian M, Ren Fielding C, Fielding GA. Improvement in nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents undergoing bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis : Off J Am Soc Bariatr Surg* 2015;11:442–9.
- [29] Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol* 2015;62:1101–10.

- [30] Nascimbeni F, Lebray P, Fedchuk L, Oliveira CP, Alvares-da-Silva MR, Varault A, et al. Significant variations in elastometry measurements made within short-term in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol : Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2015;13:763-71.e1-6.
- [31] Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019;156:1264–1281.e4.
- [32] Kwok R, Tse Y-K, Wong GL-H, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cyokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol & Ther* 2014;39:254–69.
- [33] Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol* 2017;66:1486–501.

Figure 1: Liver biopsy – Intraoperative Fibrosis and NAS vs. 1 year postoperative biopsy
Fibrosis and NAS



p=0,008 for fibrosis

p - could not calculate because of NAS 1 year after surgery was 0

Table 1: Difference between weight and BMI in the preoperative period and one year after surgery.

	Before	After	Delta	p*
	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)	
Weight (Kg)	124,0 (28,4)	84,8 (18,0)	39,2 (13,6)	<0,001
IMC (kg/m ²)	47,9 (8,5)	32,8 (5,8)	15,1 (4,6)	<0,001

*paired t test; BMI, body mass index; SD, standard deviation.

Table 2 - Demographic characteristics of the population sample

		n (%)
Mean Age (SD)		46,6 (9,4)
Gender	Female	29 (78,4)
	Male	8 (21,6)
Color	White	35 (94,6)
	Non - White	2 (5,4)
Weight (kg) – mean (SD)		84,8 (18,0)
Height (m) – mean (SD)		1,60 (0,10)
BMI - mean (SD)		32,8 (5,8)
BMI Classification	Eutrophic	1 (2,7)
	Overweight	13 (35,1)
	Obesity G1	13 (35,1)
	Obesity G2	6 (16,2)
	Obesity G3	4 (10,8)
Reintervention	No	36 (97,3)
	Yes	2 (5,4)

Fonte: BMI, Body mass index; n, number of participants; SD, standard deviation.

Table 3- Clinical variables feature

		mean (SD)	median [p25; p75]	min - max
Albumin		4,3 (0,3)	4,3 [4,1; 4,5]	3,5 - 4,9
Total Calcium		9,3 (0,5)	9,3 [9,0; 9,7]	7,6 - 10,3
Serum Calcium		9,0 (1,1)	9,2 [9,0; 9,6]	4,6 - 10,1
Vitamin B12		430,7 (171,6)	380,2 [327,5; 461,6]	183,2 - 902,5
Uric Acid		4,2 (1,0)	4,1 [3,5; 4,8]	2,6 - 7,0
Ferritin		181,3 (167,6)	150,9 [64,5; 237,0]	6,8 - 742,8
Total Cholesterol		157,6 (39,8)	147,0 [123,5; 182,5]	118,0 - 276,0
HDL		58,0 (11,5)	57,0 [50,0; 66,0]	38,0 - 82,0
Triglycerides		82,7 (30,2)	84,0 [59,0; 99,0]	30,0 - 149,0
AST		22,4 (8,9)	20,5 [17,0; 25,0]	12,0 - 65,0
ALT		27,8 (22,4)	22,0 [17,0; 32,0]	5,0 - 144,0
GGT		20,1 (10,8)	16,0 [12,1; 23,0]	8,0 - 55,0
Fasting Blood Glucose		89,6 (14,6)	86,0 [80,0; 92,5]	71,0 - 140,0
Hemoglobine		13,1 (1,3)	13,2 [12,3; 13,9]	9,8 - 15,9
Platelets		271,3 (73,1)	260,0 [215,0; 304,0]	162,0 - 495,0
IG/Diabetes - n (%)	No	25 (69,4)		
	Yes	11 (30,6)		
Substance Abuse - n (%)	No	37 (100)		
NAFLD		-2,0 (1,0)	-2,0 [-2,6; -1,3]	-4,0 - 0,1
NAFLD Classification - n (%)	F0-F2	25 (67,6)		
	Undetermined	12 (32,4)		

Table 4 – Liver biopsy variables feature

		n (%)
Macrogoticular Steatosis	<5%	36 (97,3)
	Low Steatosis	1 (2,7)
Hepatocellular Ballooning	Absent	26 (70,3)
	Low	11 (29,7)
Nuclear Hyperglycogenization	Absent	19 (51,4)
	Low	17 (45,9)
	Moderate	1 (2,7)
Mallory Corpuscle	Absent	37 (100)
Neutrophil Infiltration	Absent	36 (97,3)
	Discreet	1 (2,7)
Macrogoticular Steatosis	Absent	37 (100)
Fibrosis	Absent	35 (94,5)
	Perivenular	2 (5,4)
Portal Fibrosis	Absent	37 (100)

Table 5 - Shows the results of the noninvasive (APRI, NFS, and Fibroscan) and invasive (biopsy) assessment of liver fibrosis 1 year after BS.

		mean (DP)	median [p25; p75]	min - max
NFS		-2,0 (1,0)	-2,0 [-2,6; -1,3]	-4,0 - 0,1
NFS	F0 - F1	25 (67,6)		
	F2	12 (32,4)		
	F3 - F4	0 (0)		
APRI		0,2 (0,1)	0,2 [0,2; 0,3]	0,1 - 0,6
APRI	F0 - F1	36 (97,3)		
	F2	1 (2,7)		
	F3 - F4	0 (0)		
Fibroscan	F0	12 (40)		
	F1	12 (40)		
	F2	3 (10)		
	F3	1 (3,3)		
	F4	2 (6,7)		
Biopsy	F0	35 (94,6)		
	F1	2 (5,4)		
Elasticity		6,5 (2,6)	5,7 [4,5; 7,7]	3,7 - 14,1
IQR		17,6 (7,4)	18,0 [12,0; 24,0]	4,0 - 30,0

NFS, Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score; APRI, aspartate aminotransferase to platelet ratio index; IQR, Interquartile range;

Table 6- Concordance between biopsy and elasticity estimated by transient tissue elastography.

