



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**EDGAR MENEZES NETO**

**ESTUDO DESCRITIVO DE ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS EM BIÓPSIAS  
HEPÁTICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A GASTRECTOMIA VERTICAL**

**ARACAJU-SE**

**2019**

**EDGAR MENEZES NETO**

**ESTUDO DESCRITIVO DE ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS EM BIÓPSIAS  
HEPÁTICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A GASTRECTOMIA VERTICAL**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para conclusão do curso de graduação em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Hugo Leite De Farias Brito

**ARACAJU-SE**

**2019**

**EDGAR MENEZES NETO**

**ESTUDO DESCRITIVO DE ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS EM BIÓPSIAS  
HEPÁTICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A GASTRECTOMIA VERTICAL**

Monografia apresentada ao Colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para conclusão do curso de graduação em Medicina.

Aprovado em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2019.

**BANCA EXAMINADORA**

---

1º Examinador

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

---

2º Examinador

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

---

3º Examinador

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus amados pais Lourdinha e Celso, sem eles nada disso seria possível sempre serei grato por tudo. Vocês que tanto torcem por mim e me motivam a vitória nesta conclusão de ciclo também é de vocês.

Ao professor Dr. Hugo Leite de Farias Brito, agradeço pela orientação e todo auxílio na realização deste trabalho. Obrigado por ser um exemplo de profissional e humano e por ter confiado a mim a realização deste trabalho.

À minha companheira, Melina por estar sempre me auxiliando, e me ajudando a ser melhor em diversos aspectos.

## RESUMO

**Contexto** - A obesidade é a segunda causa de mortes preveníveis no mundo e dentre as condições clínicas associadas a morbimortalidade observa-se a elevada frequência de doença gordurosa não alcoólica do fígado e de esteato hepatite não alcoólica. Como a gastrectomia vertical (sleeve gastrectomy), por via laparoscópica, tem sido proposta como uma opção segura e eficiente, é importante que seja feita uma avaliação do tecido hepático antes do procedimento para comparação com futuras biópsias. **Objetivos** - Estudo descritivo e observacional que pretende analisar alterações histológicas em biópsias hepáticas de pacientes submetidos a gastrectomia sleeve. **Métodos** - Foram selecionadas as amostras de 32 pacientes (14 homens e 18 mulheres) entre 24 e 72 anos do arquivo de laboratório de Anatomia Patológica no período de janeiro de 2014 à setembro de 2018. Todas as lâminas foram revistas e coradas pela hematoxilina e eosina (HE) além de colorações especiais para colágeno (Tricrômico de Masson), fibras reticulínicas (reticulina) e para depósito de ferro (Perls). A graduação histológica da esteatose hepática, atividade inflamatória e o estadiamento da fibrose foi realizado de acordo com a padronização proposta por Brunt e posteriormente modificada pelo NAS CRN. **Resultados** - A histologia revelou esteato-hepatite em todos os casos. Foram observadas as seguintes frequências dos parâmetros avaliados: Grau de esteatose - 0: 9,37%; 1: 18,75%; 2: 37,5%; 3: 34,37%, Inflamação lobular - 0: 3,1%; 1: 75%; 2: 18,75%; 3: 3,1%, Balonização - 1: 15,65%; 2: 84,3%, Escore de atividade inflamatória- até 4: 34,4%; > de 4: 65,6%, Fibrose - 0: 25%, 1a: 43,8%, 1b: 3,1%, 1c: 6,2%, 2: 15,7%, 3: 3,1%, 4: 3,1%. **Conclusão** – Foi observado esteato-hepatite em todos os casos analisados, fibrose hepática na maioria da amostra e alteração estrutural importante (septo, transformação nodular ou cirrose) em até 22% dos pacientes. Estes dados reforçam a importância da avaliação histológica do fígado neste grupo de pacientes.

