

IMPACTO DO BYPASS GÁSTRICO EM Y DE ROUX SOBRE A ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA FIBRÓTICA AVALIADA ATRAVÉS DO MARCADOR NÃO INVASIVO FNI: UM ESTUDO DE COORTE HISTÓRICA

Palavras-Chave: Obesidade; Cirurgia bariátrica; Doença hepática gordurosa não alcoólica; Esteatose hepática; Bypass Gástrico

Autores/as:

Luca Maunsell Pereira, FCM, UNICAMP
Christian Borna Mattavelli, Pós-graduação, UNICAMP
Luísa Souza Echeverria, Residência de Cirurgia Geral, UNICAMP
Isadora Chrispim, FCM, UNICAMP
Prof. Dr. Everton Cazzo (orientador), FCM, UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pela presença de gordura no fígado (esteatose hepática) sem causas secundárias, como o etilismo. Ela pode progredir para cirrose e é uma causa importante de casos anteriormente classificados como cirrose criptogênica. Em países industrializados, a DHGNA já é a doença hepática mais comum, devido à prevalência de fatores de risco como obesidade, síndrome metabólica, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2. Mundialmente, a prevalência da doença varia de 6% a 35%.

A DHGNA divide-se em esteatose hepática não alcoólica (esteatose simples) e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). Enquanto a esteatose simples não apresenta processo inflamatório significativo, a EHNA está associada à inflamação e pode ser indistinguível da esteato-hepatite alcoólica. A EHNA possibilita a ocorrência de eventos necro-inflamatórios e fibrociatriciais que podem levar à progressão da DHGNA para formas graves, como a EHNA fibrótica. Esse estágio representa uma forma avançada da DHGNA, caracterizada pela presença concomitante de inflamação ativa e de fibrose significativa no parênquima hepático. É uma etapa crucial na evolução da DHGNA e na sua progressão para complicações severas, incluindo cirrose e carcinoma hepatocelular.

O marcador não invasivo avaliado neste trabalho foi publicado em 2023 pela equipe do Departamento de Medicina Interna e Geriatria da Universidade de Roma. Trata-se de um escore não invasivo simples, calculado a partir de testes laboratoriais de rotina, que varia de 0 a 1 e cujo objetivo é triar dentre indivíduos com alto risco de EHNA no sistema primário de saúde, aqueles com maiores chances de apresentar fibrose.

A cirurgia bariátrica é uma modalidade terapêutica associada a altos índices de reversão da DHGNA, incluindo formas graves. O Bypass Gástrico em Y de Roux (BGRY) é a técnica cirúrgica mais utilizada no Brasil, e diversas evidências corroboram sua eficácia em relação à obesidade e suas comorbidades. São relatados índices de reversão superiores a 90% para esteatose simples, 80% para esteato-hepatite e aproximadamente 30% a 50% quando há fibrose. Um recente estudo randomizado atribuiu à cirurgia bariátrica o título de melhor tratamento para DHGNA em indivíduos com obesidade, após ela ter se provado uma terapêutica mais eficaz do que intervenções no estilo de vida nesta população. Embora o BGRY e a gastrectomia vertical apresentem eficácia semelhante no tratamento da DHGNA, o BGRY mostrou-se mais eficiente no controle glicêmico, perfil lipídico, resistência à insulina e perda de peso.

A evolução da DHGNA para a EHNA fibrótica é mediada por diversos fatores, incluindo obesidade, resistência à insulina, alterações na microbiota intestinal, estresse oxidativo e inflamação sistêmica. Essa progressão é preocupante, uma vez que a presença de fibrose é um dos principais preditores de morbi-mortalidade em indivíduos com doenças hepáticas. Assim, a identificação da EHNA fibrótica é um estágio crítico para intervenções terapêuticas (incluindo cirurgia bariátrica em casos mais avançados) que podem ser eficazes na reversão da condição e na prevenção de complicações. Contudo, até o momento não há evidências sobre o impacto específico desse procedimento cirúrgico na EHNA fibrótica – e disto se ocupa o presente estudo, através do marcador FNI.