		Liver Biopsy	
		F0 - F1	F2 - F4
		n (%)	n (%)
Elasticity	<8 Kpa	24 (80,0)	0 (0,0)
	≥ 8,0 Kpa	6 (20,0)	0 (0,0)

Concordance of 80,0%.

Kpa, Kilopascals; n, number of participants

Table 7 - Concordance (Pabak index) between the non-invasive methods.

		Biopsy			Fibroscan			NFS		
		F0 - F1	F2	F3 - F4	F0 - F1	F2	F3 - F4	F0 - F1	F2	F3 - F4
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fibroscan	F0 - F1	24 (66,6)	0 (0)	0 (0)						
	F2	3 (10,0)	0 (0)	0 (0)						
	F3 - F4	3 (10,0)	0 (0)	0 (0)						
NFS	F0 - F1	21 (58,3)	0 (0)	0 (0)	11 (39,3)	5 (17,9)	1 (3,6)			
	F2	15 (41,7)	0 (0)	0 (0)	8 (28,6)	1 (3,6)	2 (7,1)			
	F3 - F4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
APRI	F0 - F1	35 (97,2)	0 (0)	0 (0)	18 (64,3)	6 (21,4)	3 (10,7)	20 (57,1)	14 (40,0)	0 (0)
	F2	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)
	F3 - F4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Biopsy x Fibroscan = 80,0% of concordance. Pabak = 0,700 (p=<0,001)

Biopsy x NFS = 58,3% of concordance. Pabak = 0,375 (p=0,002)

Biopsy x APRI = 97,2% of concordance. Pabak = 0,960 (p=<0,001)

Fibroscan x NFS = 42,9% of concordance. Pabak = 0,149 (p=0,285)

Fibroscan x APRI = 64,3% of concordance. Pabak = 0,464 (p=<0,001)

NFS x APRI = 64,9% of concordance. Pabak = 0,357 (p=<0,003)

NFS, Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score; APRI, aspartate aminotransferase to platelet ratio index; n, number of participants.

6. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

Os Métodos não-invasivos são comparáveis a biópsia hepática em pacientes no pós-operatório de cirurgia bariátrica?

RESUMO

Introdução: A doença hepática gordurosa não-alcóolica representa uma das principais comorbidades associadas à obesidade. A avaliação hepática de pacientes obesos pode ser feita de forma não-invasiva. A elastografia tecidual transitória (ETT) pode estimar o grau de fibrose hepática, porém existem limitações relacionadas ao IMC dos pacientes. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi comparar os resultados da avaliação da fibrose hepática através de métodos não-invasivos com a biópsia hepática após a CBA. **Métodos:** Estudo transversal com coleta de dados de pacientes, realização da ETT e biópsia hepática, 1 ano após a CBA. **Resultados:** Dos 94 pacientes selecionados, 30 submeteram-se à ETT e a biópsia hepática. A média do APRI foi $0,2 \pm 0,1$, sendo que 36 (97,3%) pacientes foram classificados com F0 - F1. A média do NFS foi de $-2,0 \pm 1,0$, sendo que 25 (67%) pacientes foram classificados como F0 - F1 e que 12 (32,4%) pacientes foram classificados com F2. A concordância entre o Fibroscan e a biópsia hepática foi de 80,0%. Houve regressão das alterações inflamatórias em todos os pacientes - 26 (72,2%) pacientes apresentavam algum grau de EHNA ($NAS \geq 5$) e após a cirurgia nenhum paciente apresentou inflamação à biópsia. Quanto à fibrose, 9 (24,3%) pacientes apresentavam fibrose na cirurgia e apenas 2 (5,4%) pacientes ainda apresentavam fibrose no mesmo período ($p < 0,008$). **Conclusão:** O emprego de métodos não-invasivos de estimativa da fibrose hepática é comparável à biópsia após à CBA. A biópsia poderia ser reservada para os casos estratificados como maior risco pelos métodos não-invasivos.

Palavras-chave: DHGNA, Fibroscan, Cirurgia bariátrica, biópsia hepática, APRI

INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) representa a principal causa de doença hepática crônica no mundo [1]. O espectro da doença inclui esteatose, esteato-hepatite com ou sem fibrose, cirrose e, pode culminar, em carcinoma hepatocelular [2]. A presença de esteatose hepática é considerada fundamental para o diagnóstico. Esse achado pode ser avaliado tanto por exames de imagem quanto pela histologia hepática. Embora a biópsia do fígado ainda seja considerada o padrão ouro para o diagnóstico de esteatose, ela tem a desvantagem de ser um método invasivo e sujeito à variabilidade amostral [3].

Várias modalidades radiológicas estão disponíveis para diagnosticar DHGNA. A ultrassonografia abdominal é usada rotineiramente para avaliar a esteatose hepática, mas em pacientes obesos, esse método oferece uma taxa de falha significativa. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética também podem ser empregadas, porém não detectam inflamação e fibrose [4].

A elastografia transitória tecidual (ETT) também é utilizada para essa finalidade e tem a vantagem de estimar concomitantemente a presença de esteatose e fibrose, de forma não invasiva [5–7]. Vários métodos não invasivos podem ser usados para avaliar a fibrose hepática, incluindo testes bioquímicos como APRI, FibroTest e FIB-4 [8]. A elastografia pode ser realizada por vários métodos, incluindo ressonância magnética, no entanto a forma mais comum de avaliação é a ETT. Seu mecanismo é semelhante ao ultrassom abdominal com emissão de ondas ultrassônicas e ondas elásticas de baixa frequência através de uma sonda que pode variar de acordo com o interesse do examinador. As medições são realizadas em um

espaço intercostal sobre o lobo direito do fígado para gerar uma leitura em kilopascal (kPa) em relação ao grau de fibrose hepática. O método foi usado pela primeira vez, na França em 2002, para avaliar o grau de fibrose em pacientes cronicamente infectados pelo vírus da hepatite C [9,10]. A ETT é um método não invasivo sem radiação ionizante que pode substituir a biópsia hepática em casos selecionados. A forma mais comum de ETT usada é o Fibroscan, por sua praticidade e baixo custo [5–7]. Alguns fatores, como índice de massa corporal (IMC) muito alto, distribuição central de gordura e grau de esteatose, entretanto, podem interferir nos resultados obtidos [11].