**Palavras-chave:** Obesidade; Esteatose; Inflamação

## ABSTRACT

**Background** - Obesity is the second cause of preventable deaths in the world and among the clinical conditions associated with morbidity and mortality a high frequency of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis non-alcoholic hepatitis is observed. Since laparoscopic sleeve gastrectomy has been proposed as a safe and efficient option, it is important that an evaluation of the hepatic tissue be performed before the procedure for comparison with future biopsies. **Objective** - The aim of this study is to analyze histological features in liver biopsies from patients submitted to sleeve gastrectomy. **Methods** - 32 patients (14 males and 18 females) were selected from a five years retrospective search of the files from a private pathology laboratory. Histological slides were reviewed with hematoxylin and eosin (HE) and stains for collagen (Masson's Trichrome), reticulin fibers and iron deposit (Perls). Grading of hepatic steatosis, inflammatory activity and staging of fibrosis were performed using the classification proposed by Brunt and modified by NAS CRN later. **Results** – Non alcoholic steato-hepatitis (NASH) was detected in all cases. The observed frequencies were: steatosis grade - 0: 9,37%; 1: 18,75%; 2: 37,5%; 3: 34,37%, lobular inflammation - 0: 3,1%; 1: 75%; 2: 18,75%; 3: 3,1%, hepatocyte ballooning - 1: 15,65%; 2: 84,3%, inflammatory activity score: 4: 34,4%; > de 4: 65,6%, Fibrosis - 0: 25%, 1a: 43,8%, 1b: 3,1%, 1c: 6,2%, 2: 15,7%, 3: 3,1%, 4: 3,1%. **Conclusion** – NASH was detected in all sample and most cases disclosed hepatic fibrosis. Also, structural lesions (septal fibrosis, nodules and cirrhosis) were observed in 22% of the cases. These data reinforces the necessity of histological analysis in obese patients.

**Key-words:** Obesity; Steatosis; Inflammation

## **LISTA DE TABELAS**

### **REVISÃO DE LITERATURA**

Tabela 1 – Métodos histológicos de avaliação semiquantitativa de esteatose hepática não-alcoólica (NAFLD), proposta por Brunt (2016) (Página 25).

### **ARTIGO CIENTÍFICO**

Tabela 1 – Distribuição das alterações histológicas avaliadas de acordo com a classificação de Brunt modificada (Página 40).

Tabela 2 – Distribuição de pacientes de acordo com o escore de atividade inflamatória (Página 41).

Tabela 3 – Distribuição de pacientes com relação ao estadiamento do grau de fibrose acordo com a classificação de Brunt modificada (Página 41).

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Transaminase glutâmico-oxalacética
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HE	Hematoxilina eosina
IMC	Índice de massa corporal
NAFLD	Esteatose hepática não-alcoólica
NAS	NAFLD score de atividade
NASH	Esteato-hepatite não alcoólica
RI	Resistência à insulina
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
USG	Ultrassonografia
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1 Manejo da obesidade.....	12
2.2. Epidemiologia NAFLD e NASH.....	13
2.3. Patogênese.....	14
2.4. Diagnóstico.....	15
2.5 Importância da biopsia hepática.....	18
2.6. Diagnóstico histopatológico de Esteatose Hepática não-alcoólica (NALFD).....	18
2.7. Diagnóstico histopatológico de esteato-hepatite não-alcoólica (NASH).....	19
2.8. Benefícios da cirurgia bariátrica.....	20
2.9. Classificação e estadiamento de NALFD/NASH.....	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
ARTIGO CIENTÍFICO.....	27
1. INTRODUÇÃO.....	30
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	31
3. RESULTADOS.....	31
4. DISCUSSÃO.....	32
5. CONCLUSÕES.....	35
REFERÊNCIAS.....	36
ANEXOS.....	40
ANEXO 1: Normas de submissão de publicação científica da revista arquivos de gastroenterologia.....	40



## 1. INTRODUÇÃO

Cada vez mais, a obesidade vem aumentando dramaticamente de incidência na população mundial, e acometendo pacientes em faixas etárias mais jovens. De 1975 a 2014 a incidência global de obesidade passou de aproximadamente 3.2% para 10.8% em homens e de 6.4% para 15% em mulheres. E é estimado que caso a progressão desta afecção não desacelere passe a acometer cerca de 18% dos homens e 21% das mulheres ao redor do mundo.(KINLEN; CODY; O'SHEA, 2017).

