

SILVANIA KLUG PIMENTEL

AVALIAÇÃO DO ESCORE DE FIBROSE HEPÁTICA PARA
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM
PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA

Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Clínica
Cirúrgica do Setor de Ciências da
Saúde da Universidade Federal do
Paraná, como requisito parcial à
obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cezar
Uili Coelho

CURITIBA

2008

À Weverley, meu esposo, pelo amor, grande paciência, compreensão, companheirismo e amizade.

À memória de meu pai, Jose de Assis Pimentel, à quem sempre dedicarei minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Julio César Uili Coelho, Professor Titular e Chefe do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Universidade Federal do Paraná, pelo exemplo de profissionalismo e dedicação à cirurgia e pela orientação desta tese.

Aos Amigos Dr. Rodrigo Strobel e Dr. Flávio Ivano por cederem seu tempo e acesso ao banco de dados de seus pacientes.

A amiga, Dra. Danielle Giacometti Sakamoto, médica patologista, Chefe do Serviço de Patologia do Hospital Evangélico de Curitiba, pela dedicação e excelente qualidade técnica essenciais para a elaboração deste estudo.

Ao Laborcentro, Laboratório Central de Patologia, por fornecer o material de biópsias hepáticas com ótima qualidade e de forma rápida e organizada.

Dr. Ivan Collaço, Chefe do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital do Trabalhador de Curitiba, pela amizade e incentivo constante ao meu aprimoramento profissional e acadêmico.

Ao Laboratório Frischmann Aisengart e Dr. Jaime Rocha, pelos exames laboratoriais de excelente qualidade e apoio à realização deste estudo.

A amiga, Dra. Carolina Gomes Gonçalves pelas boas idéias.

Ao Dr. Paul Angulo, médico hepatologista e pesquisador da clínica Mayo, idealizador do escore de fibrose para NAFLD utilizado neste estudo.

Minha Mãe, Sueli e aos meus irmãos, Mozart e Gustavo, e aos pequenos grandes amores da minha vida: Caio, Lara, Shinji, Akemi, Duda e Felipe, por vocês existirem.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AAM	Anticorpo anti Mitocondrial
APRI	Aspartate transaminase to platelets ratio index
AST	Aspartato aminotransferase
CHE	Células hepáticas estreladas
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM II	Diabete melito tipo II
DP	Desvio padrão
FGF	Fibroblast growth factor
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice da massa corporal
GGT	Gamaglutamiltranspeptidase
GJA	Glicemia de jejum aumentada
MEC	Matriz extracelular
OMS	Organização Mundial da Saúde
RNI	Razão normalizada internacional
ROC	Receiver operator characteristic
RV	Razão de verossimilhança
TAP	Tempo de ativação de protrombina
TGF ®	Transforming growth factor beta
TNF <	Tumor necrosis factor alfa
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

RESUMO

Pacientes com obesidade mórbida apresentam um risco significativo para doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e para suas formas mais graves, a esteato-hepatite e a cirrose hepática. O diagnóstico de tais alterações é importante, principalmente na avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica. Até o momento, a biópsia hepática é o procedimento com maior precisão para tal diagnóstico. Este estudo teve como objetivo avaliar o escore de fibrose hepática em DHGNA em pacientes com obesidade mórbida em nossa população. Neste estudo, foram incluídos 158 pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica. Idade, índice de massa corporal, hiperglicemia, albumina, contagem de plaquetas e razão AST/ALT foram aplicados à fórmula do escore de fibrose. Valores acima de 0,676 indicavam fibrose avançada e abaixo de -1,455 indicavam ausência de fibrose. Estes valores foram comparados com os achados de biópsia hepática realizados no intra-operatório. A presença de fibrose avançada foi diagnosticada com boa precisão, valor preditivo positivo de 83,7%. O escore teve melhor precisão para excluir fibrose avançada, com valor preditivo negativo de 97,2%. Em 25 pacientes (16%) o escore resultou indeterminado entre os pontos de corte. A sensibilidade e especificidade do escore foi de 83% e 97% respectivamente. O escore de fibrose para DHGNA apresenta elevada precisão para reconhecer e excluir fibrose avançada em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica.

Palavras-chave: Fígado gorduroso. Cirrose. Obesidade mórbida. Cirurgia bariátrica.

ABSTRACT

Evaluation of the NAFLD fibrosis score for patients undergone bariatric surgery.

Morbidly obese patients have an increased risk for NAFLD (nonalcoholic fat liver disease). Its severe form, the NASH (nonalcoholic steato hepatitis) may cause liver fibrosis. The diagnosis of advanced fibrosis has great value during the pre operative evaluation for bariatric surgery. So far, the liver biopsy has the highest accuracy in the diagnosis of liver fibrosis. The goal of this study is to evaluate the NAFLD fibrosis score in a morbidly obese patients group in our population. In this study 158 morbidly obese patients underwent bariatric surgery were included. Age, body mass index, hyperglycemia, platelet count, albumin and AST/ALT ratio were applied to the score formula. Scores above 0.676 were indicative for the presence of advanced liver fibrosis and scores under -1,455 for the absence of advanced liver fibrosis. These scores were compared to the liver biopsy findings. The presence of advanced fibrosis could be diagnosed with good accuracy, with a positive predictive value of 83,7%. The score had a higher accuracy to exclude advanced fibroses with a negative predictive value of 97%. Twenty-five patients (16%) had scores between the cutoffs points and were identified as indeterminate. The score sensibility and specificity was 83% and 97% respectively. The NAFLD fibrosis score has high accuracy to identify and exclude advanced liver fibrosis in morbidly obese patients underwent bariatric surgery.

Key words: Fatty liver. Liver cirrhosis. Obesity, morbid. Bariatric surgery

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1-	MECANISMOS CELULARES DA FIBROSE HEPÁTICA.....	20
FIGURA 2-	GASTROPLASTIA REDUTORA COM DERIVAÇÃO INTESTINAL EM Y DE ROUX.....	26
FIGURA 3-	FOTOMICROGRAFIA REVELANDO PARÊNQUIMA HEPÁTICO COM ESTEATOSE E FIBROSE ESTÁDIO 0.....	27
FIGURA 3.1-	DETALHE DO ESPAÇO PORTA NORMAL.....	27
FIGURA 4-	FOTOMICROGRAFIA REVELANDO PARÊNQUIMA HEPÁTICO COM ESTEATOSE E FIBROSE ESTÁDIO 1.....	27
FIGURA 4.1-	DETALHE DO ESPAÇO PORTA COM FIBROSE ESTÁDIO 1	27
FIGURA 5-	FOTOMICROGRAFIA REVELANDO PARÊNQUIMA HEPÁTICO COM ESTEATOSE E FIBROSE ESTÁDIO 2.....	28
FIGURA 5.1-	DETALHE DO ESPAÇO PORTA COM FIBROSE ESTÁDIO 2.....	28
FIGURA 6-	FOTOMICROGRAFIA REVELANDO PARÊNQUIMA HEPÁTICO COM ESTEATOSE E FIBROSE ESTADIO 3	28
FIGURA 6.1-	DETALHE DO ESPAÇO PORTA COM FIBROSE ESTÁDIO 3.....	28
FIGURA 7 -	FOTOMICROGRAFIA REVELANDO PARÊNQUIMA HEPÁTICO COM ESTEATOSE E FIBROSE ESTÁDIO 4 (CIRROSE).....	28
FIGURA 7.1-	DETALHE DO ESPAÇO PORTA COM FIBROSE ESTÁDIO 4.....	28
GRÁFICO 1	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME ESTÁDIO DE FIBROSE.....	31

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - ESTÁDIO DE FIBROSE.....	27
TABELA 2 - DADOS DEMOGRÁFICOS E DE ACHADOS DE BIÓPSIA.....	30
TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME O ESCORE E O ESTÁDIO HISTOLÓGICO.....	32
TABELA 4 - RESULTADOS DE TESTES ESTATÍSTICOS.....	32

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
1.1	OBJETIVO.....	12
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1	DEFINIÇÃO DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA	13
2.1.1	DHGNA e a Síndrome metabólica.....	13
2.2	PATOGÊNESE.....	14
2.3	QUADRO CLÍNICO.....	16
2.3.1	Histologia.....	17
2.4	FIBROGÊNESE HEPÁTICA.....	18
2.5	TRATAMENTO DA DHGNA.....	21
2.6	DHGNA E CIRURGIA BARIÁTRICA.....	21
2.7	MARCADORES NÃO INVASIVOS PARA O DIAGNÓSTICO DE FIBROSE HEPÁTICA.....	22
2.7.1	Escore de fibrose para Doença Hepática não alcoólica.....	23
3	PACIENTE E MÉTODOS.....	25
3.1	PACIENTES.....	25
3.2	PROCEDIMENTO CIRÚRGICO.....	25
3.3	ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS.....	26
3.4	DETERMINAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE APLICANDO O ESCORE DE FIBROSE.....	29

