



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS

**Correlação de Achados Laboratoriais e Histológicos de Biópsias Hepáticas de
Pacientes Submetidos à Gastroplastia Redutora**



Aluno de Iniciação Científica: TIAGO ANDRADE DAMÁZIO

Colaboradores: Felipe David Mendonça Chaim, Livia Bitencourt Pascoal, Prof. Elinton Adami Chaim, Prof. Everton Cazzo, Bruna Biazon Palma

Orientadora: Profa. Dra. Raquel Franco Leal

Laboratório de Investigação em Doenças Inflamatórias Intestinais – LabDII

Departamento de Cirurgia – Faculdade de Ciências Médicas

Resumo:

A obesidade é caracterizada por aumento de peso excessivo acompanhado de uma elevação na taxa de gordura corporal. Esse aumento afeta diversos órgãos do corpo humano, com destaque para as doenças hepáticas como formas mais brandas de esteatose hepática que podem evoluir e, até mesmo, levar ao desenvolvimento de um carcinoma hepatocelular (CHC), consideradas como formas mais graves da doença. Assim, o método mais eficiente de tratar a obesidade mórbida é a cirurgia bariátrica com o objetivo de levar à redução de peso. Neste trabalho, objetivou-se caracterizar a presença da doença hepática em pacientes obesos que foram submetidos à gastroplastia redutora. Para tal, foram analisados e descritos os achados laboratoriais e resultados histológicos de biópsias hepáticas de 895 pacientes que foram submetidos à gastroplastia redutora com Bypass Gástrico em Y de Roux (RYGB). Foi realizada uma análise retrospectiva de prontuários de pacientes que foram submetidos à gastroplastia redutora com o foco nos seguintes fatores clínicos: hemoglobina glicada, insulinemia, triglicérides, colesterol, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase e bilirrubina. Os resultados anatomopatológicos das biópsias hepáticas foram analisados utilizando-se o escore histopatológico recomendado pela Sociedade Brasileira de Patologia. Esse estudo possibilita melhor caracterização da doença hepática entre a população de pacientes obesos, para os quais são indicados a cirurgia bariátrica.

Palavras-chaves: obesidade, esteatose hepática, gastroplastia redutora, achados laboratoriais, análise histológica de biópsias hepáticas.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade já é tida como uma epidemia pela Organização Mundial da Saúde (1) por atingir contingentes populacionais cada vez maiores em diversos países do globo. A obesidade se dá em graus diferentes, podendo ser classificada com base no Índice de Massa Corporal (IMC) sendo dividida em três níveis. São eles: tipo I (IMC entre 30 e 34,9 kg/m²), tipo II (IMC entre 35 e 39,9 kg/m²), e tipo III (IMC maior do que 40 kg/m²) (2).

Como a obesidade é caracterizada como o aumento do IMC (3), ela traz como consequência a alteração da distribuição da gordura corporal. A distribuição do excesso de gordura corporal está relacionada com o envio excessivo de ácidos graxos livres ao fígado, levando a problemas como a dislipidemia, intolerância à glicose e inflamação. Além disso, uma série de comorbidades podem ser associadas à condição obesa nos seres humanos (4) com destaque, nesse trabalho, para as patologias hepáticas, como esteatose hepática, esteato-hepatite e cirrose (3). A biópsia do fígado é o método padrão ouro para o diagnóstico de esteatose, entretanto, apresenta as desvantagens de ser altamente invasiva e difícil de ser realizada em ambientes clínicos. Dessa forma, outros métodos menos invasivos têm sido buscados como preditores de alterações hepáticas, dentre eles a elastografia transitória (ET) –baseada no estabelecimento de um parâmetro de atenuação controlada (PAC) (3). A Cirurgia bariátrica com o propósito de perda de peso tem como base fundamental a determinação de que a obesidade é uma patologia que apresenta efeitos adversos na saúde os quais podem ser atenuados ou revertidos com a perda de peso através de um procedimento cirúrgico de sucesso em pacientes que não obtiveram êxito em garantir a perda de peso através de métodos não cirúrgicos (comportamentais ou farmacológicos). A cirurgia bariátrica se mostra benéfica na reversão de casos de obesidade, visto que a qualidade de vida é melhorada, as comorbidades e as causas de mortalidade são reduzidas. (4) Em outras análises, observou-se redução nos níveis de AST (aspartatoaminotransferase) e ALT (alaninaaminotransferase), enzimas hepáticas do sangue que retratam o comprometimento da função hepática (5). Assim, melhoras em pacientes com esteatose hepática são observadas após a realização da cirurgia bariátrica (4).