Ainda não há tratamento farmacológico específico aprovado para DHGNA, portanto a perda de peso ainda é a medida terapêutica mais eficaz. A perda de mais de 10% do peso corporal está associada à resolução da doença [12,13]. A CBA desempenha um papel importante no controle da DHGNA não apenas na redução de peso, mas também na regressão da esteatose e fibrose hepática [14,15]. O principal objetivo deste estudo foi comparar, em pacientes avaliados 1 ano após a CBA, os resultados da avaliação de fibrose hepática por métodos não invasivos com os resultados obtidos pela análise histopatológica do fígado.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo piloto transversal em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, durante o período de março de 2016 até setembro de 2017, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que tenham completado 12 meses de pós-operatório. Foram incluídos no estudo todos os pacientes com o diagnóstico confirmado de DHGNA pela biópsia hepática intraoperatória, cuja a realização é feita de forma rotineira, independente do grau de fibrose, e que concordaram em participar da pesquisa, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa

do HCPA (nº 5327). A ausência de DHGNA foi utilizada como fator de exclusão do estudo. Foram, também, excluídos pacientes que apresentavam outras causas de doença gordurosa, como medicamentos e Doença de Wilson, bem como as hepatites virais B e C. Foram também excluídos pacientes com consumo crônico elevado de álcool, definido como maior que 14 ou 21 unidades/semana em mulheres e homens, respectivamente.

Os dados demográficos, exames complementares e as informações sobre o procedimento cirúrgico foram coletados por meio de análise de prontuário. Foram calculados, a partir dos exames laboratoriais, os escores marcadores de fibrose avançada: o APRI - AST to platelet ratio index e NAFLD Fibrosis score (NFS) [16,17]. Para o cálculo do APRI foi feita a divisão do valor das AST pelo seu valor de referência e redividido pela contagem de plaquetas, o resultado final foi multiplicado por 100. O NFS foi calculado a partir da seguinte equação: $(-1.675 + 0.037 \times \text{idade} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{diabetes/intolerância a glicose [sim = 1, não = 0]} + 0.99 \times \text{ALT/AST} - 0.013 \times \text{plaquetas (109/L)} - 0.66 \times \text{albumina (g/dL)}.$

Todos os pacientes foram submetidos à gastroplastia com derivação intestinal pela técnica do bypass gástrico em y-de-roux (BGYR) por via laparotômica. Em pacientes diabéticos foi confeccionada uma alça biliopancreática de 100 cm de comprimento. Os demais pacientes sem diabetes foi confeccionada alça biliopancreática com 80 cm de comprimento. Para todos os pacientes foi confeccionada uma alça alimentar antecólica de 120 cm de comprimento. As brechas mesentéricas não foram fechadas. A enteroenteroanastomose latero-lateral foi confeccionada com grampeador linear de 100 mm e fechada com fio multifilamentar absorvível. A bolsa gástrica foi confeccionada com grampeador linear de 100 mm para conter aproximadamente 40 ml de volume e a gastroenteroanastomose

termino-lateral foi realizada com sutura manual em dupla camada com fio multifilamentar absorvível.

Procedeu-se à biópsia hepática percutânea em todos os pacientes, logo após completarem um ano de CBA, guiada por ecografia, realizada com agulha de biópsia para tecido mole (UNIGUN 18G, 160mm, Medax Medical Devices), sob anestesia local com lidocaína 2% com vasoconstritor. As biópsias foram fixadas em formalina e embebidas em parafina para posterior coloração com hematoxilina-eosina e picrosírius. As biópsias com menos de 5 tratos portais foram excluídas da análise. As biópsias foram avaliadas por dois patologistas diferentes, cegados quanto aos dados clínicos e elastográficos dos pacientes. Foi utilizado para análise histopatológica o NAFLD activity score (NAS), estratificado de 0 a 8, a saber: esteatose (0-3), inflamação lobular (0-3) e balonização hepatocelular (0-2). O escore NAS > 5 foi considerado EHNA, nos valores de 3 e 4 foi considerado EHNA leve e abaixo de 3 ausência de EHNA [18]. A fibrose foi estratificada em 4 estágios: F0 - ausência de fibrose, F1 - fibrose perissinusoidal ou portal, F2 - perissinusoidal e portal, F3 - fibrose septal ou fibrose ponte e, por último, F4 - cirrose.

A ETT por Fibroscan foi realizada no mesmo período em uma clínica privada, externa ao HCPA, por dois operadores experientes (mais de 1000 exames), também cegados quanto às biópsias. Todos os exames foram realizados com Fibroscan portátil 402, com sonda M. O ponto anatômico escolhido para sua realização foi na intersecção da linha axilar média com uma linha transversal que passa abaixo do rebordo costal, ao nível do apêndice xifóide. A quantificação da fibrose hepática foi medida em quilopascals (kPa). Os exames foram considerados “adequados” quando obtidas dez ou mais medidas válidas, com variação interquartil (IQR) < 30% e taxa de sucesso igual ou superior a 60%. Foram considerados “não

confiáveis” aqueles que não atingiram esses três parâmetros. Exames em que não foi possível a aquisição de medidas válidas foram classificados como “falhas no exame”.