A obesidade é a segunda maior causa de morte prevenível no mundo, tendendo a superar o tabagismo no futuro. Os custos causados por esta afecção são proporcionais ao grande número de comorbidades que a obesidade está relacionada. É estimado que alcancem cerca de 2 trilhões de dólares anualmente, um valor próximo do gasto com tabagismo, conflitos armados e terrorismo combinados. Assim, o interesse pelo assunto, bem como inovações nas propostas terapêuticas, vem crescendo gradativamente.(HRUBY; HU, 2015; KINLEN; CODY; O'SHEA, 2017)

Está muito bem documentado a relação da obesidade com comorbidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia e outras. E em vários destes pacientes o diagnóstico de síndrome metabólica pode ser estabelecido de forma concomitante a esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) (YU et al., 2013).

Esteatose hepática é uma condição patológica caracterizada pelo acúmulo de triglicerídeos em vesículas nos hepatócitos, que apresenta como causa o surgimento de anormalidades no processo de metabolismo dos lipídios (WANG, 2016). A esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) é a afecção hepática mais comum no mundo. Costuma estar presente em indivíduos que possuam aumento no tecido adiposo visceral, particularmente em pacientes que possuam síndrome metabólica (RINELLA, 2015).

Dados epidemiológicos recentes indicam o aumento da prevalência de NAFLD em paralelo com a incidência de casos de obesidade e diabetes, principalmente nos países ocidentais. Deste modo, pode se considerar NAFLD como a manifestação hepática da síndrome metabólica e que trata se de um problema de saúde pública crescente (RINELLA, 2015).

Para o diagnóstico de NAFLD é necessário a comprovação da presença de acúmulo de triglicérides no fígado, através de exames de imagem ou biópsia além da exclusão de outras causas de esteatose hepática.(TASNEEM; LUCK; MAJID, 2018). NAFLD na verdade abrange um espectro de uma patologia na qual em um extremo situa-se a esteatose hepática não alcoólica (NAFL), e no outro a esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Esta última difere da primeira pela presença de elementos inflamatórios no tecido hepático, que incluem esteatose macrovesicular, balonização de hepatócitos e corpos de Mallory-denk, além da própria esteatose (HERNÁNDEZ-PÉREZ et al., 2016; RODRIGUEZ-HERNANDEZ et al., 2010). A presença de NASH é relacionada a piores desfechos clínicos; é relatada a relação desta com a evolução para fibrose e conseqüentemente para um risco aumentado de cirrose bem como para o carcinoma hepatocelular (HERNÁNDEZ-PÉREZ et al., 2016; RINELLA, 2015; TASNEEM; LUCK; MAJID, 2018)

Devido a tendência da evolução natural de pacientes com NASH, além de tratar-se de uma afecção assintomática até o estabelecimento do quadro cirrótico, são necessários meios para diagnosticar precocemente estes casos. NAFLD é na maioria das vezes um achado incidental durante exames de rotina como ultrassonografia abdominal ou dosagem de ALT e ASL (HERNÁNDEZ-PÉREZ et al., 2016; RODRIGUEZ-HERNANDEZ et al., 2010). E embora a biópsia seja o padrão ouro para o estadiamento e diferenciação entre NAFLD e NASH, esta não deve ser indicada para todos os pacientes por apresentar certas desvantagens, como custo elevado, dor no local do procedimento e ser observador dependente, além de possibilidade de complicações associadas ao procedimento, devendo ser reservada para pacientes que possuam fatores de risco para o desenvolvimento de NASH (FOTBOLCU; ZORLU, 2016).