METODOLOGIA:

Foi realizado um estudo longitudinal retrospectivo do tipo coorte histórica, envolvendo indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e com um acompanhamento mínimo de 12 meses. O marcador não invasivo FNI (Fibrotic NASH Index – Índice de EHNA Fibrótica) foi calculado a partir de exames laboratoriais realizados logo antes e um ano após a cirurgia. O protocolo deste estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP sob o parecer 6.693.732.

Todos os procedimentos foram realizados pela mesma equipe cirúrgica, seguindo protocolo padronizado. A cirurgia foi indicada de acordo com os critérios de consenso dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH, National Institutes of Health) e as normas do Conselho Federal de Medicina (CFM) - isto é, para indivíduos $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ com comorbidade(s) relacionada(s) à obesidade. Quando à técnica cirúrgica, as principais características do BGYR por via laparotômica incluem a confecção de uma bolsa gástrica de 30 ml, uma alça biliopancreática de 100 cm, uma alça alimentar transmesocólica de 150 cm e um canal comum constituído pelo restante do intestino delgado.

Os indivíduos incluídos eram todos maiores de 18 anos e passaram pelo procedimento entre março de 2018 e dezembro de 2021, após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos indivíduos vulneráveis (menores de idade, portadores de deficiência ou doença mental ou sob tutela do estado), portadores de doenças hepáticas de outra natureza e usuários de álcool ou de medicamentos hepatotóxicos. Foram

analisadas variáveis demográficas (idade e gênero), clínicas (presença de comorbidades) e antropométricas (IMC), além de dados histopatológicos relacionados à DHGNA e ao escore não invasivo FNI, utilizado na avaliação.

Taviglione et al. descreveram o FNI como um escore destinado ao rastreamento de EHNA fibrótica na atenção primária à saúde. Esse escore tem como objetivo identificar indivíduos de alto risco para EHNA com fibrose concomitante, incluindo aqueles com sobrepeso, obesidade, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. Utilizando três preditores laboratoriais de rotina considerados independentes para a doença – aspartato aminotransferase (AST), colesterol HDL e hemoglobina glicada (HbA1c) – os autores desenvolveram um modelo com sensibilidade 81% e especificidade de 49% calculado da seguinte forma:

$$FNI = 1 + e^{-10,33 + 2,54 \times \ln(AST) + 3,86 \times \ln(HbA1c) - 1,66 \times \ln(HDL)}$$

O escore FNI varia de 0 a 1 e atua como um preditor de probabilidade. Um FNI superior a 0,1 indica um risco de doença hepática grave quatro vezes maior do que na população geral (3,55; IC 95%, 2,96 - 4,25; $p < 0,001$).

Foi realizada uma análise descritiva dos resultados obtidos, incluindo tabelas de frequência e gráficos. A normalidade da amostra foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Na comparação entre os diferentes momentos de avaliação, foram empregados os testes de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para proporções de variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas. Para a comparação entre mais de dois grupos, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, complementado pelo pós-teste de Tukey. Um nível de significância de 5% ($p < 0,05$) foi adotado. As análises foram realizadas utilizando o software SAS Release 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

RESULTADOS:

Foram identificados 229 indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica no período de estudo, dos quais 118 foram excluídos. As principais razões para exclusão foram outras técnicas cirúrgicas ($N = 72$) e exames complementares incompletos ($N = 37$). Foram então incluídos 104 indivíduos, dentre os quais 91,3% eram do sexo feminino e 8,7% do sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de $39,4 \pm 8,6$ anos.

Os indivíduos apresentavam uma média de IMC inicial de $43,5 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$. Após a perda de peso pré-operatória, imediatamente antes da cirurgia, a

média do IMC era de $35,3 \pm 2,8$ kg/m². Um ano após o procedimento cirúrgico, a média de IMC era de $27,1 \pm 4,0$ kg/m². O percentual médio de perda de peso (% PP) foi de $23,8 \pm 10,1\%$, enquanto o percentual médio de perda do excesso de peso (% PEP) foi de $82,4 \pm 37,3\%$.