As variáveis categóricas foram representadas pela frequência absoluta e relativa. As variáveis quantitativas foram representadas por média e desvio-padrão ou representadas pela mediana e intervalo interquartilico (mediana [p25; p75]). Para as variáveis assimétricas, comparamos a distribuição da variável - elasticidade - pelo teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. O índice Pabak (Kappa ajustado) foi utilizado para verificar a concordância entre as classificações do grau de fibrose da biópsia, Fibroscan, NFS e APRI classificadas em três categorias: F0 – F1 (fibrose leve), F2 (fibrose moderada), F3 – F4 (fibrose avançada). Essa estatística pode variar no intervalo [0; 1] sendo valores mais próximos de 1 indica que há concordância entre os avaliadores. Quando significativo podemos classificar a concordância conforme as faixas: poor agreement (0–0.19), fair agreement (0.20–0.39), moderate agreement (0.40–0.59), substantial agreement (0.60–0.79) e almost perfect agreement (0.80–1.00) [23]. O nível de significância adotado foi de 0,05. As análises foram realizadas no SPSS statistics software(version 18.0, Chicago, IL).

RESULTADOS

No período de janeiro de 2017 até setembro de 2018, 118 pacientes compareceram ao ambulatório de CBA para consulta pós-operatória de 1 ano, sendo que 94 deles apresentavam, na biópsia intraoperatória, diagnóstico de DHGNA. Destes, 38 foram submetidos a uma nova biópsia hepática percutânea guiada por ecografia, e 33 também foram submetidos ao Fibroscan. Ao Fibroscan, três pacientes foram classificados como “falha no exame”. Os demais apresentaram exames adequados. Uma paciente foi excluída do estudo por ter

apresentado um hematoma intra-hepático após a punção percutânea para realização da biópsia.

Dos 37 pacientes, 29 (78,4%) eram do sexo feminino e a média de idade foi de $46,6 \pm 9,7$ anos. A média de peso dos pacientes, um ano após a cirurgia, foi de $84,4 \pm 15,4$ kg. A média de altura foi de $1,60 \pm 0,10$ m. A média de IMC no período pré-operatório foi de $47,9 \pm 8,5$ kg/m² e após um ano da cirurgia foi de $32,8 \pm 5,8$ kg/m², houve uma média de redução de $15,1 \pm 4,6$ kg/m² ($p < 0,001$). Os resultados estão demonstrados na Tabela 1. Foram reoperados dois pacientes no período, ambos por hérnia ventral.

A média da aspartato aminotransferase (AST) e da alanina aminotransferase (ALT) foi de $22,4 \pm 8,9$ U/L e de $27,8 \pm 22,4$ U/L, respectivamente. A média da gama-GT foi de $20,1 \pm 10,8$ U/L. Os níveis séricos de ferritina tiveram média de $181,3 \pm 167,6$ ng/ml. A média da glicemia de jejum foi $89,6 \pm 14,6$ mg/dL. A média do colesterol total e do HDL foram de $157,6 \pm 39,8$ mg/dL e de $58,0 \pm 11,5$ mg/dL. A média dos triglicerídeos foi de $82,7 \pm 30,2$ mg/dl. Os dados demográficos estão representados nas tabelas 2 e 3.

A Tabela 4 demonstra as variáveis analisadas nas biópsias hepáticas. A esteatose macrofotocular foi menor que 5% em 36 (97,3%) dos pacientes. Apenas 1 (2,7%) paciente apresentou esteatose leve (definida como menor que 33%). A fibrose foi ausente em 35 (94,6%) pacientes, sendo que 2 (5,4%) pacientes apresentaram fibrose perivenular. Nenhum paciente apresentou critérios para diagnóstico da EHNA e o paciente com maior pontuação no escore NAS obteve 2 pontos. Após 1 ano da cirurgia bariátrica, houve regressão histológica das alterações inflamatórias em todos os pacientes - 26 (72,2%) pacientes apresentavam algum grau de EHNA ($NAS \geq 5$) e após a cirurgia nenhum paciente apresentou inflamação à biópsia. Quanto à fibrose, 9 (24,3%) pacientes apresentavam fibrose na cirurgia e apenas 2

(5,4%) pacientes ainda apresentavam fibrose no mesmo período ($p < 0,008$). Houve concordância em todas as análises dos patologistas. Os resultados comparativos estão presentes na figura 1.

A Tabela 5, por sua vez, demonstra os resultados da avaliação não-invasiva (APRI, NFS e Fibroscan e invasiva (biópsia) da fibrose hepática um ano após a CBA. A média do APRI - AST to platelet ratio index foi $0,2 \pm 0,1$, sendo que 36 (97,3%) dos pacientes foram classificados com F0 - F1. A média do NAFLD fibrosis score foi de $-2,0 \pm 1,0$, sendo que 25 (67%) pacientes foram classificados como F0 - F1 e que 12 (32,4%) pacientes foram classificados com F2. O Fibroscan foi realizado com sucesso em 30 pacientes: os resultados foram classificados como F0 (elasticidade até 5,4 kPa), F1 (elasticidade de 5,5 até 7,9 kPa), F2 (elasticidade de 8,0 até 9,4 kPa), F3 (elasticidade de 9,5 até 12,4 kPa) e F4 (elasticidade acima de 12,4 kPa). Em 3 pacientes, a elastografia foi considerada como inconclusiva. A média da elasticidade parenquimatosa hepática válida foi de $6,49 \pm 2,56$ kPa. A média do IQR foi de $17,2 \pm 7,4\%$. Quanto à biópsia hepática, 35 (94,6%) pacientes foram classificados em F0, o restante - 2 (5,4%) - foi classificado com F1.

A taxa de concordância entre o Fibroscan e a biópsia hepática foi de 80,0%. Os resultados foram estratificados em fibrose leve (F0, F1) e em fibrose moderada/avançada (F2, F3, F4). O ponto de corte para separação dos dois grupos no Fibroscan para elasticidade foi de 8,0 kPa. Houve 24 (80,0%) pacientes com exames concordantes e 6 (20,0%) pacientes com exames discordantes. Os resultados estão alocados na Tabela 6.