O uso de marcadores como TGO e TGP apresentam baixa sensibilidade e especificidade para NASH, uma vez que pacientes sem elevação destes podem ser portadores dessa patologia. Clinicamente é importante a diferenciação entre esteatose isolada e NASH, sendo isto possível apenas mediante a realização de biópsia hepática. Esta, todavia, não é indicada para todos os pacientes devido principalmente a possibilidade de complicações. Devido a isto, muitos estudos têm

side realizados visando a identificação de fatores de risco, biomarcadores e escores, como o NAS, com a finalidade de identificar pacientes com maior chance de desenvolverem NASH e suas complicações. No entanto, mais estudos neste aspecto são necessários (BEDOSSA, 2018; RINELLA, 2015; TASNEEM; LUCK; MAJID, 2018).

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Manejo da obesidade

O tratamento da obesidade abrange medidas que variam desde mudanças no estilo de vida a terapêuticas farmacológicas e procedimentos cirúrgicos. O paciente deve ser avaliado para uma definição do seu grau de obesidade para que seja tomada a melhor decisão de quais medidas serão mais efetivas no manejo do paciente individualmente. Existem diversos guidelines que auxiliam ao profissional de saúde na tomada de conduta, e muito embora muitos utilizem o IMC como parâmetro para classificação outras medidas devem ser utilizadas para uma melhor análise da distribuição corporal do paciente (KIM; PARK, 2017; YU et al., 2013)

O uso de dieta com um total de calorias menor que o necessário para a manutenção diária do paciente é bastante efetivo. Uma redução de 500 kcal/dia normalmente é suficiente para ocasionar a perda de peso, aproximadamente a meta é de 1.200 a 1.500 kcal/dia para mulheres e de 1.500 a 1.800 kcal/dia para homens. Aliado a isto a realização de atividade física é essencial, deve-se ser realizado, de forma gradual, cerca de 150 minutos por semana de atividade aeróbica(KIM; PARK, 2017).

Além disso, pode ser indicado um tratamento medicamentoso para o paciente caso este apresente um falha com a terapêutica não medicamentosa ( perda menor que 5% do peso corporal), IMC acima de 27 associado com uma ou mais comorbidades ou IMC acima de 30 apresentando ou não repercussões metabólicas.(KIM; PARK, 2017).

Todavia a perda de peso com essas medidas pode não ser suficiente (principalmente em pacientes com IMC mais elevados) ou pode não se manter com o passar dos anos. Assim, as cirurgias bariátricas são importantes ferramentas no arsenal terapêutico para a obesidade, devido a sua perda de peso incisiva (associada a resolução ou melhora das comorbidades:DM2, hipertensão, NALFD e NASH), tendência à manutenção da perda ponderal (sendo necessário ainda o comprometimento do paciente com a terapêutica) e segurança (principalmente com

o advento da laparoscopia) (KIM; PARK, 2017; MANCO et al., 2017; REBIBO et al., 2014).

## **2.2. Epidemiologia NAFLD e NASH**

NAFLD é atualmente considerada a doença hepática crônica mais comum no mundo, sua prevalência vem aumentando juntamente com a epidemia de obesidade e diabetes afetando principalmente os países desenvolvidos (RINELLA, 2015). Dados epidemiológicos sugerem que esta condição afete cerca de 20% a 30% da população mundial, estando distribuída da seguinte forma: Estados Unidos (30%), Oriente-Médio (32%), América do Sul (30%), Ásia (27%) e África (13%) (PAPPACHAN et al., 2017). Além disto a prevalência é maior em indivíduos de etnia hispânica, seguido por indivíduos não hispânicos, asiáticos e afroamericanos (NALBANTOGLU; BRUNT, 2014a).

Apesar dos altos índices, a real prevalência da doença pode estar subestimada uma vez que esta é assintomática e na maioria das vezes diagnosticada de maneira incidental. Quando pesquisada através de estudos histológicos em pacientes com fatores de risco, a prevalência de esteatose pode atingir valores variando entre 70 e 90% em indivíduos obesos, 35% em indivíduos não-obesos, 60% em indivíduos com hipertrigliceremia e entre 30 a 50% em pacientes com diabetes (ANDRADE et al. 2016; NALBANTOGLU; BRUNT, 2014).