Em relação às variáveis bioquímicas analisadas, a Tabela 1 mostra a evolução completa durante o estudo. Foram observadas reduções estatisticamente significativas dos níveis de glicemia, hemoglobina glicada, colesterol LDL, AST, triglicerídeos, albumina, hemoglobina e ferritina. Verificou-se ainda um aumento significativo dos níveis de HDL.

Em relação à evolução do FNI, os participantes apresentaram inicialmente um valor médio de $0,16 \pm 0,15$, que após um ano do procedimento cirúrgico, reduziu para $0,07 \pm 0,08$ ($p < 0,0001$). Os valores observados foram representados graficamente em boxplot na Figura 1.

Figura 1 – Valores do escore FNI antes e um ano após o procedimento cirúrgico.

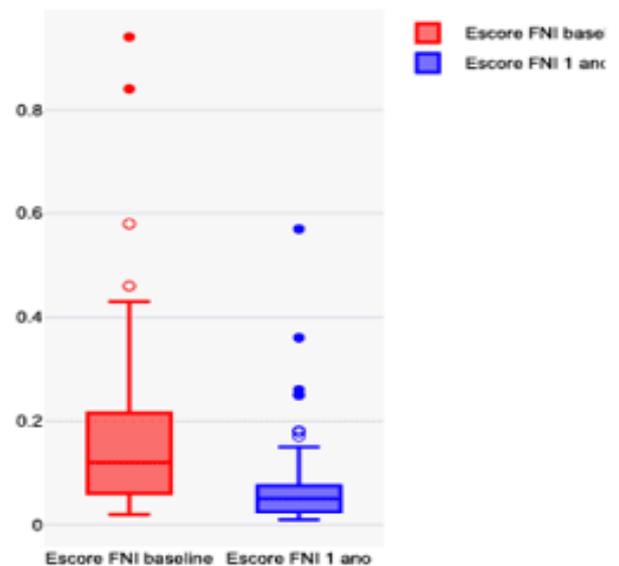


Tabela 1 – Evolução das variáveis bioquímicas um ano após a cirurgia bariátrica.

Variáveis bioquímicas	Cirurgia	1 ano depois	Valor de p
Glicemia de jejum (mg/dL)	$89,1 \pm 22,6$	$80,4 \pm 8,4$	0,001
Hemoglobina glicada (%)	$5,5 \pm 0,8$	$5,1 \pm 0,4$	< 0,0001
Colesterol LDL (mg/dL)	$103,9 \pm 26,4$	$86 \pm 21,7$	< 0,0001
Colesterol HDL (mg/dL)	$41,5 \pm 9,5$	$51,8 \pm 8,5$	< 0,0001
Aspartato aminotransferase (U/L)	$25,1 \pm 16,1$	$20,7 \pm 9,2$	0,02
Alanina aminotransferase (U/L)	$28 \pm 38,6$	$25,1 \pm 16,1$	0,47
Triglicerídeos (mg/dL)	$107,9 \pm 55,1$	$79,1 \pm 34,2$	< 0,0001
Albumina (g/dL)	$4,3 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,3$	< 0,0001
Hemoglobina (g/dL)	$13,6 \pm 1,3$	$12,8 \pm 1,5$	0,0001
Ferritina (ng/mL)	$210,3 \pm 203,2$	$123,8 \pm 146,3$	0,0001

Nota: HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade. Valores em negrito $p < 0,05$.

Os participantes foram subdivididos em dois grupos de acordo com a evolução do escore FNI (melhora/estabilidade e piora) e as variáveis de estudo na linha de base foram comparadas entre eles para avaliar se alguma delas poderia prever a evolução do escore. Observou-se então quatro variáveis associadas ao grupo de melhora/estabilidade do FNI: sexo feminino, níveis mais altos de ALT, presença de inflamação lobular e EHNA fibrótica histológicas. A magnitude da perda de peso não diferiu significativamente entre os dois grupos. A Tabela 2 apresenta a comparação completa das variáveis de estudo entre os indivíduos que apresentaram melhora/estabilidade ou piora do escore.