Já a Tabela 7 traz a concordância entre o APRI, NFS, Fibroscan e a biópsia hepática. A concordância entre o APRI e a biópsia hepática foi de 97,2% - Pabak 0,960 ($p < 0,001$), o que sugere uma concordância quase perfeita entre os exames. O Fibroscan e o NFS tiveram

uma concordância de 80,0% - Pabak 0,700 ($p < 0,001$) e de 58,3% - Pabak 0,375 ($p = 0,002$) com a biópsia, respectivamente.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que a avaliação não-invasiva da fibrose hepática tem alta taxa de concordância com a avaliação do tecido hepático por biópsia um ano após CBA. Além disso, a CBA é um tratamento adequado para pacientes com DHGNA selecionados, e que apresenta bons resultados, conforme já demonstrado previamente na literatura e reforçado em revisão reportada por Sasaki [15]. A redução do IMC, também, foi semelhante ao encontrado em estudos anteriores [20,21].

A avaliação da fibrose hepática no pós-operatório mostra-se importante, embora a maioria dos pacientes apresentem regressão histológica parcial ou total, alguns indivíduos podem progredir o seu grau de fibrose [22]. O acompanhamento através de métodos não-invasivos permite a identificação correta desses pacientes.

Outros estudos compararam o uso de métodos não-invasivos com a biópsia hepática em pacientes candidatos à CBA, porém Garg foi o único que comparou a utilização da ETT por Fibroscan com a biópsia hepática em pacientes de pós-operatório de CBA [23–25]. Neste estudo, 32 pacientes finalizaram o acompanhamento de 1 ano de CBA. Todas as ETT foram realizadas pelo mesmo operador dentro da semana em que foi feita a cirurgia e 1 ano após, assim como a biópsia hepática também foi realizada nos mesmos períodos. A taxa de sucesso da EET foi de 88% com a sonda XL. Foram medidos o grau de elasticidade do parênquima e o CAP - controlled attenuation parameter - que serve para medir o grau de esteatose hepática.

Outros métodos não-invasivos não foram testados em conjunto. Os resultados da CBA foram semelhantes [23].

Os efeitos da CBA no DHGNA foram avaliados por outros estudos através do APRI e do NFS, porém não se utilizou o comparativo da biópsia hepática – padrão-ouro [26-28]. Neste estudo, o APRI apresentou uma concordância quase perfeita com a biópsia hepática - 97,2% de concordância (Pabak = 0,960, $p < 0,001$), resultado que foi superior a concordância do Fibroscan e do NFS.

A taxa de sucesso do exame foi de 90,9%, em pacientes com a média de IMC de 32 kg/m², e a concordância do exame foi de 80,0% para comparação entre os graus de fibrose do Fibroscan e da biópsia hepática. Em todos os pacientes que o exame foi inconclusivo, o IMC foi maior que 33 kg/m². Utilizou-se a sonda M, visto que essa era a única disponível para realização dos exames. No estudo de Garg, foi comparada a biópsia com o Fibroscan em pacientes operados para tratamento da obesidade, os resultados foram semelhantes, porém com utilização da Sonda XL [26]. Outra limitação do estudo foi que o equipamento utilizado para realização dos exames não apresentava disponibilidade do CAP - *controlled attenuation parameter* - que serve para medir o grau de esteatose hepática. Conforme as avaliações de Petta, pacientes com valores elevados do CAP, tendem a apresentar valores maiores no grau de elasticidade do parênquima hepático, isso pode, também, explicar os valores discordantes das biópsias [11,29]. Embora a ETT por Fibroscan seja considerada como altamente reprodutível e operador independente, existem evidências que diferentes operadores ou operadores inexperientes são fatores preditivos da variabilidade do exame [30].

O ponto de corte pré-estabelecido para a estratificação de doentes com fibrose leve ou avançada ainda necessita mais estudos para seja definido com clareza [10]. Optou-se por

utilizar, neste estudo, o ponto de corte da elasticidade do parênquima hepático foi de 8 kPa para separação de pacientes com fibrose leve (F0, F1), daqueles com fibrose moderada/avançada (F2, F3 e F4). No estudo realizado por Castera, os valores preditivos negativos dos estudos compilados foram maiores que 90% para exclusão da fibrose avançada, inclusive, sugeriu-se que o mesmo ponto de corte fosse utilizado para estratificação de risco dos pacientes, sendo que, para os pacientes com valores maiores ou iguais a 8 kPa, deveria-se considerar a realização de uma biópsia hepática [31].

Após 1 ano da cirurgia bariátrica, houve regressão histológica das alterações inflamatórias em todos os pacientes - 26 (72,2%) pacientes apresentam algum grau de EHNA e após a cirurgia nenhum paciente apresentava inflamação à biópsia. Quanto à fibrose, apenas 2 (5,4%) pacientes ainda apresentavam fibrose no mesmo período. Vários estudos já obtiveram os mesmos resultados, conforme revisão reportada por Sasaki [15]. A redução do IMC foi semelhante aos resultados encontrados em outros estudos [20,21].

São apontáveis algumas limitações do estudo. O tamanho da amostra foi definido pelo número de pacientes que concordaram em ser submetidos à uma nova biópsia. Na maioria das vezes, por decisão de evitar-se os riscos de complicação de uma nova biópsia, esses pacientes optaram por não participar da pesquisa. Apenas uma técnica cirúrgica foi avaliada, o BGYR, impossibilitando o efeito de outros tipos de cirurgias mais realizadas para perda de peso. A sonda M não é a mais adequada para os pacientes obesos, porém o centro não disponibilizava a sonda XL. O aparelho não dispunha do cálculo do CAP, que serve como dado adicional importante no paciente obeso. A realização do estudo em um único centro diminui a validade externa deste trabalho. Mesmo assim, obteve-se uma concordância de 83,3% com o padrão-ouro. Sugere-se que os resultados de fibrose leve (F0/F1), à ETT por Fibroscan, sejam

confiáveis, e que apenas em pacientes com resultados de fibrose moderada/avançada deva-se considerar a realização de uma biópsia hepática. Nos casos não confiáveis ao Fibroscan, o APRI pode ser uma ferramenta segura para aumentar a acurácia da avaliação e auxiliar na decisão clínica.