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
4 RESULTADOS.....	30
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	30
4.2 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA.....	30
4.3 AVALIAÇÃO DO ESCORE DE FIBROSE.....	31
5 DISCUSSÃO.....	33
6 CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) tornou-se a causa mais comum de doença crônica do fígado, devido ao crescimento dos índices de obesidade em todo mundo.(1-4) A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica o excesso de peso em categorias conforme o índice de massa corporal (IMC): IMC de 25–29.9, como sobrepeso ou pré-obeso, 30–34.9, como obeso classe I; 35–39.9 classe II; e IMC acima de 40, como obeso classe III.(5,6) Na última década, nos Estados Unidos houve um crescimento de 23% para 30% na prevalência de obesidade classes II e III.(7) No Brasil, segundo dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), o número de mulheres com excesso de peso supera em oito vezes o número de mulheres com déficit ponderal e para os homens este número é quinze. Em geral, 40,6% dos brasileiros apresenta excesso de peso e 10% são considerados obesos.(8) Nos EUA, 30% da população adulta apresenta DHGNA, com uma prevalência de aproximadamente 90% na população de pacientes candidatos a cirurgia bariátrica.(9-11) A esteato-hepatite tem uma incidência variável de 33% a 70% e cirrose até 4% neste grupo.(9,12-14) A DHGNA, inicialmente apresenta-se como esteatose, podendo evoluir para esteato-hepatite até fibrose avançada e cirrose.(15) A esteatose discreta permanece estável e sem complicações na maioria dos pacientes.(16,17) Aproximadamente 28% dos pacientes são portadores de fibrose e apresentam maior risco de progressão para cirrose, hipertensão portal, carcinoma hepatocelular e morte.(17-23) A esteato-hepatite está presente de 3 a 6% da população americana em geral e em 30% dos pacientes com obesidade mórbida.(11,24) A identificação da presença de fibrose em pacientes com DHGNA é de extrema importância, para determinar o prognóstico e orientar o seguimento. A apresentação clínica e laboratorial decorrente das alterações hepáticas é muito variável e, geralmente, o paciente, mesmo com alterações histológicas avançadas, incluindo fibrose, não apresenta quadro clínico específico para doença hepática. Até o momento, a melhor forma de avaliar o grau de acometimento hepático é a biópsia hepática, procedimento invasivo que não está livre de complicações.(25,26)

Encontra-se em fase de avaliação o escore de fibrose hepática para DHGNA, o qual é obtido por meio de uma fórmula matemática, utilizando exames laboratoriais

rotineiros: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), contagem de plaquetas e albumina e dados do paciente como idade, índice de massa corporal e presença ou não de diabetes melito.(27,28) Este escore ainda não foi aplicado em pacientes candidatos à cirurgia bariátrica. Este grupo de pacientes apresenta, na sua maioria, acometimento hepático, porém, a avaliação pré-operatória é limitada, sendo a fibrose avançada muitas vezes descoberta durante o procedimento cirúrgico. A fibrose torna o fígado mais vulnerável à agressão cirúrgica e à perda de peso rápida pode levar à descompensação funcional, complicação cada vez menos freqüente, mas ainda existente.(28-33) Faz-se necessário um método de avaliação pouco invasivo e acessível no pré-operatório capaz de identificar pacientes com fibrose e provável comprometimento funcional do fígado.

1.1 OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo avaliar o escore de fibrose hepática em DHGNA em pacientes com obesidade mórbida em nossa população.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) compreende um amplo espectro de lesões hepáticas que vão desde simples esteatose, evoluindo para esteato-hepatite (ou esteato-hepatite não alcoólica), até um quadro de fibrose avançada e cirrose.(15) Este quadro lembra a injúria hepática induzida pelo álcool, ocorrendo em pacientes sem história de abuso desta substância. As implicações clínicas da DHGNA têm repercussão devido a sua prevalência cada vez maior na população geral. A DHGNA deve ser diferenciada de esteatose com ou sem hepatite de causa secundária, uma vez que elas têm patogênese e prognóstico distintos.(20)

2.1.1 DHGNA e a Síndrome metabólica

A DHGNA compõe a síndrome metabólica, juntamente a hipertrigliceridemia, hipertensão arterial, obesidade central, hiperglicemia e diminuição de lipoproteínas de alta densidade.(34,35) Obesidade, diabetes melito tipo II (DMII) e dislipidemia são as co-morbidades mais comumente associadas à DHGNA, doença que afeta qualquer faixa etária ou grupo racial. Em pacientes com DHGNA, a prevalência da obesidade relatada em várias séries é de 30 a 100%, DMII de 10-75% e dislipidemia de 20 a 92%.(17,23,36-45) Pacientes obesos têm um aumento de 4,6 vezes na prevalência de DHGNA, quando comparados a indivíduos não obesos saudáveis. Pacientes diabéticos tipo II, independentemente do índice de massa corporal (IMC), têm aumento significativo na prevalência e gravidade da DHGNA. Metade dos pacientes dislipidêmicos apresentaram sinais compatíveis com DHGNA em um estudo no qual avaliação por ultrassom abdominal foi utilizada.(46) A hipertrigliceridemia tem maior importância como fator de risco no desenvolvimento de DHGNA do que a hipercolesterolemia.(46)

2.2 PATOGÊNESE

A patogênese da DHGNA é pouco conhecida e a razão pela qual alguns pacientes desenvolvem somente esteatose, enquanto outros evoluem para esteato-hepatite, fibrose e posteriormente para cirrose hepática, não está completamente esclarecida. As razões para diferentes cursos da mesma doença parecem sofrer influência de fatores agravantes, como idade avançada, IMC e presença de DMII, além de diferenças na distribuição de gordura ou nos sistemas oxidativos influenciados pela predisposição genética.(47)

O surgimento da DHGNA decorre da retenção de lipídios dentro dos hepatócitos, principalmente na forma de triglicérides. Pacientes com DHGNA apresentam níveis aumentados de ácidos graxos circulantes, este aumento está associado ao aumento dos níveis séricos de glicose e triglicérides.(48) Estes ácidos graxos livres, além de substrato para a síntese de triglicérides pelos hepatócitos são também fonte de energia para outros tecidos, diminuindo, a demanda por energia ao fígado, produzindo um balanço positivo e levando ao acúmulo de triglicérides. Diferentemente do glicogênio, que possui um limite de acúmulo, triglicérides se acumulam em gotas que podem aumentar em tamanho e ocupar grande parte do citoplasma do hepatócito.(49) A resistência à insulina leva ao acúmulo de gordura nos hepatócitos em consequência de lipólise e hiperinsulinemia.(50-52) Este aumento nos níveis intra-hepáticos de ácidos graxos é fonte de estresse oxidativo e peroxidação lipídica, mediados pelo fator de necrose tumoral γ (TNF γ) e endotoxinas.(53,54) A peroxidação lipídica está associada à ativação das células hepáticas estreladas e à síntese do colágeno tipo I, presente no tecido fibrótico hepático. (55,56)

O tecido adiposo parece contribuir para a doença hepática, como depósito de triglicérides e ácidos graxos livres, liberados em resposta à demanda energética (57). Também age como um órgão regulador do equilíbrio energético e como um órgão endócrino, secretando inúmeras adipocinas biologicamente ativas, como adipina, adiponectina, leptina, plasminogênio inibidor ativador 1, resistina e TNF- α (fator de necrose tumoral alfa).(58-62) Estas adipocinas estão envolvidas na gênese e evolução da DHGNA, destacando-se a adiponectina e a leptina.(63-65)

A adiponectina é uma proteína de produção específica pelos adipócitos e a sua produção depende do estado nutricional. Os seus níveis encontram-se diminuídos na obesidade e Insulino-Resistência.(66-70) Tem função anti-aterogênica e regula a homeostasia dos lipídios e da glicose. Potencializa a ação da insulina no fígado e reduz a produção de glicose hepática. Induz a oxidação de gorduras, diminuindo os triglicérides no fígado e no tecido muscular.(66,71) Estudos com ratos revelam reversão da insulino-resistência com a administração de adiponectina, em situações de lipodistrofia e obesidade.(66,71)

A leptina é um peptídeo de produção quase exclusiva do tecido adiposo.(66,72) A sua produção é regulada pelas alterações induzidas pela insulina no adipócito e os seus níveis correlacionam-se com a massa de tecido adiposo.(71,73,74) A sua ligação aos receptores hipotalâmicos transmite informação relativa à massa de tecido adiposo e depósitos energéticos existentes. A ligação da leptina aos receptores hipotalâmicos determina a liberação de neuropeptídios anorexígenos.(66,73) A resposta eferente desencadeada sobretudo pelo sistema simpático determina redução do aporte energético, por um lado, e aumento do gasto energético, por outro. Uma das suas ações periféricas mais importantes é a redução da síntese e secreção de insulina, estabelecendo-se, assim, um eixo adipo-insular.(74) Na obesidade, os níveis circulantes elevados não induzem à resposta esperada de diminuição da ingestão e aumento do dispêndio energético. A resistência à ação da leptina é demonstrável pela ausência de efeito à administração de leptina exógena. Acredita-se que o defeito esteja dependente da limitação do seu transporte na barreira hemato-encefálica.(66,73) A resistência à ação da leptina pode conduzir à interrupção do eixo adipo-insular, hiperinsulinismo e diabetes melito tipo 2 associada à obesidade.(74) A leptina não é um fator de saciedade e tem sobretudo, função de adaptação a situações de baixa disponibilidade energética. No homem, a mutação do gene da leptina ou do seu receptor, está associada à obesidade hiperfágica.(66) A leptina é também profibrogênica quando seus níveis estão aumentados, ativando as células estreladas hepáticas e interagindo com o TGF[®] (transforming growth factor[®]). (75–77)

2.3 QUADRO CLÍNICO

A maior parte dos pacientes com DHGNA não apresentam sintomas ou sinais clínicos de doença hepática no diagnóstico inicial, porém alguns pacientes podem referir queixas inespecíficas de fadiga, mal-estar e sensação de plenitude ou desconforto no abdômen superior direito. Hepatomegalia é o único sinal ao exame físico em muitos pacientes. Acantosis nigrans pode ser encontrado em crianças com DHGNA.(43,44) A presença de estigmas de doença hepática crônica e diminuição do número de plaquetas sugerem doença avançada com cirrose estabelecida. Uma grande proporção de pacientes com diagnóstico de cirrose criptogênica no passado, apresentava vários sinais clínicos e características demográficas, sugerindo DHGNA como provável causa da cirrose.(78,79) Em um estudo retrospectivo, 134 pacientes com diagnóstico prévio de cirrose criptogênica foram comparados a um grupo de 81 pacientes com doença hepática de etiologia definida. O grupo com diagnóstico de cirrose criptogênica apresentou uma incidência significativamente maior de síndrome metabólica, diabetes tipo II e obesidade, confirmando a hipótese de que a DHGNA pode ser a etiologia em muitos casos anteriormente denominados como cirrose criptogênica (80).