DISCUSSÃO:

Dentre os principais achados, a demonstração de que o BGYR promove a regressão da EHNA fibrótica é de grande relevância no contexto da doença. Após um ano do procedimento, observou-se uma redução de 15% para 1% na frequência de EHNA fibrótica avaliada por meio do FNI. Considerando a importância da EHNA fibrótica na história natural da DHGNA, essa regressão é crucial. A presença de EHNA fibrótica indica a coexistência de fibrose de grau 2 (F2) ou superior associada à inflamação lobular ativa. Isso representa um estágio em que há fibrose significativa (ainda não avançada) junto a um processo inflamatório ativo, configurando um alto risco de progressão da doença. É um momento crítico para intervenção, uma vez que o

Tabela 2 – Comparação das variáveis bioquímicas, antropométricas e histopatológicas na população de estudo subdividida de acordo com a ocorrência de melhora/estabilidade ou piora do escore FNI.

Variáveis	Melhora/estabilidade	Piora	Valor de P
N	87	17	NA
Idade (anos)	39,8 ± 6,4	41,7 ± 6,4	0,40
Sexo			0,0009
Masculino	4 (4,6%)	5 (29,4%)	
Feminino	83 (95,4%)	12 (70,6%)	
IMC cirurgia (kg/m ²)	37,4 ± 3,1	38,1 ± 2,3	0,38
Biópsia cirurgia			
Esteatose macrovesicular	61 (70,1%)	8 (47,1%)	0,07
Esteatose microvesicular	13 (14,9%)	2 (11,8%)	0,73
Inflamação lobular	46 (52,9%)	4 (23,5%)	0,03
Inflamação portal	44 (50,6%)	7 (41,2%)	0,48
Balonização hepatocelular	50 (57,4%)	7 (41,2%)	0,22
Fibrose	39 (44,8%)	6 (35,3%)	0,47
Fibrose (F0 - F2)	26 (29,9%)	2 (11,8%)	0,12
Fibrose ≥ F3	3 (3,4%)	0	0,99
NAS	2,3 ± 1,9	1,4 ± 1,9	0,06
Escore FNI	0,16 ± 0,15	0,18 ± 0,17	0,57
FNI status (<i>baseline</i>)			
EHNA fibrótica	13 (14,9%)	1 (5,9%)	0,04
Indeterminado	41 (47,1%)	4 (23,5%)	
Normal	33 (37,9%)	12 (70,6%)	
FNI status (pós-operatório)			
EHNA fibrótica	1 (1,1%)	1 (5,9%)	0,03
Indeterminado	7 (8,1%)	6 (35,3%)	
Normal	79 (90,8%)	10 (58,8%)	
AST (U/L)	24,4 ± 16,8	19,5 ± 8,0	0,24
ALT (U/L)	25,3 ± 12,9	17,5 ± 7,5	0,02
Glicemia (mg/dL)	88,0 ± 24,1	91,5 ± 24,0	0,59
Hemoglobina glicada (%)	5,5 ± 0,8	5,3 ± 0,3	0,17
Colesterol LDL (mg/dL)	103,9 ± 26,7	101,7 ± 23,0	0,78
Colesterol HDL (mg/dL)	41,1 ± 9,4	43,7 ± 10,3	0,30
Triglicerídeos (md/dL)	112,1 ± 57,9	85,9 ± 30,3	0,07
Ferritina (ng/dL)	219,5 ± 207,5	158,1 ± 174,2	0,30
%PEP	84,3 ± 38,6	78,6 ± 34,4	0,61
%PP	24,1 ± 10,4	22,9 ± 9,2	0,70

Nota: %PEP: Porcentagem de perda do excesso de peso; %PP: Porcentagem de perda de peso. Valores em negrito p < 0,05.

curso evolutivo da DHGNA pode ser atenuado, evitando a progressão para cirrose e/ou carcinoma hepatocelular. Os achados ressaltam os benefícios da perda de peso obtida através do BGYR sobre a DHGNA, propiciando grande redução de risco de complicações hepáticas a longo prazo.