Em conclusão, a avaliação não-invasiva da fibrose hepática 1 ano após a CBA é útil e identifica com segurança os pacientes que alcançaram a meta de tratamento da obesidade com melhora da DHGNA. Além disso, o Fibroscan pode ser considerado um método confiável para ser utilizado nessa população, duas meta-análises já reportaram anteriormente resultados satisfatórios para o diagnóstico da fibrose, principalmente em graus mais elevados [32,33].

CONCLUSÃO

O uso de métodos não-invasivos para estimar a fibrose após a CBA, incluindo escores bioquímicos como APRI e FibroScan, é promissor, embora sejam necessários mais estudos, principalmente em pacientes com fibrose avançada. A biópsia hepática pode ser reservada para confirmação diagnóstica nos casos identificados como de alto risco por métodos não-invasivos.

REFERÊNCIAS

- [1] Sachdev MS, Riely CA, Madan AK. Nonalcoholic fatty liver disease of obesity. *Obes Surg* 2006;16:1412–9.
- [2] Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2016;17.

- [3] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328–57.
- [4] Rofsky NM, Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound, CT, MR* 1995;16:16–33.
- [5] Wong GL-H, Wong VW-S. Fat and fiber: how the controlled attenuation parameter complements noninvasive assessment of liver fibrosis. *Dig Dis Sci* 2015;60:9–12.
- [6] Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan J-G, Mi Y-Q, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatology* 2017;66:1022–30.
- [7] Shi K-Q, Tang J-Z, Zhu X-L, Ying L, Li D-W, Gao J, et al. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1149–58.
- [8] Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis progression and regression. *J Hepatology* 2016;64:232–3.
- [9] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med & Biol* 2003;29:1705–13.
- [10] Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology* 2017;152:1544–77.
- [11] Petta S, Wong VW-S, Cammà C, Hiriart J-B, Wong GL-H, Marra F, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values.

Hepatology 2017;65:1145–55.

[12] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78.e5; quiz e14-5.

[13] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121–9.

[14] Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol : Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2008;6:1396–402.

[15] Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic Fatty liver disease: current and potential future treatments. *Front Endocrinol* 2014;5:164.

[16] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–54.

[17] Peleg N, Issachar A, Sneh-Arbib O, Shlomain A. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis : Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2017;49:1133–8.

[18] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–21.

- [19] Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159–74.
- [20] Khorgami Z, Arheart KL, Zhang C, Messiah SE, de la Cruz-Muñoz N. Effect of ethnicity on weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg* 2015;25:769–76.
- [21] Admiraal WM, Bouter K, Celik F, Gerdes VEA, Klaassen RA, van Dielen FMH, et al. Ethnicity influences weight loss 1 year after bariatric surgery: a study in Turkish, Moroccan, South Asian, African and ethnic Dutch patients. *Obes Surg* 2013;23:1497–500.
- [22] Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol : Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2019;17:1040–1060.e11.
- [23] Garg H, Aggarwal S, Shalimar, Yadav R, Datta Gupta S, Agarwal L, et al. Utility of transient elastography (fibrosan) and impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis : Off J Am Soc Bariatric Surg* 2018;14:81–91.
- [24] Naveau S, Lamouri K, Pourcher G, Njiké-Nakseu M, Ferretti S, Courie R, et al. The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. *Obes Surg* 2014;24:1693–701.
- [25] Barsamian C, Czernichow S, Sasso M, Miette V, Parlier D, Bouillot J-L, et al. Applicability, Reliability and Diagnostic Performance of Fibrosan for Liver Evaluation in Severe Obese Patients Candidate to Bariatric Surgery. *J Hepatol* 2015;64.
- [26] Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *PROscar Safety Plus Efficacy Canadian*

Two year Study. CMAJ : Can Med Assoc J = J de l'Association Medicale Can

1996;155:1251–9.

[27] Cazzo E, Jimenez LS, Pareja JC, Chaim EA. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on nonalcoholic fatty liver disease evaluated through NAFLD fibrosis score: a prospective study. *Obes Surg* 2015;25:982–5.

[28] Loy JJ, Youn HA, Schwack B, Kurian M, Ren Fielding C, Fielding GA. Improvement in nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents undergoing bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis : Off J Am Soc Bariatr Surg* 2015;11:442–9.

[29] Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015;62:1101–10.

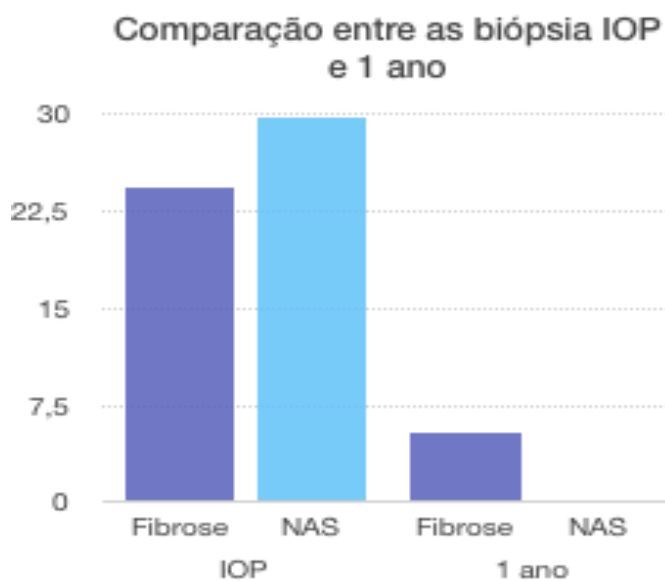
[30] Nascimbeni F, Lebray P, Fedchuk L, Oliveira CP, Alvares-da-Silva MR, Varault A, et al. Significant variations in elastometry measurements made within short-term in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol : Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2015;13:763-71.e1-6.