A anormalidade laboratorial mais comumente encontrada na DHGNA é a elevação discreta a moderada de alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST) sérica, sendo o aumento da ALT até 3 vezes o valor de referência.(81,82) A relação AST/ALT é geralmente menor que 1, aumentando proporcionalmente com o aumento da fibrose hepática, até a fase de cirrose quando esta relação perde sua eficácia diagnóstica.(47) Fosfatase alcalina e/ou gama-glutamil transpeptidase (GGT) estão acima do limite normal em muitos pacientes, não sendo porém, tão elevadas quanto na hepatite alcoólica.(37,83,84)

A infiltração gordurosa do fígado produz aumento difuso da ecogenicidade na ultrassonografia que pode detectar esteatose e fibrose hepática. Na tomografia computadorizada os achados são parênquima de baixa densidade e, ocasionalmente, lesões focais intercaladas com áreas aparentemente normais, podendo ser erroneamente interpretadas como tumores malignos. Nestes casos, a ressonância magnética tem sido útil ao distinguir os tumores de infiltração

gordurosa focal. A cirrose tem característica ultrassonográfica e tomográfica única, a despeito de sua etiologia.

2.3.1 Histologia

A DHGNA é histologicamente indistinguível da doença hepática causada pelo álcool.(85) A biópsia hepática pode mostrar alterações como esteatose, infiltração inflamatória celular mista, balonização de hepatócitos, necrose, núcleo de glicogênio, corpúsculos hialinos de Mallory e fibrose. A esteatose apresenta-se, predominantemente, como gordura macrovesicular e, quando discreta, está tipicamente concentrada na zona acinar três, sendo de distribuição difusa quando moderada ou grave. O infiltrado inflamatório usualmente consiste de neutrófilos e linfócitos, predominando na zona três. A balonização é resultante do acúmulo intracelular de fluidos, levando a edema celular. Corpos hialinos de Mallory são encontrados nos hepatócitos balonizados da zona três, não sendo este achado específico de DHGNA. Corpos hialinos de Mallory são encontrados em aproximadamente 50% dos adultos portadores de DHGNA, sendo esparsos ou ausentes em crianças. (40,43,44) Os tratos portais são relativamente poupados deste processo inflamatório; ao contrário, crianças apresentam predomínio de acometimento portal em relação ao infiltrado lobular.(40) A presença de fibrose na DHGNA sugere doença mais avançada com dano hepático grave. Uma revisão de vários estudos, compreendendo um total de 673 biópsias hepáticas, mostrou que até 66% dos pacientes no momento do diagnóstico apresentam algum grau de fibrose, sendo esta estágio 3 em 25% e cirrose em 14%.(20) O arranjo da fibrose é uma das características da DHGNA. O depósito de colágeno ocorre, primeiramente, no espaço pericelular ao redor da veia centro lobular e no espaço peri-sinusoidal da zona 3. Este arranjo ajuda a distinguir DHGNA e doença hepática alcoólica de outras formas de doença hepática na qual a fibrose mostra uma distribuição portal (zona acinar 1) inicial. Na presença de cirrose, os achados de esteatose e atividade de necrose inflamatória não estão mais presentes.(38,39)

Certas características, como dano histológico no momento do diagnóstico da DHGNA e sua evolução, têm grande valor no prognóstico desta doença. A análise de diferentes séries envolvendo pacientes que foram submetidos à biópsias de

fígado e que foram seguidos num período que variou de 3,5 a 11 anos , mostrou que 28% destes pacientes apresentou progressão da lesão hepática, 59% permaneceu essencialmente igual e 13% mostrou melhora ou resolução da lesão hepática.(38,39,45) A doença hepática foi responsável por raros óbitos que ocorreram nestas séries incluindo 1 caso de carcinoma hepatocelular. A maior série de pacientes com DHGNA, seguidos de biópsia incluiu 103 pacientes, seguidos por um período médio de 3,2 anos. A maioria dos pacientes, 67%, apresentou evolução da fibrose em biópsia após 4 anos de seguimento, a progressão foi influenciada, principalmente, pela presença de DM II e IMC, quanto maior o IMC mais rápida a progressão da fibrose.(82) Casos em que se verificam esteatose pura à biópsia inicial parecem ter o melhor prognóstico dentro do espectro da DHGNA, enquanto esteato-hepatite ou fibrose avançada é associada ao pior prognóstico.(17,23,38) A progressão para fibrose hepática observa-se apenas em pacientes com processo de necrose inflamatória à primeira biópsia hepática.(23) Pacientes com esteato-hepatite exibiram alto índice de mortalidade relacionada à doença hepática, o que pode ser explicado pelo aumento da prevalência de cirrose entre estes pacientes (42).

2.4 FIBROGÊNESE HEPÁTICA

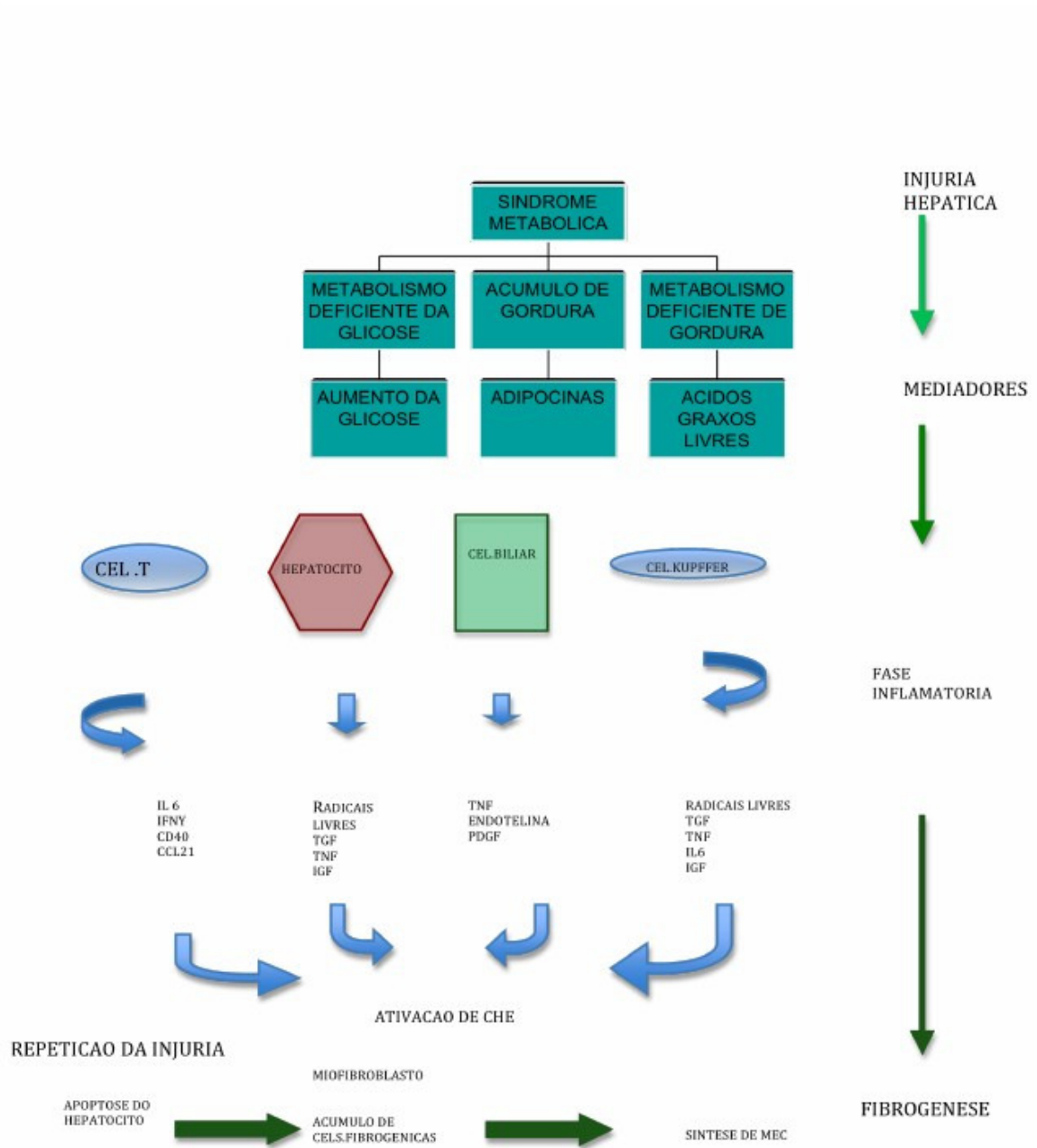
A fibrose hepática e a cirrose representam as conseqüências de um processo regenerativo sustentado em resposta à injúria persistente, como a causada pela doença hepática gordurosa não alcoólica, atualmente a causa mais comum de fibrose hepática.(86) A cirrose é o resultado final do processo de fibrose com a formação de nódulos e conseqüente comprometimento da função hepática.(87)

A fibrose hepática caracteriza-se pelo acúmulo dos constituintes da matriz extracelular (MEC), principalmente o colágeno do tipo I, no espaço de Disse. Ocorrem modificações na conformação dos sinusóides e redução de suas fenestrações, fenômeno denominado “capilarização”, pois a estrutura alterada dos sinusóides assemelha-se à dos capilares.(64) As células hepáticas estreladas (CHE) do fígado constituem a principal fonte de MEC na gênese da fibrose hepática e sob a influência de estímulos inflamatórios, as CHE sofrem o processo de ativação, com alterações estruturais e funcionais, proliferando-se como células

miofibroblásticas.(64,87,88) Estas CHE ativadas se tornam responsivas a citocinas tanto proliferativas quanto a fibrogênicas. Estas citocinas ativam as cascatas de sinalização proteino-quinase mitogênica ativada. Juntas irão regular a resposta proliferativa, ativação do ciclo celular e expressão gênica do colágeno, levando, finalmente, a um aumento da síntese e do depósito de colágeno tipo I.(89)