A melhora do FNI foi mais acentuada em indivíduos do sexo feminino, com níveis mais altos de alanina aminotransferase (ALT) e presença pré-operatória de EHNA fibrótica histopatológica e inflamação lobular. Pais et al. indicaram que pacientes com altos graus de atividade histológica apresentaram melhoras substanciais após a bariátrica, com resolução da EHNA em 80% dos casos. Singh et al. relataram reduções significativas nos níveis de transaminases séricas em pacientes

com fibrose avançada (F3 e F4) um ano após a cirurgia, sugerindo diminuição na atividade necroinflamatória hepática, resultado corroborado pelos achados de Tai et al. Em conjunto, esses estudos reforçam a hipótese de que indivíduos com inflamação hepática basal e níveis enzimáticos elevados provavelmente experimentarão benefícios significativos com a cirurgia bariátrica. Curiosamente, a associação entre altos níveis de ALT e a melhora mais notável no FNI pode estar relacionada ao cálculo do marcador. É esperado que indivíduos com níveis de ALT inicialmente mais baixos apresentem alterações menos acentuadas, eventualmente mínimas, resultando em uma possível classificação errônea como “piora” no FNI. Por outro lado, aqueles com doença hepática mais grave tendem a mostrar

uma melhora mais marcante, uma vez que iniciam o tratamento com um grau mais elevado de severidade. Este estudo é o primeiro a analisar especificamente o impacto da cirurgia bariátrica na EHNA fibrótica. Embora haja um corpo considerável de evidências sobre a melhora da esteatose, da esteato-hepatite e da fibrose após diversos procedimentos cirúrgicos, a abordagem específica à EHNA fibrótica – caracterizada pela presença de inflamação ativa e fibrose significativa – é particularmente relevante. Este achado destaca um ponto crucial na progressão da EHNA para suas formas mais graves. Além disso, a capacidade de prever a EHNA fibrótica por meio de um marcador não invasivo derivado de testes simples tem implicações significativas para a prática clínica e para futuras investigações. O presente estudo apresenta limitações, incluindo um tamanho de amostra relativamente pequeno e a ausência de um grupo de controle com pacientes não submetidos à cirurgia bariátrica. O acompanhamento de um ano pode não capturar completamente a evolução da fibrose hepática a longo prazo. Estudos futuros, com coortes maiores e períodos de acompanhamento prolongados, são necessários para confirmar essas descobertas e avaliar a durabilidade dos benefícios observados.

CONCLUSÕES:

O BGYR levou a um índice significativo de resolução da EHNA fibrótica avaliada através do FNI. Sexo feminino, níveis mais altos de ALT e presença de EHNA fibrótica se associaram com maior grau de melhora do FNI após a cirurgia bariátrica.

REFERÊNCIAS:

- [1] Lazo M, et al. **Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the US.** Am J Epidemiol. 2013;178(1):38-45.
- [2] Nudo CG, et al. **Correlation of Laparoscopic Liver Biopsy to Elasticity Measurements.** Gastroenterol Hepatol. 2008;4(12):862-70.
- [3] Matteoni CA, et al. **Nonalcoholic fatty liver disease: clinical and pathological severity.** Gastroenterology. 1999;116:1413-19.
- [4] Kinner S, et al. **Quantitative imaging biomarkers of NAFLD.** Dig Dis Sci. 2016;61:1337-47.

[5] Raverdy V, et al. **Performance of non-invasive tests for liver fibrosis resolution after bariatric surgery.** Metabolism. 2024;153:155790.

[6] Tavaglione F, et al. **Development and Validation of a Score for Fibrotic Nonalcoholic Steatohepatitis.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(6):1523-32.e1.

[7] Pais R, Aron-Wisnewsky J, Bedossa P, Ponnaiah M, Oppert JM, Siksik JM, et al. **Persistence of severe liver fibrosis despite substantial weight loss with bariatric surgery.** Hepatology. 2022;76(2):456-68. doi: 10.1002/hep.32358.

[8] Singh T, Kochhar GS, Goh GB, Schauer P, Brethauer S, Kroh M, et al. **Safety and efficacy of bariatric surgery in patients with advanced fibrosis.** Int J Obes (Lond). 2017;41(3):443-9. doi: 10.1038/ijo.2016.212.

[9] Tai CM, Huang CK, Hwang JC, Chiang H, Chang CY, Lee CT, et al. **Improvement of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery in morbidly obese Chinese patients.** Obes Surg. 2012;22(7):1016-21. doi: 10.1007/s11695-011-0579-7.