2. Objetivos

2.1. Objetivos gerais

- Avaliar os achados laboratoriais e histológicos de pacientes submetidos a gastroplastia redutora.
- Avaliar os achados histológicos de biópsias hepáticas em pacientes submetidos a gastroplastia redutora.

2.2. Objetivos Específicos

- Correlacionar os exames laboratoriais pré-operatórios e os achados histológicos das biópsias hepáticas intraoperatórias nos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.

3. Casuística e métodos

O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas da UNICAMP, no Ambulatório de Cirurgia/Obesidade. A pesquisa consistiu em uma análise avaliativa, de forma retrospectiva, de todos os prontuários de pacientes que foram submetidos à gastroplastia redutora na instituição, no período compreendido entre janeiro de 2000 e dezembro de 2016, sendo analisados 895 pacientes. Os critérios para inclusão na pesquisa foram: pacientes do HC-UNICAMP submetidos à gastroplastia redutora, com idade entre 18 e 65 anos; Índice de Massa Corporal (IMC) superior ou igual a 35kg/m².

A análise teve como foco avaliar os seguintes fatores clínicos e laboratoriais: IMC, sexo, idade, glicemia em jejum, hemoglobina glicada, insulinemia, triglicérides, colesterol, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase e bilirrubina.

Para isso a realização da análise histológica, foi realizada uma análise retrospectiva das biópsias hepáticas desses pacientes. Nesta etapa tem-se o resultado da análise macroscópica e a conclusão histológica acerca da amostra analisada

pelo departamento de Anatomia Patológica do HC-UNICAMP. Dentro dessa conclusão foram avaliados os seguintes critérios de acordo com a proposta da Sociedade Brasileira de Patologia, 2006. Assim, a avaliação dos laudos dos achados anatomopatológicos da biópsia hepática intraoperatória, em cunha, realizada no segmento III hepático, foi realizada de acordo com a classificação validada pela Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), fundamentada no escore histológico de Bedossa et al. (6). Os resultados dessa análise se encontram na tabela 2.

Por fim, foi realizado a classificação da DHGNA de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Patologia e da Sociedade Brasileira de Hepatologia, seguindo os parâmetros adotados pela Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. De acordo com esta metodologia, os achados histológicos foram divididos em Esteatose Isolada e em Esteato-Hepatite, além disso, os pacientes foram incluídos no grupo “sem dano hepático” e no grupo “cirrose”.

4. Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP (CAAE: 58184516.2.0000.5404)

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo incluiu dados clínicos e demográficos de 895 pacientes com obesidade, seguindo os valores de referência adotados pelo SUS, do HC-UNICAMP de um total de 945 pacientes que foram submetidos ao Bypass gástrico em Y de Roux com biópsia hepática coletada durante o procedimento cirúrgico realizado no período compreendido entre janeiro de 2000 e dezembro de 2016. Vinte e um pacientes com colangite esclerosante, 17 pacientes com hepatites virais, 4 pacientes com esquistossomose, 1 paciente com hemocromatose, 1 paciente com cirrose biliar primária e 15 pacientes com IMC menor do que 30 foram excluídos desta análise. Nossas análises no momento da realização dos exames antes da cirurgia bariátrica mostraram 23% dos pacientes apresentaram valores alterados de AST, 21% de ALT, 17% em relação aos valores de referência de GLI, 13% de INSUL, 12% de ALB, 11% de BI e GGT, 10% de HBGLI, 9 de COL e TRIG e, por fim, 4% dos pacientes analisados apresentaram valores alterados de PROT e FALC.