A fibrose hepática era considerada um processo passivo e irreversível de colapso do parênquima hepático e conseqüente substituição por tecido rico em colágeno.(90,91) Atualmente é considerada um processo de reparo tecidual em resposta à injúria hepática e que pode ser revertido.(92) Essa possibilidade de reverter a fibrose estabelecida tem levado ao desenvolvimento de estudos em busca de opções terapêuticas para a doença hepática avançada com fibrose. Porém, até o momento o tratamento mais efetivo ainda é a remoção do fator agressor.(93)

FIGURA 1- MECANISMOS CELULARES DA FIBROSE HEPATICA



IL=interleucina 6; IFNY= interferon gama; CCL= chemokine ligand 21;TGF=Transforming growth factor; TNF= Tumor necrosis factor; IGF= insulin like growth factor; PDGF=platelet-derived growth factor; CHE= célula hepática estrelada; MEC=Matriz extra-celular
 Figura adaptada. (64,89)

2.5 TRATAMENTO DA DHGNA

Várias pesquisas, incluindo estudos randomizados controlados, analisando perda ponderal e mudanças dietéticas, tratamento da resistência à insulina, uso de antioxidantes como a vitamina E, drogas redutoras de colesterol e triglicérides e ácido ursodesoxicólico, foram realizados e, até o momento, não há tratamento efetivo que mude a história natural da DHGNA.(33,94-96) Na ausência de tratamento comprovadamente efetivo, a perda de peso continua sendo a recomendação para pacientes com DHGNA. Diminuição de 10% no peso melhora as alterações de transaminases pela diminuição de gordura hepática com conseqüente melhora na morbi-mortalidade (33).

2.6 DHGNA E CIRURGIA BARIÁTRICA

Medidas dietéticas e comportamentais têm resultados insatisfatórios em longo prazo em pacientes com obesidade mórbida.(97-99) Em revisão sistemática e meta-análise, a cirurgia bariátrica apresentou bons resultados em termos de perda e manutenção do peso com resolução de comorbidades.(97) Estudos com seguimento de 10 a 14 anos tem confirmado bons resultados com a cirurgia bariátrica na perda e manutenção do peso.(100,101) Alguns estudos observacionais prospectivos, séries de casos e estudos retrospectivos, demonstraram que pacientes com DHGNA submetidos à cirurgia bariátrica apresentaram melhora da esteatose, inflamação e fibrose hepáticas.(28,102-116) Porém, não há estudos controlados randomizados avaliando o efeito da cirurgia bariátrica como tratamento da DHGNA.(117)

A diminuição imediata nos níveis pós-operatórios de glicose e insulina seguida da perda de peso, diminuição do tecido adiposo e, conseqüentemente, diminuição da leptina, reduz a infiltração gordurosa e a inflamação hepática.(118,119) Considerando especificamente a fibrose hepática, em estudo de 51 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, os índices de esteatose e fibrose foram de 98% e 94%, respectivamente. Biópsias seqüenciais após o procedimento cirúrgico mostrou regressão da esteatose e esteato-hepatite em 84% dos pacientes, porém apenas 41% dos pacientes com fibrose apresentou melhora e 12% destes piora do quadro de fibrose, não havendo casos de evolução para cirrose.(114)

Outro estudo incluindo 39 pacientes, avaliou a melhora histológica após gastroplastia redutora em “Y” de Roux, 16 (44%) tinham fibrose portal/grau 3, destes 50% não apresentou melhora da fibrose e um único paciente apresentou piora da fibrose.(115)

2.7 MARCADORES NÃO INVASIVOS PARA O DIAGNÓSTICO DE FIBROSE HEPÁTICA

A biópsia hepática ainda é considerada padrão ouro para estadiamento da fibrose nas hepatopatias crônicas. Entretanto a biópsia é um procedimento invasivo e complicações podem ocorrer em 0,6-5% dos pacientes.(25,26) Além disso, podem ocorrer problemas relacionados com a amostragem do tecido. Estudos realizados em pacientes com hepatite C demonstraram que fragmentos de tecido hepático tecnicamente inadequados (pequenos) levam à subestimação do estágio da fibrose hepática.(120) Essa taxa de falha pode variar de 10-30%, dependendo do estudo.(121)

Por estas razões, cada vez mais vêm sendo realizados estudos que visam avaliar a eficácia de uma forma não invasiva para o diagnóstico do grau de fibrose utilizando indicadores clínicos e/ou laboratoriais. Muitos destes estudos foram feitos em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C e aplicados em pacientes com DHGNA. O teste APRI (Aspartate transaminase to platelets ratio index), índice Fibrotest e o Fibroscan são os mais conhecidos.(122-124) O teste APRI baseia-se em escores, obtidos com o valor de AST e plaquetas com VPP e VPN altos para detecção de fibrose em pacientes com hepatite C, não apresenta o mesmo desempenho quando aplicado em pacientes com DHGNA.(125) O Fibrotest é uma combinação de 5 marcadores séricos capaz de detectar fibrose avançada: Bilirrubina total, GGT, α_2 -macroglobulina, apolipoproteína A1 e haptoglobina, corrigidos para idade e sexo, porém, em 33% dos pacientes estudados, o grau de fibrose permaneceu indeterminado, além de também conter testes pouco acessíveis. (126) Outra opção para determinar o grau de fibrose é a utilização da elastografia com ultra-som, o Fibroscan. (127) O Fibroscan tem sido usado em pacientes com hepatite C como uma forma não invasiva de determinar o grau de fibrose, mas, por dificuldade técnica seu uso limita-se a pacientes com IMC de até 28 kg/m².(127,128)

O grupo europeu de estudos sobre fibrose hepática criou um algoritmo com a combinação de marcadores séricos de fibrose (ácido hialurônico, propetideo aminoterminal do colágeno tipo 3 e inibidor de matriz metaloproteinase 1) e idade para determinar a presença de fibrose avançada em diferentes doenças hepáticas crônicas.(129) Este algoritmo teve bom valor preditivo para fibrose avançada, porém o número de pacientes com DHGNA era muito pequeno, não sendo específico para este grupo de pacientes. Outro problema foi a dificuldade em obter todos os marcadores sorológicos, por se tratar de exames muito específicos e pouco acessíveis.

Especificamente para pacientes com DHGNA, outros testes têm sido criados para o diagnóstico de fibrose. Um estudo com 112 pacientes, utilizando o ácido hialurônico e colágeno tipo IV para detecção de fibrose estágio 3 e 4, apresentou sensibilidade de 81% e 70% respectivamente.(130) Em estudo de 173 pacientes com DHGNA, uma fórmula utilizando hialuronato sérico e a razão de transferrina carboidrato-deficiente sobre a transferrina foi utilizada em pacientes com aumento de transaminases e síndrome metabólica, esta fórmula foi capaz de excluir fibrose avançada em pacientes com DHGNA.(131) Estes métodos, apesar de apresentarem bons resultados, tem sua utilização restrita por conterem exames pouco acessíveis.

2.7.1 Escore de fibrose para Doença Hepática não alcoólica

Desenvolvido na clínica Mayo, este escore foi criado com o objetivo de identificar a presença de fibrose avançada (estádio 3 e 4) em pacientes com DHGNA, utilizando um método não invasivo, com baixo custo e acessível. Para o desenvolvimento do escore foram avaliados 733 pacientes com diagnóstico histológico de DHGNA provenientes desta instituição e de outras três instituições na Inglaterra, Austrália e Itália. Para a criação do modelo estatístico, foram utilizados dados de 2/3 dos pacientes (480) e para validar o escore foram utilizados 1/3 (253). Primeiramente, dados foram comparados entre pacientes com e sem fibrose avançada através de análise univariada e multivariada. Variáveis com $P < 0,05$ foram consideradas significativas para a fibrose avançada e utilizadas na criação do modelo de estudo: idade em anos, índice de massa corporal (kg/m^2), presença de diabetes melito ou glicose de jejum maior que $110\text{mg}/\text{dl}$, relação AST/ALT, contagem

de plaquetas e albumina (g/dl) aplicados na seguinte fórmula: (27)

escore: $1,675 + 0,037 \times \text{idade (anos)} + 0,094 \times \text{IMC(kg/m}^2) + 1,13 \times \text{GJA/diabetes}$
(sim= 1, não =0) $+0,99 \times \text{AST/ALT índice} - 0,013 \times \text{plaquetas(109/l)} - 0,66 \times$
albumina (g/dl).

A precisão do escore de fibrose foi determinada utilizando a área abaixo da curva do Receiver-Operator Characteristic (ROC) e o seu intervalo de confiança de 95%. A análise ROC é uma ferramenta utilizada para medir o desempenho de um método diagnóstico em Medicina, definindo o que é normal e o que é anormal. Os valores fornecidos pelo novo método são colocados na curva e pontos de corte são testados até se obter o ponto de corte ótimo. Este ponto é escolhido no gráfico que mostra a sensibilidade versus falso-positivos para todos os pontos de corte possíveis.(132)

Dois pontos de corte (cutoff) foram selecionados para que o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) para fibrose avançada fosse de, pelo menos, 90% assumindo que 10% de falsos resultados são clinicamente aceitáveis. A precisão diagnóstica dos dois pontos de corte foi determinada pelo cálculo da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e razão de verossimilhança (RV). O ponto de corte inferior foi -1.455, valores abaixo deste ponto indicam ausência de fibrose avançada e o ponto de corte superior foi 0,676, indicando presença de fibrose avançada.

Foi possível determinar se o paciente tinha ou não fibrose em 75% dos casos e em 90% dos casos o escore identificou corretamente a presença ou não de fibrose avançada. Em 25% dos casos o grau de fibrose permaneceu indeterminado. Até o momento, este escore é o de melhor aplicabilidade clínica pela sua alta precisão e utilização de dados facilmente acessíveis.