[31] Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019;156:1264–1281.e4.

[32] Kwok R, Tse Y-K, Wong GL-H, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol & Ther* 2014;39:254–69.

[33] Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:1486–501.

Figura 1 – Comparação das biópsias na cirurgia e 1 ano após



IOP – intraoperatório

NAS – NAFLD Activity Score

p* - não foi possível calcular por causa da coluna com 0 – NAS

p=0,008 - Fibrose

Tabela 1- Diferença de peso e IMC no período pré-operatório e após um ano da cirurgia

	Pré	Pós	Delta	p*
	média (DP)	média (DP)	média (DP)	
Peso (Kg)	124,0 (28,4)	84,8 (18,0)	39,2 (13,6)	<0,001
IMC (kg/m ²)	47,9 (8,5)	32,8 (5,8)	15,1 (4,6)	<0,001

*teste t pareado

Tabela 2 - Caracterização da amostra

		n (%)
Idade – média (DP)		46,6 (9,4)
Sexo	Feminino	29 (78,4)
	Masculino	8 (21,6)
Cor	Branco	35 (94,6)
	Não branco	2 (5,4)
Peso (kg) – média (DP)		84,8 (18,0)
Altura (m) – média (DP)		1,60 (0,10)
IMC- média (DP)		32,8 (5,8)
Classif. IMC	Eutrófico	1 (2,7)
	Sobrepeso	13 (35,1)
	Obesidade G1	13 (35,1)
	Obesidade G2	6 (16,2)
	Obesidade G3	4 (10,8)
Reintervenção	Não	36 (97,3)
	Sim	2 (5,4)

Tabela 3- Caracterização das variáveis Clínicas

		média (DP)	mediana [p25; p75]	min - máx
Albumina		4,3 (0,3)	4,3 [4,1; 4,5]	3,5 - 4,9
Cálcio Total		9,3 (0,5)	9,3 [9,0; 9,7]	7,6 - 10,3
Cálcio Sérico		9,0 (1,1)	9,2 [9,0; 9,6]	4,6 - 10,1
Vitamina B12		430,7 (171,6)	380,2 [327,5; 461,6]	183,2 - 902,5
Ácido úrico		4,2 (1,0)	4,1 [3,5; 4,8]	2,6 - 7,0
Ferritina		181,3 (167,6)	150,9 [64,5; 237,0]	6,8 - 742,8
Colesterol Total		157,6 (39,8)	147,0 [123,5; 182,5]	118,0 - 276,0
HDL		58,0 (11,5)	57,0 [50,0; 66,0]	38,0 - 82,0
Triglicérides		82,7 (30,2)	84,0 [59,0; 99,0]	30,0 - 149,0
AST		22,4 (8,9)	20,5 [17,0; 25,0]	12,0 - 65,0
ALT		27,8 (22,4)	22,0 [17,0; 32,0]	5,0 - 144,0
GGT		20,1 (10,8)	16,0 [12,1; 23,0]	8,0 - 55,0
Glicemia Jejum		89,6 (14,6)	86,0 [80,0; 92,5]	71,0 - 140,0
Hemoglobina		13,1 (1,3)	13,2 [12,3; 13,9]	9,8 - 15,9
Plaquetas		271,3 (73,1)	260,0 [215,0; 304,0]	162,0 - 495,0
IG/Diabete - n (%)	Não	25 (69,4)		
	Sim	11 (30,6)		
Abuso Substâncias - n (%)	Não	37 (100)		
NAFLD		-2,0 (1,0)	-2,0 [-2,6; -1,3]	-4,0 - 0,1
Class. NAFLD - n (%)	F0-F2	25 (67,6)		
	Indet.	12 (32,4)		

Tabela 4– Caracterização das variáveis da biópsia hepática

		n (%)
Esteatose Macroglotricular	<5%	36 (97,3)
	esteatose Leve	1 (2,7)
Balonização Hepatocitária	Ausente	26 (70,3)
	Leve	11 (29,7)
Hiperglicogenização Nuclear	Ausente	19 (51,4)
	Leve	17 (45,9)
	Moderada	1 (2,7)
Corpúsculo de Mallory	Ausente	37 (100)
Infiltrado Neutrocitário	Ausente	36 (97,3)
	Discreto	1 (2,7)
Esteatose Microglotricular	Ausente	37 (100)
Fibrose	Ausente	35 (94,5)
	Perivenular	2 (5,4)
Fibrose Portal	Ausente	37 (100)

Tabela 5- Classificação das variáveis

		média (DP)	médiana [p25; p75]	min - máx
NFS		-2,0 (1,0)	-2,0 [-2,6; -1,3]	-4,0 - 0,1
NFS	F0 - F1	25 (67,6)		
	F2	12 (32,4)		
	F3 - F4	0 (0)		
APRI		0,2 (0,1)	0,2 [0,2; 0,3]	0,1 - 0,6
APRI	F0 - F1	36 (97,3)		
	F2	1 (2,7)		
	F3 - F4	0 (0)		
Fibroscan	F0	12 (40)		
	F1	12 (40)		
	F2	3 (10)		
	F3	1 (3,3)		
	F4	2 (6,7)		
Biópsia	F0	35 (94,6)		
	F1	2 (5,4)		
Elasticidade		6,5 (2,6)	5,7 [4,5; 7,7]	3,7 - 14,1
IQR		17,6 (7,4)	18,0 [12,0; 24,0]	4,0 - 30,0

Tabela 6- Concordância entre a biópsia e a elasticidade

		Biópsia hepática	
		F0 - F1	F2 - F4
		n (%)	n (%)
Elasticidade	< 8,0 kPa	24 (80,0)	0 (0,0)
	≥ 8,0 kPa	6 (20,0)	0 (0,0)

Concordância de 80,0%.