Já a respeito das análises histopatológicas das biópsias hepáticas, seguindo a pontuação sugerida pela Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), os 895 pacientes foram incluídos. Nessa perspectiva 415 (46,36%) pacientes apresentaram esteatose macrovacuolar diferente de 0, presente em diferentes graus, 144 (16,08) pacientes apresentaram esteatose microvacuolar igual a 1, 378 (42,23%) pacientes apresentaram balonização hepatocelular diferente de 0, 281 (31,39%) apresentaram valores de inflamação acinar diferente de 0, 412 (46,03%) paciente apresentaram inflamação portal diferente de 0, 308 (34,41%) pacientes apresentaram valores de pseudo inclusão de glicogênio maior que 0, 606 (67,7%) maior que 0, 665 (74,30%) apresentaram estadiamento maior que 0 e, por fim, 145 (16,2%) pacientes apresentaram valores referentes à sobrecarga de ferro superiores a 0. Seguindo os critérios da Sociedade Brasileira de Patologia e da Sociedade Brasileira de Hepatologia, 480 pacientes (53,63%) se encontravam sem dano hepático, 47 pacientes (5,25%) possuíam esteatose isolada, 365 (40,78%) apresentaram esteato-hepatite e, por fim, 3 pacientes (0,03%) se encontravam em estágio cirrótico da DHGNA.

Em relação às análises histológicas, Souto et. al (7) desenvolveu um estudo publicado em 2017, analisando, com base nos critérios do NASH-CRN (8) - similares aos adotados no presente estudo na classificação da esteatose macrovacuolar e do estadiamento da fibrose-, biópsias hepáticas coletadas no intraoperatório da cirurgia bariátrica realizada em pacientes com obesidade. Nesse estudo, foram analisados os achados histológicos de 393 pacientes dos quais 352 (89,7%) apresentaram esteatose macrovacuolar, comparados com 415 pacientes do nosso estudo (representando 46,36%), o que indica uma diferença percentual de mais de 40%. Além disso, a esteatose microvacuolar foi detectada em 124 pacientes no estudo de Souto, enquanto o nosso grupo detectou a presença desse parâmetro em apenas 144 pacientes (16,08%). Já a respeito dos graus de estadiamento da fibrose enquanto

o estudo de Souto apresentou resultados de 23,9%, 7,9% e 6,3%, respectivamente para os estágios 1a, 1b e 1c do estadiamento da fibrose, enquanto o estudo deste trabalho apresentou 32,96%, 0,2% e 4,13%, respectivamente, para os mesmos parâmetros, nota-se, nesse caso, uma maior confluência entre os resultados. Já para os estágios 2, 3 e 4, Souto demonstrou resultados iguais a 21,7%, 5,6% e 3,6%, respectivamente, enquanto o nosso estudo apresentou os seguintes resultados, 20,94%, 3,91% e 0,3%, respectivamente, o que sugere uma semelhança entre os achados dos dois estudos. Por fim, o projeto traçado neste estudo permitiu uma análise abrangente no que diz respeito ao perfil laboratorial e histológico da DHGNA em pacientes com obesidade submetidos à gastroplastia redutora. Um dos principais diferenciais deste estudo quando comparado com outros semelhantes a ele presentes na literatura é o grande número de pacientes incluídos na análise.

Tabela 1. Caracterização da casuística dos pacientes incluídos no estudo.

	Pacientes pré-bariátrica (adulto)	Valores de Referência H/M
Número	895	-
Gênero (M/F)	156/739	-
Idade (Anos)	38 (17,8-79,3)	-
IMC (Kg/m ²)	36 (30,0 -49,2)	*
ALB (g/dL)	4,5 (2,2-5,4)	3,4 a 4,8 g/dL
ALT (U/L)	23 (7-374)	< 50 U/L / < 34 U/L
AST (U/L)	23 (7-183)	< 33 U/L / < 27 U/L
BI (mg/mL)	0,6 (0,15-2,84)	< 1,0 mg/dL
COL (mg/dL)	169 (84-350)	< 200 mg/dL
FALC (U/L)	65 (11-227)	< 129 U/L / < 104 U/L
GGT (U/L)	19 (4-438)	< 71 U/L / < 42 U/L
GLI (mg/dL)	83 (47-485)	60 - 100 mg/dL
HBGLI (%)	5,5 (3,6-12,8)	3,9 a 6,1%
INSUL (µUI/mL)	10,5 (0,2-168,2)	6,0 A 28,4 uUI/mL
PROT (g/dL)	7,2 (5-9,5)	6,4 - 8,3 g/dL
TRIG (mg/dL)	99 (5-559)	> 150 mg/dL