3 PACIENTE E MÉTODOS

3.1 PACIENTES

Foram avaliados pacientes com diagnóstico de obesidade mórbida, submetidos a tratamento cirúrgico da obesidade, de forma retrospectiva. A cirurgia foi indicada seguindo as recomendações do Conselho Federal de Medicina que preconiza a cirurgia bariátrica para pacientes com IMC acima de 40 kg/m² ou maior que 35 kg/m² com co-morbidades (doenças agravadas pela obesidade e que melhoram quando a mesma é tratada de forma eficaz) que ameacem a vida, tais como diabetes, apnéia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doença coronariana, osteo-artrites e outras.(133)

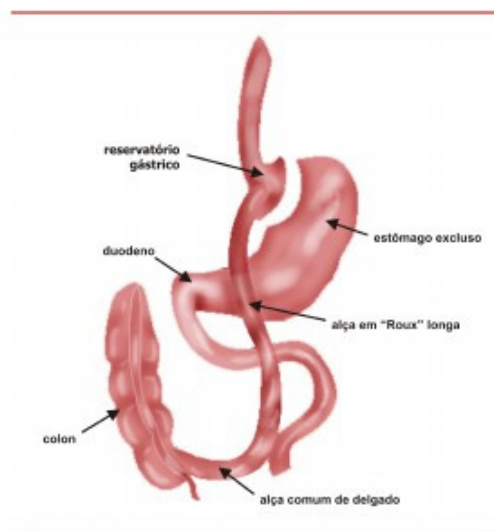
No pré-operatório foram coletados dados demográficos, de exame físico e laboratorial, incluindo provas de função hepática (TAP com RNI e bilirrubinas total e frações e albumina) transaminases, GGT, sorologias para hepatites B e C, glicemia de jejum, lipidograma, hemoglobina glicosilada e antígeno antimitocondrial.

Foram excluídos pacientes que tinham história de ingestão de 200 gramas ou mais de álcool por semana ou portadores de outra de doença hepática específica definida na história clínica, por histologia ou sorologia positiva para hepatite.

3.2 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Todos os pacientes incluídos neste estudo foram submetidos à cirurgia de gastroplastia redutora com derivação intestinal em “Yde Roux”. Neste procedimento, um reservatório gástrico de 20-40ml foi criado após o grampeamento do estômago proximal. O estômago distal foi conectado a alça de jejuno distal anastomosada ao reservatório gástrico formando um “Y”, conforme figura 2. Durante o procedimento cirúrgico, aproximadamente 2 cm de tecido hepático da borda do lobo esquerdo foi biopsiado.

FIGURA 2- GASTROPLASTIA REDUTORA COM DERIVAÇÃO INTESTINAL EM "Y" DE ROUX.
(ILUSTRAÇÃO DE ADRIANA SALMAZO).



3.3 ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS

As biópsias hepáticas foram fixadas e coradas com hematoxilina-eosina e Tricromio de Gomori e foram analisadas pela mesma patologista com experiência em patologia hepática. A patologista não teve acesso aos dados clínicos do paciente, nem ao escore de fibrose obtido no pré-operatório. As biópsias foram de borda hepática e, para evitar que o grau de fibrose fosse superestimado, a fibrose subcapsular não foi considerada. O grau de fibrose foi determinado pela existência de fibrose porto-portal, peri-sinusoidal e pericelular. O grau de fibrose foi determinado pela escala de cinco pontos proposta por Brunt et al. e recentemente modificada por Kleiner et al. (134,135) Tabela 1 e figuras 3,4,5,6 e 7.

TABELA 1- ESTADIO DE FIBROSE CONFORME BRUNT ET AL.
MODIFICADA POR KLEINER ET AL. (134,135)

	ESTÁDIO DE FIBROSE
Ausência de fibrose	0
Portal/peri-sinusoidal	1
Peri-sinusoidal e portal/Peri-portal	2
Septal ou pontes de fibrose	3
Cirrose	4

FIGURA 3- FOTOMICROGRAFIA REVELANDO PARÊNQUIMA HEPÁTICO COM ESTEATOSE E FIBROSE STÁDIO 0 (TRICROMIO DE GOMORI OBJETIVA DE X 40)

FIGURA 3.1- DETALHE DO ESPAÇO PORTA NORMAL (TRICROMIO DE GOMORI OBJETIVA DE X 400)

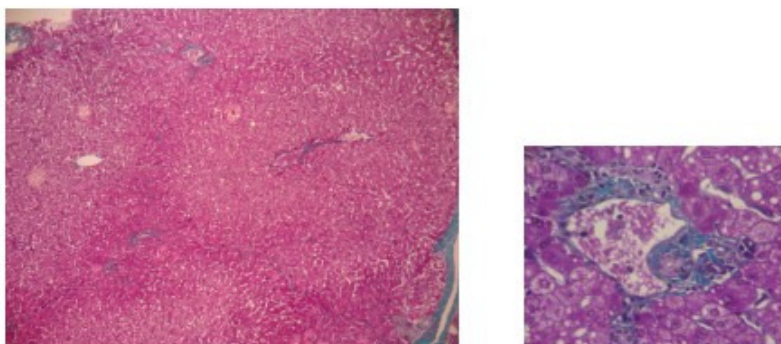


FIGURA 4- FOTOMICROGRAFIA REVELANDO PARÊNQUIMA HEPÁTICO COM ESTEATOSE E FIBROSE ESTÁDIO 1 (TRICROMIO DE GOMORI OBJETIVA DE X 40)

FIGURA 4.1- DETALHE DO ESPAÇO PORTA COM FIBROSE ESTÁDIO 1 (TRICROMIO DE GOMORI OBJETIVA DE X 200)

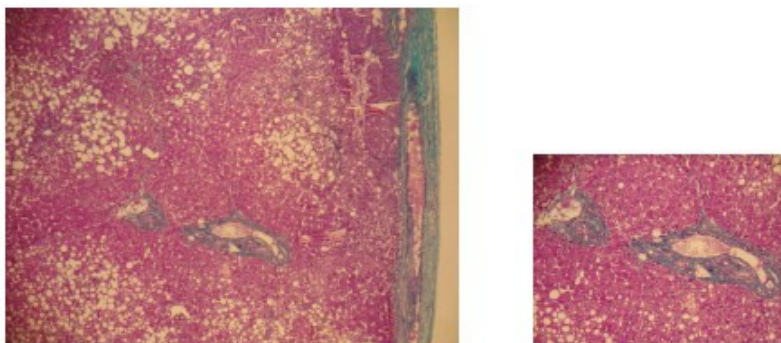


FIGURA 5- FOTOMICROGRAFIA REVELANDO PARÊNQUIMA HEPÁTICO COM ESTEATOSE E FIBROSE ESTÁDIO 2 (TRICROMIO DE GOMORI OBJETIVA DE X 40)

FIGURA 5.1- DETALHE DO ESPAÇO PORTA COM FIBROSE ESTÁDIO 2(TRICROMIO DE GOMORI OBJETIVA DE X 200)

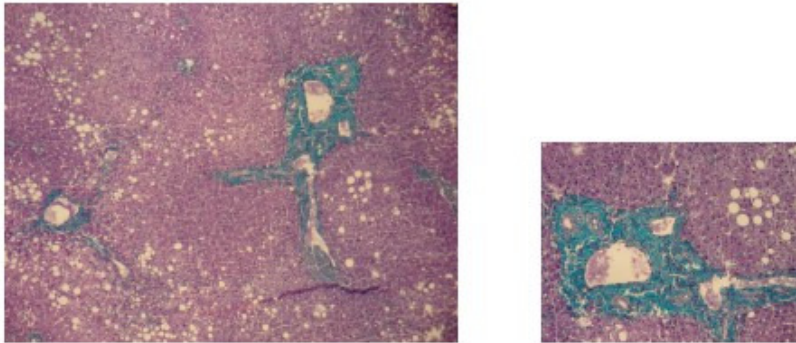


FIGURA 6- FOTOMICROGRAFIA REVELANDO PARÊNQUIMA HEPÁTICO COM ESTEATOSE E FIBROSE ESTÁDIO 3 (TRICROMIO DE GOMORI OBJETIVA DE X 100)

FIGURA 6.1- DETALHE DO ESPAÇO PORTA COM FIBROSE ESTÁDIO 3 (TRICROMIO DE GOMORI OBJETIVA DE X 400)

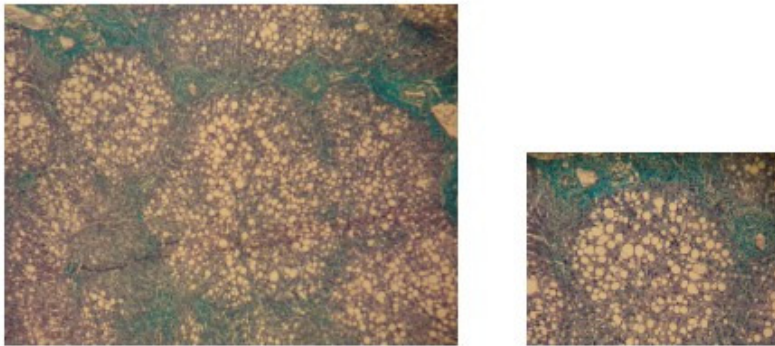
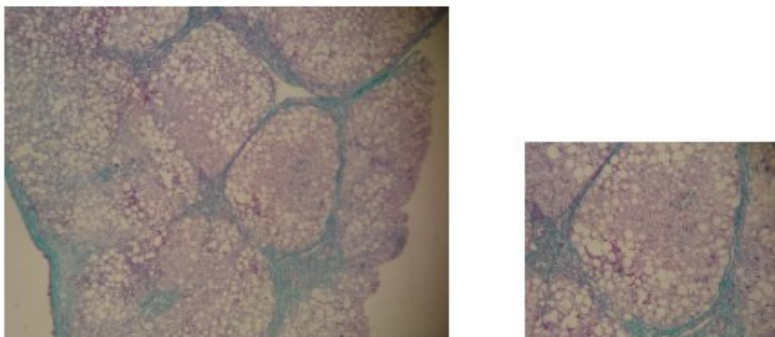