Tabela 7 - Concordância (índice de Pabak) entre os métodos não-invasivos

		Biópsia			Fibroscan			NFS		
		F0 - F1	F2	F3 - F4	F0 - F1	F2	F3 - F4	F0 - F1	F2	F3 - F4
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fibroscan	F0 - F1	20 (66,6)	0 (0)	0 (0)						
	F2	3 (10,0)	0 (0)	0 (0)						
	F3 - F4	3 (10,0)	0 (0)	0 (0)						
NFS	F0 - F1	21 (58,3)	0 (0)	0 (0)	11 (39,3)	5 (17,9)	1 (3,6)			
	F2	15 (41,7)	0 (0)	0 (0)	8 (28,6)	1 (3,6)	2 (7,1)			
	F3 - F4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
APRI	F0 - F1	35 (97,2)	0 (0)	0 (0)	18 (64,3)	6 (21,4)	3 (10,7)	20 (57,1)	14 (40,0)	0 (0)
	F2	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)
	F3 - F4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Biópsia x Fibroscan = 80,0% de concordância. Pabak = 0,700 (p=<0,001)

Biópsia x NFS = 58,3% de concordância. Pabak = 0,375 (p=0,002)

Biópsia x APRI = 97,2% de concordância. Pabak = 0,960 (p=<0,001)

Fibroscan x NFS = 42,9% de concordância. Pabak = 0,149 (p=0,285)

Fibroscan x APRI = 64,3% de concordância. Pabak = 0,464 (p=<0,001)

NFS x APRI = 64,9% de concordância. Pabak = 0,357 (p=<0,003)

7. APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE 1

Formulário de coleta de dados

Data Cirurgia: ___/___/___ Mês de Pós-operatório: ___
Prontuário: _____ - ___ Coletador: _____
Nome: _____ Telefone: _____
Peso: _____, ___ kg Altura: _____, _____ m
Cor: ()Branco ()Negro Sexo: ()M ()F
Data Nascimento: ___/___/___ Data Óbito: ___/___/___
Reintervenção: ()Não ()Sim Data: ___/___/___ Motivo: _____
Albumina: _____ Cálcio total: _____ Cálcio Sérico: _____ Vit. B12: _____
Ác. Úrico: _____ Ferritina: _____
Colest. total: _____ HDL: _____ Trglicer.: _____
TGO: _____ TGP: _____ GGT: _____
Glicemia de jejum: _____
Hb: ___ VCM: ___ HCM ___ RDW: ___ Leuc ___ Bastos ___ Eosinófilos ___
Abuso de substâncias: ()sim () não
Comorbidades: _____
Biópsia: _____

ANEXO 1

Estadiamento da Fibrose por Brunt (65)

F0	Sem fibrose
F1	Fibrose perivenular ou perissinusoidal
F2	Fibrose perivenular e perissinusoidal
F3	Fibrose ponte
F4	Cirrose

ANEXO 2

TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título do Projeto: Concordância entre o Fibroscan e a histologia hepática em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica submetidos à cirurgia bariátrica ao final de um ano de acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é verificar se existe possibilidade de acompanhar a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) através de exame de imagem não-invasivo. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: autorizar a coleta de dados em seu prontuário, realizar um exame indolor chamado de FIBROSCAN e realizar uma biópsia hepática guiada por ultrassonografia. O FIBROSCAN é parecido com uma ultrassonografia, ou seja, o aparelho será encostado em sua pele da barriga, e permitirá que a imagem do interior dela apareça em um monitor de vídeo. Será utilizado gel para facilitar a transmissão da imagem. A biópsia hepática será realizada através de uma agulha para coletar uma pequena amostra de seu fígado (tamanho de um grão de arroz). Para tanto, será aplicada anestesia local por injeção na pele da barriga. Os possíveis riscos são: dor ou desconforto no local da injeção, inchaço, hematoma, sangramento, infecção no local do procedimento ou perto do fígado.

Além dos riscos citados acima, poderá haver desconforto pelo seu tempo para a aplicação deste Termo, para a realização do exame FIBROSCAN e da biópsia hepática.

A pesquisa poderá ou não trazer benefício direto aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do entendimento sobre a DHGNA, fato que poderá contribuir no atendimento de outros pacientes no futuro.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação, como despesas de transporte, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Manoel Trindade, ou com o Dr. Pedro Funari Pereira, no Serviço de Cirurgia Digestiva do HCPA ou pelo telefone 33598232. Também poderá ser contatado o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

ANEXO 3

VARIÁVEIS ANALISADAS NAS BIÓPSIAS

a) Esteatose : Grau: (0 – 3) – Avaliação padrão parenquimatoso:

0. < 5%

1. 5 a 33%

2. >33 – 66%

3. > 66%

Esteatose Microgoticular (0 - 2) 0- Ausente / 1 – Discreto/ 2- Marcado

Esteatose Macrogoticular (0 – 3) 0 – <5% / 1 – 5-33%/ 2 - 33-66%/ 3 > 66%

Balonização (0 – 2) – Célula arredondada e citoplasma claro.

0. ausente

1. leve

2. moderado

B) Infiltrado:

Infiltrado Lobular : (0 – 2)

0. ausente

1. discreto

2. moderado

C) Fibrose:

Fibrose portal(0-1): 0 - ausente/ 1 - presente

Estágio

0. ausente

1. Perivenular

2. Septos

3. Cirrose

Fibrose (0-4)

0. ausência de fibrose

1. fibrose perissinusoidal ou periportal

2. fibrose perissinusoidal e periportal

3. fibrose septal ou fibrose ponte

4. Cirrose

D) Mallory: 0 – ausente/ 1 – raros / 2- numerosos

E) Hiperglicogenização Nuclear : 0 – ausente/ 1 – leve / 2- moderado