Legenda da Tabela 1. ALB: Albumina, ALT: Alanina Aminotransferase, AST: Aspartato Aminotransferase, BI: Bilirrubina, COL: Colesterol, FALC: Fosfatase Alcalina, GGT: Gama-glutamyl transferase, GLI: Glicemia em Jejum, HBGLI: Hemoglobina Glicada, INSUL: Insulinemia, PROT: Proteínas Totais, TRIG: Triglicérides. Valores de Referência adotados seguindo os padrões do HC-UNICAMP. Os valores de referência do IMC adotados pelos DATASUS são: <18,5= adulto com baixo peso; ≤ 18,5 e <25,0= adulto com peso adequado (eutrófico); ≤25,0 e <30,0= adulto com sobrepeso; ≤30,0= adulto com obesidade.

Tabela 2- Estadiamento da DHGNA nos pacientes submetidos à gastroplastia redutora

	EMa	EMi	BH	IA	IP	PING	FP	E	SF
Escala	NÚMERO DE PACIENTES DE ACORDO COM AS ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS ENCONTRADAS (NÚMERO TOTAL DE PACIENTES AVALIADOS = 895)								

0	480	749	515	583	477	587	289	229	746
1	309	144	184	229	334	159	449	1A (n=295) 1B (n=18) 1C (n=37)	97
2	86	--	177	93	77	143	61	277	38
3	20	--	16	4	1	0	0	35	7
4	--	--	0	0	0	0	--	3	3
Não Informado	--	2	3	31	6	6	96	1	4
Observação	--	--	--	HEPATITE CIRÚRGICA (n=0)	--	--	--	--	--

Legenda da Tabela 2 – Estadiamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA).

EMA: Esteatose Macrovacuolar, EMI : Esteatose Microvacuolar, BH : Balonização Hepatocelular, IA : Inflamação Acinar (intensidade), IP : Inflamação Portal (intensidade), PING : Pseudo-Inclusão Nuclear de Glicogênio (intensidade), E : Estadiamento, SF : Sobrecarga de Ferro.

6. CONCLUSÃO

Como conclusão, o presente estudo descreve de maneira abrangente a situação hepática de pacientes obesos a serem submetidos à gastroplastia redutora, permitindo que, com base nesses resultados, se tenha uma ideia mais específica das alterações que podem ser encontradas nesses pacientes, resultando em prognósticos mais precisos. Além disso, a biópsia hepática durante a cirurgia bariátrica se mostra muito importante para o devido acompanhamento desses pacientes, fato que evidencia a importância de sua realização.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Huang H, Yan Z, Chen Y, Liu F. A social contagious model of the obesity epidemic. *Sci Rep.* 2016;6.
- Teixeira CA, Santos JEd, Silva GA, Souza ESTd, Martinez JAB. Prevalência de dispnéia e possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos em indivíduos com obesidade graus 2 e 3. *J Bras Pneumol.* 2007;33(1):28-35 1806-3713.
- Lee HW, Kim KJ, Jung KS, Chon YE, Huh JH, Park KH, et al. The relationship between visceral obesity and hepatic steatosis measured by controlled attenuation parameter. *PLoS One.* 2017;12(10).
- Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res.* 2016;118(11):1844-55.
- Major P, Pedziwiatr M, Rubinkiewicz M, Stanek M, Gluszevska A, Pisarska M, et al. Impact of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease. *Pol Przegl Chir.* 2017;89(2):1-4.
- Bedossa, P., et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology.* 2012;56(5), 1751-1759.
- Souto, Kátia, Meinhardt, Nelson et al. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) em pacientes morbidamente obesos submetidos à cirurgia bariátrica: correlação entre os achados histopatológicos das biópsias hepáticas intra-operatórias e estado glicêmico basal. Repositório digital UFRGS. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas. 2017.
- LaBrecque, Douglas, Abbas, Zaigham, Anania Frank et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteatohepatite não alcoólica. *World Gastroenterology Organisation Global Guideline.* Junho, 2012.