FIGURA 7- FOTOMICROGRAFIA REVELANDO PARÊNQUIMA HEPÁTICO COM ESTEATOSE E FIBROSE ESTÁDIO 4 (CIRROSE) (TRICROMIO DE GOMORI OBJETIVA DE X 40)

FIGURA 7.1- DETALHE DO ESPAÇO PORTA COM FIBROSE ESTÁDIO 4 (CIRROSE) (TRICROMIO DE GOMORI OBJETIVA DE X 400)



3.4 DETERMINAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE APLICANDO O ESCORE DE FIBROSE

Foi utilizado o escore de fibrose para DHGNA desenvolvido na Clinica Mayo. Dados demográficos e laboratoriais foram lançados à fórmula: idade em anos, índice de massa corporal (kg/m²), presença de diabetes melito ou glicose de jejum maior que 110mg/dl, relação AST/ALT, contagem de plaquetas e albumina (g/dl), aplicados na seguinte fórmula.(27)

Escore: $1,675 + 0,037 \times \text{idade (anos)} + 0,094 \times \text{IMC(kg/m}^2) + 1,13 \times \text{GJA/diabetes (sim= 1, não =0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0,013 \times \text{plaquetas(109/l)} - 0,66 \times \text{albumina (g/dl)}$

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis contínuas foram expressas em médias e desvio padrão (DP) e as categóricas, em porcentagem. A precisão do escore de fibrose foi determinada após o cálculo da sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e razão de verossimilhança. Foi utilizado o programa Prism 5 (Graphpad, San Diego,CA).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram incluídos no estudo 158 pacientes com média de idade de 36 anos (+ 10 anos), 77% do sexo feminino. Todos tinham IMC acima de 35, sendo a média de 41 kg/m² (+ 5 kg/m²). Diabetes melito tipo II ou glicemia de jejum > 110mg/dl estava presente em 16% dos pacientes. Estes resultados estão apresentados na tabela 2.

TABELA 2 - DADOS DEMOGRÁFICOS, LABORATORIAIS E DE ACHADOS DE BIÓPSIA

	MÉDIA (DP)	VALORES DE REFERÊNCIA
Idade	36 ± 10 anos	
Sexo (feminino/masculino)	122/36	
IMC	41 ± 5	
ALT	38 ± 29,5	<55 U/L
AST	30,1 ± 17,7	5-43 U/L
Albumina	4,2 ± 0,42	
Plaquetas	279.000 ± 73000	150000-450000/uL
DM II (presente)	26 (16%)	
Número de tratos portais na biópsia	15 ± 5	
Estágio de fibrose (0/1/2/3/4)	12/48/76/19/3	

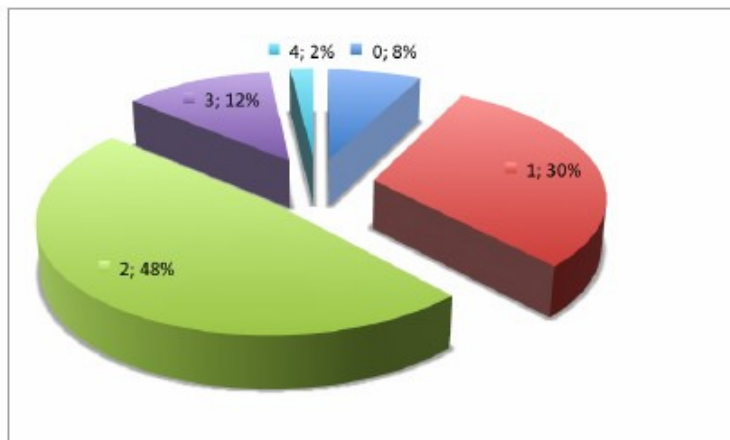
DP= desvio padrão, IMC=índice de Massa corporal,ALT=Alanina Aminotransferase, AST=Aspartato Aminotransferase, DM II= diabetes Melito tipo II.

4.2 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

Todas as biópsias apresentavam, no mínimo, um centímetro de largura e, em média, apresentavam 15 + 6 tratos portais. Excetuando-se três casos de fibrose estágio 4, em todas as biópsias foram encontrados os elementos diagnósticos para DHGNA. Apenas 12 pacientes (8%) não apresentavam fibrose hepática. Dos 146 pacientes com fibrose hepática (92%), o estágio 2 foi o mais freqüente, presente em

76 pacientes (48%), seguido de fibrose grau 1 presente em 48 pacientes (30%) e fibrose avançada (3 e 4) presente em 22 pacientes (14 %). Gráfico 1.

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME ESTÁDIO DE FIBROSE



4.3 AVALIAÇÃO DO ESCORE DE FIBROSE

Foram aplicados os pontos de corte previamente validados de -1.455 e $0,676$.⁽²⁷⁾ A ausência e a presença de fibrose avançada foi predeterminada em 133 (84%) pacientes do total de 158 estudados e em 129 (97%) de forma correta. O escore de fibrose graduou incorretamente apenas para 4 pacientes, 2,5%. Em 25 (16%) pacientes, o escore de fibrose foi considerado indeterminado, ou seja, entre os pontos de corte. Porém neste grupo de pacientes somente um paciente apresentava fibrose avançada.

Aplicando o ponto de corte inferior (escores abaixo de $-1,455$), 109 (80,1%), dos 136 pacientes sem fibrose avançada, foram corretamente estagiados. Somente um paciente (0,9%), do total de 110 com escore abaixo de $-1,455$, foi incorretamente estagiado. Assim, a ausência de fibrose avançada foi identificada com alta precisão (valor preditivo negativo de 97,2%).

Aplicando o ponto de corte mais alto de $0,676$, 20 (87%), dos 22 pacientes com fibrose avançada, foram corretamente identificados e 3 (13%) com valores de escore acima deste ponto de corte foram incorretamente estagiados. Levando-se em consideração a prevalência de 14% de fibrose avançada para o cálculo do VPP a

presença de fibrose avançada foi diagnosticada com boa precisão (VPP de 81,8%). A sensibilidade e a especificidade do escore foi de 83% e 97% respectivamente, ou seja, o escore foi positivo para fibrose avançada em 83% dos pacientes com fibrose avançada, e o escore foi negativo para tal em 97% dos pacientes sem fibrose avançada. A razão de verossimilhança (RV) positiva do teste foi de 27,6, assim a probabilidade do indivíduo com escore de fibrose acima de 0,676 ter fibrose avançada é 27,6 vezes maior que em um indivíduo cujo escore resultou negativo para fibrose avançada.

A distribuição dos pacientes conforme o estágio histológico e o escore e dados estatísticos estão apresentados nas tabelas 3 e 4.

TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME O ESCORE E O ESTÁDIO HISTOLÓGICO

Histologia/escore	<-1,455	Entre <-1,455 e 0,676	>0,676	TOTAL
Fibrose inicial- FO,F1,F2	109	24	3	136
Fibrose avançada- F3 e F4	1	1	20	22

TABELA 4 – RESULTADOS DE TESTES ESTATÍSTICOS

TESTES PARA O ESCORE DE FIBROSE	RESULTADOS
Prevalência fibrose avançada	14%
Sensibilidade	83%
Especificidade	97%
Valor preditivo positivo	81,2%
Valor preditivo negativo	97,2%
Razão de verossimilhança	27,6

5 DISCUSSÃO

Com o aumento da incidência de obesidade em todo o mundo, a DHGNA tornou-se a doença hepática mais freqüente em países desenvolvidos.(7) Na obesidade mórbida aumenta a incidência das formas mais avançadas da DHGNA com fibrose.(12-14) A presença de fibrose hepática avançada aumenta o risco para o desenvolvimento de complicações como cirrose e carcinoma hepatocelular. (17-23) E, a presença desta só é suspeitada na vigência de alterações laboratoriais, porém, na maioria dos pacientes, os exames são normais. Com o aumento do número de pacientes com indicação de cirurgia bariátrica, cresce a necessidade de criar uma forma eficaz de determinação do comprometimento hepático sem aumentar o custo e sem adicionar riscos ao paciente.

Neste estudo, foi possível aplicar em nossa população, em pacientes com obesidade mórbida, um escore de fibrose hepática não invasivo e baseado em dados laboratoriais acessíveis, solicitados de rotina na avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica. Utilizando valores abaixo do ponto de corte de -1.455 e acima do ponto de corte de $0,676$, a ausência e a presença de fibrose avançada foi predeterminada em 133 pacientes (84%) do total de 158 estudados e em 129 (97%) de forma correta. Somente 16% dos pacientes permaneceram com grau de fibrose indeterminado, destes, apenas um paciente apresentava fibrose avançada.

Considerando que a maioria dos pacientes submetida à cirurgia não apresentava fibrose avançada, 136 (158) ou 86%, o ponto de corte de $-1,455$ foi particularmente preciso em excluir fibrose avançada com um alto valor preditivo negativo de 97,2%. Já, o valor preditivo positivo do ponto de corte de $0,676$, em detectar a presença de fibrose avançada, foi de 83,7%, provavelmente pela baixa prevalência de fibrose avançada, 14%.

O escore de fibrose para DHGNA pode ser utilizado na avaliação pré-operatória de pacientes com indicação de cirurgia bariátrica, sendo capaz de excluir a fibrose avançada com alta precisão. Além disso, tem a vantagem de utilizar dados obtidos de forma não invasiva, analisados de forma automatizada e com desempenho reprodutível.

Escores para determinar o grau de fibrose hepática têm sido utilizados em outras doenças, principalmente na Hepatite C.(122-124) Cada vez mais estes escores têm demonstrado melhor precisão quando comparados à biópsia hepática. Esta, algumas vezes, pode não representar de forma adequada o grau de comprometimento hepático por fragmentação, erro de amostragem e quantidade inadequada de tecido.(120,137) A utilização de escores baseados em marcadores séricos permite uma estimativa mais global da fibrose em todo o parênquima.(126)

A fibrose avançada pode não regredir em até 60% dos pacientes após a cirurgia bariátrica.(114,115) Este fato tem importância no planejamento operatório, identificando pacientes com maior risco de descompensação hepática tanto no intra-operatório como no pós-operatório imediato.(28-32) A longo prazo, o grupo de pacientes com fibrose avançada, que não apresentar regressão da fibrose, manterá os mesmos riscos para desenvolvimento de complicações, como cirrose e carcinoma hepatocelular, devendo ser acompanhados.(18,138) Além disso, os pacientes devem ser esclarecidos no pré-operatório sobre a possibilidade de irreversibilidade da fibrose avançada mesmo após a cirurgia bariátrica. A identificação de fibrose avançada não deve mudar o plano de tratamento cirúrgico para a obesidade, pelo contrário, a existência de doença hepática grave é uma indicação adicional para tal. Porém, deve ser levado em consideração o comprometimento funcional do fígado, optando-se pelas técnicas que levam a perda ponderal lenta e progressiva e com pouca alteração na absorção intestinal.

6 CONCLUSÃO

O escore de fibrose para DHGNA apresenta elevada precisão para reconhecer e excluir fibrose avançada em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica.

REFERÊNCIAS

1. BEDOGNI, G. et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*, Baltimore, v.42, n.1, p.44-52, July 2005.
2. FAN, J. et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v.3, n.3, p.508-514, 2005
3. NOMURA, H. et al. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn. J. Med.*, Tokyo, v.27, n.2, p.142-149, May 1988.
4. BROWNING, J.D. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, Baltimore, v.40, n.6, p.1387-1395, Dec. 2004.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. Geneva, 1995.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity*. Geneva, 1998.
7. CLARK, J.M.; BRANCATI, F.L.; DIEHL, A.M. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, Baltimore, v.122, n.6, p.1649-1657, 2002.
8. IBGE. *Pesquisa de orçamentos familiares: POF 2002-2003*. Brasília, 2007.
9. BEYMER, C. et al. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch. Surg.*, Chicago, v.138, n.11, p.1240-1244, Nov. 2003.
10. GHOLAM, P.M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v.102, n.2, p.399-408, Feb. 2007.
11. MACHADO, M.; MARQUES-VIDAL, P.; CORTEZ-PINTO, H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v.45, n.4, p.600-606, Oct. 2006.
12. GARCIA-MONZON C. et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. [see comment][erratum appears in *J Hepatol* 2001 Jan;34(1):180]. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v.33, n.5, p.716-724, 2000.
13. SPAULDING, L.; TRAINER, T.; JANIEC, D. Prevalence of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese subjects undergoing gastric bypass. *Obes. Surg.*, Oxford, v.13, n.3, p.347-349, June 2003.

- 14.HAYNES, P.; LIANGPUNSAKUL, S.; CHALASANI, N. Nonalcoholic fatty liver disease in individuals with severe obesity. *Clin. Liver Dis.*, Charlottesville, v.8, n.3, p.535-547, Aug. 2004.
- 15.ANGULO, P.; PIMENTEL, S.K. Doença hepática gordurosa não alcoólica . In: COELHO, J.C.U. (Ed.). *Aparelho digestivo: clinica e cirurgia*. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 1338-1343.
- 16.DAM-LARSEN, S. et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*, London, v.53, n.5, p.750-755, May 2004.
- 17.TELI, M.R. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*, Baltimore, v.22, n.6, p.1714-1719, 1995.
- 18.ADAMS, L.A. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, Baltimore, v.129, n.1, p.113-121, July 2005.
- 19.BUGIANESI, E. et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, Baltimore, v.123, n.1, p.134-140, July 2002.
- 20.ANGULO, P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.346, n.16, p.1221-1231, Apr. 2002.
- 21.SANYAL, A.J. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, Baltimore, v.123, n.5, p.1705-1725, Nov. 2002.
- 22.CHARLTON, M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, Philadelphia, v.2, p.1048-1058, Dec 2004.
- 23.RATZIU, V. et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*, Baltimore, v.118, n.6, p.1117-1123, June 2000.
- 24.WANLESS, I.R.; LENTZ, J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*, Baltimore, v.12, n.5, p.1106-1110, 1990.
- 25.PERRAULT, J. et al. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology*, Baltimore, v.74, n.1, p.103-106, Jan. 1978.
- 26.GUNNISON, T.J. et al. Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy performed by a physician assistant. *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v.97, n.6, p.1472-1475, June 2002.
- 27.ANGULO, P. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, Baltimore, v.45, n.4, p.846-854, Apr. 2007.

28. LUYCKX, F.H. et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, Oxford, v.22, n.3, p.222-226, Mar. 1998.
29. LOWELL, J.A. et al. Liver transplantation after jejunoileal bypass for morbid obesity. *J. Am. Coll. Surg.*, New York, v.185, n.2, p.123-127, Aug. 1997,
30. HOCKING, M.P. et al. Long-term consequences after jejunoileal bypass for morbid obesity. *Dig. Dis. Sci.*, New York, v.43, n.11, p.2493-2499, Nov. 1998.
31. GRIMM, I.S.; SCHINDLER, W.; HALUSZKA, O. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion. *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v.87, n.6, p.775-779, June 1992.
32. HAMILTON, D.L. et al. Liver injury with alcoholiclike hyalin after gastroplasty for morbid obesity. *Gastroenterology*, Baltimore, v.85, n.3, p.722-726, Sept. 1983.
33. SHAFFER, E.A. Bariatric surgery: a promising solution for nonalcoholic steatohepatitis in the very obese. *J. Clin. Gastroenterol.*, New York, v. 40, supl.1, p.S44-S50, Mar. 2006.
34. EDMISON, J.; MCCULLOUGH, A.J. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin. Liver Dis.*, Charlottesville, v.11, n.1, p.75-104, Feb. 2007.
35. MCCULLOUGH, A.J. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, New York, v.40, supl.1, p.17-29, Mar. 2006.
36. ADLER, M.; SCHAFFNER, F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am. J. Med.*, New York, v.67, p.811-816, 1979.
37. ITOH, S.; YOUNG, T.; KAWAGOE, K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v. 82, n.7, p.650-654, 1987.
38. POWELL, E.E. et al. . The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*, Baltimore, v.11, p.1, p.74-80, 1990.
39. BACON, B.R. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*, Baltimore, v.107, n.4, p.1103-1109, 1994.
40. BALDRIDGE, A.D. et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J. Pediatr.*, St. Louis, v.127, n.5, p.700-7004, 1995.
41. GEORGE, D.K. et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology*, Baltimore, v.114, n.2, p.311-318, 1998.

42. MATTEONI, C.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, Baltimore, v.116, n.6, p.1413-1429, 1999.
43. RASHID, M.; ROBERTS, E.A. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, New York, v.30, n.1, p.48-53, Jan. 2000.
44. MANTON, N.D. et al. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med. J. Aust.*, Sydney, v.173, n.9, p.476-479, Sept. 2000.
45. LEE, R.G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol.*, Philadelphia, v.20, n.6, p.594-598, June 1989.
46. ASSY, N. et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig. Dis. Sc.*, New York, v.45, n.10, p.1929-1934, Oct. 2000.
47. ANGULO, P. et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, Baltimore, v.30, n.6, p.1356-1362., June 1999.
48. DONNELLY, KL. et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.*, New York, v.115, n.5, p.1343-1351, May 2005.
49. BRADBURY, M.W. Lipid metabolism and liver inflammation. I. Hepatic fatty acid uptake: possible role in steatosis. *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.*, Bethesda, v.290, n.2, p.G194-198, 2006
50. MARCHESINI, G. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am. J. Med.*, New York, v.107, n.5, p.450-455, 1999.
51. BODEN, G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, New York, v.46, n.1, p.3-10, 1997.
52. HOTAMISLIGIL, G.S. et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science*, Wahington, v.271, n.5249, p.665-668, 1996.
53. DAY, C.P.; JAMES, O.F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*, Baltimore, v.114, n.4, p.842-845, Apr.1998.
54. YANG, S.Q. et al. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, Washington, v.94, n.6, p.2557-2562, 1997.
55. PAROLA, M. et al. Stimulation of lipid peroxidation or 4-hydroxynonenal treatment increases procollagen alpha 1 (I) gene expression in human liver fat-storing cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, New York, v.194, n.3, p.1044-1050, 16 Aug.16, 1993.

56. LEE, K.S. et al. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J. Clin. Invest.*, New York, v.96, n.5, p.2461-2468, Nov. 1995.
57. SPIEGELMAN, B.M.; FLIER, J.S. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell*, Cambridge, v.87, n.3, p.377-389, Nov.1, 1996.
58. WHITE, R.T. et al. Human adiponin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v.267, n.13, p.9210-9213, May 5, 1992.
59. FRIEDMAN, J.M. Obesity in the new millennium. *Nature*, London, v.404, n.6778, p.632-634, Apr.6, 2000.
60. SHIMOMURA, I. et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat. Med.*, New York, v.2, n.7, p.800-803, July 1996.
61. STEPPAN, C.M. et al. The hormone resisting links obesity to diabetes. *Nature*, London, v. 409, n.6818, p.307-312, Jan.18, 2001.
62. HOTAMISLIGIL, G.S. The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J. Intern. Med.*, Oxford, v.245, n.6, p.621-625, June 1999.
63. VALENTI, L. et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, Baltimore, v.122, n.2, p.274-280, Feb. 2002.
64. FRIEDMAN, S.L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v.275, n.4, p.2247-2250, Jan.28, 2000.
65. TILG, H.; DIEHL, A.M. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.343, n.20, p.1467-1476, 2000.
66. PRINS, J.B. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, London, v.16, n.4, p.639-651, Dec. 2002.
67. GREGOIRE, F.M. Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp. Biol. Med.*, Maywood, v.226, n.11, p.997-1002, Dec. 2001.
68. BERG, A.H.; SCHERER, P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ. Res.*, Dallas, v.96, n.9, p.939-949, May 13, 2005.
69. XU, H. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, New York, v.112, n.12, p.1821-1830, Dec. 2003.
70. DREVON, C.A. Fatty acids and expression of adipokines. *Biophys. Acta*, Amsterdam, v.174, n.2, p.287-292, May 30, 2005.

- 71.HAVEL, P.J. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*, New York, v.53, supl.1, p.S143-S151, Feb. 2004.
- 72.TRAYHURN, P.; Wood, I.S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem. Soc. Trans.*, London, v.33, Pt 5, p.1078-1081, Nov. 2005.
- 73.JÉQUIER, E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann. NY Acad. Sci.*, New York, p.379-388, June 2002.
- 74.SEUFERT, J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes*, New York, v.53, supl.1, p.S152-S158, Feb. 2004.
- 75.IKEJIMA, K. et al. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology*, Baltimore, v.122, n.5, p.1399-1410, May 2002.
- 76.MARRA, F. et al. Leptin and liver fibrosis: a matter of fat. *Gastroenterology*, Baltimore, v.122, n.5, p.1529-1532, May 2002.
- 77.SAXENA, N.K. et. al. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology*, Baltimore, v.35, n.4, p.762-771, Apr. 2002.
- 78.CALDWELL, S.H. et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*, Baltimore, v.29, p.664-669, 1999.
- 79.CLARK, J.M.; DIEHL, A.M. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA*, Chicago, v.289, n22, p.3000-3004, June 11, 2003.
- 80.TELLEZ-AVILA, F.I. et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v.14, p.471-475, Aug. 2008.
- 81.HARRISON, S.A.; NEUSCHWANDER-TETRI, B.A. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis.*, Charlottesville, v.8, n.4, p.861-879, Nov. 2004.
- 82.ADAMS, L.A. et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v.42, n.1, p.132-138, Jan. 2005.
- 83.DIEHL, A.M.; GOODMAN, Z.; ISHAK, K.G. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology*, Baltimore, v.95 n.4, p.1056-1062, 1988 ;

84. PINTO, H.C. et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig. Dis. Sci.*, New York, v.41, n.1, p.172-179, 1996.
85. BRUNT, E.M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v.94, n.9, p.2467-2474, 1999.
86. BRUNT E.M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin. Liver Dis.*, New York, v.24, n.1, p.3- 20, Feb.2004
87. FRIEDMAN, S.L. *Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies.* *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.328, n.25, p.1828-1835, June 24,1993.
88. TSUKADA, S.; PARSONS, C.J.; RIPPE, R.A. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin. Chim. Acta*, Amsterdam, v.364, n.1/2, p.33-60, Feb. 2006.
89. PARSONS, C.J.; TAKASHIMA, M.; RIPPE, R.A. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, Melbourne, v.22, suppl.1, p.S79-S84, June 2007.
90. POPPER, H.; UENFRIEND, S. Hepatic fibrosis. Correlation of biochemical and morphologic investigations. *Am. J. Med.*, New York, v.49, p.707-721, Nov. 1970.
91. SCHAFFNER, F.; KLION, F.M. Chronic hepatitis. *Annu. Rev. Med.*, Philadelphia, p.1925-1938, 1968.
92. ALBANIS, E.; FRIEDMAN, S.L. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. *Clin. Liver Dis.*, Charlottesville, v.5, n.2, p.315-334, May 2001.
93. BATALLER, R.; BRENNER, D.A. Hepatic stellate cells as a target for the treatment of liver fibrosis. *Semin. Liver Dis.*, New York, v. 21, n.3, p.437-451, Aug. 2001.
94. CLARK, J.M. Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, New York, v.40, suppl.1, p.S39-S43, Mar. 2006.
95. KUGELMAS, M. et al. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology*, Baltimore, v.38, n.2, p.413-419, Aug. 2003.
96. KADAYIFCI, A., MERRIMAN, R.B., BASS, N.M. Medical treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis.*, Charlottesville, v. 11, n.1, p.119-140, Feb. 2007.
97. BUCHWALD, H. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, Chicago, v.292, n.14, p.1724-1737, Oct.13, 2004.

98. TSAI, A.G.; WADDEN, T.A. Systematic review: an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. *Ann. Intern. Med.*, Oxford, v.142, n.1, p.56-66, Jan. 2005.
99. LI, Z. et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.*, Oxford, v.142, n.5, p. 532-546, 2005.
100. PORIES, W.J. et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann. Surg.*, Philadelphia, v.222, n.3, p.339-350; discussion 350-352, Sept. 1995.
101. SJÖSTRÖM, L. et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.351, n.26, p.2683-2693, Dec.23, 2004.
102. MOTTIN, C.C. et al. Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes. Surg.*, Oxford, v.15, n.6, p.788-793, 2005.
103. MATTAR, S.G. et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann. Surg.*, Philadelphia, v.242, n.4, p.610-617; discussion 618-620, 2005.
104. BARKER, K.B. et al. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v.101, n.2, p.368-373, 2006.
105. KLEIN, S. et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, Baltimore, v.130, n.6, p.1564-1572, May 2006.
106. FURUYA, C.K. et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, Melbourne, v.22, n.4, p.510-514, Apr. 2007.
107. DIXON, J.B.; BHATHAL, P.S.; O'BRIEN, P.E. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes. Surg.*, Oxford, v.16, n.10, p.1278-1286, Oct. 2006.
108. ALMEIDA, S.R. et al. Roux-en-Y gastric bypass improves the nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of morbid obesity. *Obes. Surg.*, Oxford, v.16, n.3, p.270-278, Oct. 2006.
109. KESHISHIAN, A.; ZAHRIYA, K.; WILLES, E.B. Duodenal switch has no detrimental effects on hepatic function and improves hepatic steatohepatitis after 6 months. *Obes. Surg.*, Oxford, v.15, n.10, p.1418-1423, Oct. 2005.
110. CLARK, J.M. et al. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes. Res.*, Baton Rouge, v.13, n.7, p.1180-1186, 2005.

111. SILVERMAN, E.M.; SAPALA, J.A.; APPELMAN, H.D. Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am. J. Clin. Pathol.*, Baltimore, v.104, n.1, p.23-31, July 1995.
112. JASKIEWICZ, K. et al. Nonalcoholic fatty liver disease treated by gastroplasty. *Dig. Dis. Sc.*, New York, v.51, n.1, p.21-26, 2006.
113. RANLØV, I.; HARDT F. Regression of liver steatosis following gastroplasty or gastric bypass for morbid obesity. *Digestion*, Basel, v.47, n.4, p.208-214, 1990.
114. STRATOPOULOS, C. et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes. Surg.*, Oxford, v.15, n.8, p.1154-1160, 2005.
115. LIU, X. et al. Resolution of nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *Obes Surg.*, Oxford, v.17, n.4, p.486-492, Apr. 2007.
116. FREITAS, A,C,T,D. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: evolution after gastric bypass. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo, v.44, n.1, p.49-53, 2007.
117. FREITAS, A,C,T,D.; CAMPOS, A.C.L.; COELHO, J.C.U. The impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, London, v.11, n.3, p.267-274, May 2008.
118. KRAL J.G. et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*, St. Louis, v.135, n.1, p.48-58, Jan. 2004.
119. MACDONALD, K.G. et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Gastrointest. Surg.*, St. Louis, v.1, n.3, p.213-220, discussion p.220, 1997.
120. COLLOREDO, G. et al. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v.39, n.2, p.239-244, Aug. 2003.
121. PONIACHIK, J. et al. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest. Endosc.*, Denver, v.43, n.6, p.568-571, June, 1996.
122. WAI, C. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, Baltimore, v.38, n.2, p.518-526, Aug. 2003.
123. POYNARD, T. et al. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology*, Baltimore, v.38, n.2, p.481-492, Aug. 2003.
124. COCO, B. et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J. Viral Hepat.*, Oxford, v.14, p.360-369, May 2007.

125. CALÈS, P. et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD [Internet]. *J. Hepatol.*, Amsterdam, 2008 Oct 7; [cited 2008 Nov 4] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977552>.
126. RATZIU, V. et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*, London, v. 6, p.34, 2006.
127. ZIOL, M. et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, Baltimore, v.41,n.1, p.48-54, Jan. 2005.
128. CASTÉRA, L. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, Baltimore, v.128, n.2, p.343-350, Feb. 2005.
129. ROSENBERG, W.M.C. et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*, Baltimore, v.127, n.6, p.1704-1713, Dec. 2004.
130. SAKUGAWA, H. et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v.11, n.2, p.255-259, Jan. 2005.
131. LAINÉ, F. et al. Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption. *Hepatology*, Baltimore, v.39, n.6, p.1639-1646 Jun. 2004.
132. LUSTED, L.B. Signal detectability and medical decision-making. *Science*, Washington, v.171,n.977, p.1217-1219, Mar.26, 1971.
133. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. 1766/05 Normas seguras para o tratamento cirúrgico da obesidade mórbida, definindo indicações, procedimentos aceitos e equipe. Brasília, 2005.
134. BRUNT, E.M. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology*, Baltimore, v.31, n.1, p.241-246, Jan. 2000.
135. KLEINER, D.E. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, Baltimore, v.41, n.6, p.1313-1321, June 2005.
136. HERRERA, J.L.; BREWER, T.G.; PEURA, D.A. Diagnostic laparoscopy: a prospective review of 100 cases. *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v.84, n.9, p.1051-1054, Sept. 1989.

- 137.SANYAL, A.J. et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*, Baltimore, v.43, n.4, p.682-689, Apr. 2006.