A doença costuma acometer indivíduos na 5ª e 6ª década de vida, sendo o sexo feminino mais afetado. Todavia, um outro pico de incidência vem sendo notado em paciente jovens de 2 a 19 anos de idade, afetando 9,6% desse grupo, podendo este valor chegar a 38% quando pesquisado em crianças com obesidade. (ANDRADE et al., 2016; HERNÁNDEZ-PÉREZ et al., 2016; PAPPACHAN et al., 2017).

A incidência de pacientes que desenvolverão NASH no decorrer do curso clínico da NAFLD varia de 10-20%, sendo que destes 5% desenvolverão cirrose hepática bem definida. Apesar disto, estes dados podem estar subestimados uma

vez que o diagnóstico de NASH requer a demonstração da presença de inflamação hepática por histologia (ANDRADE et al., 2016).

### **2.3. Patogênese**

O desenvolvimento de NAFLD está relacionado com alterações no metabolismo dos carboidratos e lipídios. Estas alterações resultam de uma complexa interação de fatores hormonais, ambientais e genéticos. Modificações em alguns genes como PNPLA3, TM6SF2, FTO, LIPA, HMOX-1, TM6SF2, PNPLA3 são por exemplo, fatores de risco genéticos que levam à predisposição do indivíduo para o desenvolvimento e progressão de NAFLD (FOTBOLCU; ZORLU, 2016; PAPPACHAN et al., 2017).

O aumento de tecido adiposo, principalmente o visceral, está relacionado a um estado de resistência à insulina (RI), o que está intimamente associado ao desenvolvimento de NAFLD. A insulina desempenha um papel importante na supressão da lipólise e consequente geração de ácidos graxos livres no tecido adiposo e muscular esquelético. Logo, a resposta insatisfatória a este hormônio gera um aumento na circulação de ácidos graxos livres, que serão captados pelo tecido hepático e metabolizados. A grande quantidade destes ácidos é responsável pela estocagem de triglicerídeos e aparecimento de esteatose (ANDRONESCU; PURCAREA; BABES, 2018; PAPPACHAN et al., 2017; RINELLA, 2015). Além disso, a RI causa alterações complexas no organismo do indivíduo, gerando um ambiente pró-inflamatório que pode propiciar o desenvolvimento de NASH. Já é bem documentado que o aumento da resistência à insulina leva a redução dos níveis plasmáticos de adiponectina, que possui caráter anti-inflamatório, e elevação de leptina, que por sua vez possui função de promover a saciedade, aumentar a oxidação dos ácidos graxos e diminuir o depósito de gordura no fígado e músculos. No entanto, a elevação persistente de seus níveis causa inativação de seus receptores, o que contribui para a progressão de NAFLD (HERNÁNDEZ-PÉREZ et al., 2016; PAPPACHAN et al., 2017).

Embora a presença de esteatose hepática seja necessária para o desenvolvimento de NASH, sabe-se que apenas a presença de triglicerídeos não ocasiona dano aos hepatócitos. Muitos dos mecanismos que levam à injúria celular e consequente avanço de NASH ainda não são completamente entendidos. Porém, é ressaltado a importância no aumento dos níveis de ácidos graxos livres neste processo (RINELLA, 2015). Outras alterações como o aumento da produção hepática de ácidos graxos (pelo excesso de carboidratos na alimentação), desregulação nas reações de beta oxidação nas mitocôndrias dos hepatócitos e alterações na síntese de VLDL, são também importantes mecanismos que interagem para o surgimento de um ambiente lipotóxico que causa lesão celular, e que contribui para o surgimento de NASH.

Com a injúria dos hepatócitos ocorre a liberação de diversos fatores que culminam na quimiotaxia de células inflamatórias e miofibroblastos. Neste ponto pode ocorrer a regeneração do tecido com recuperação total de sua função e estrutura, caso o fator agressor seja retirado, ou ainda pode ocorrer a formação de um ciclo vicioso que leva a uma inflamação crônica. Com o tempo falhas no processo de regeneração podem ocorrer acarretando a progressão para a cirrose, que se trata de uma condição irreversível (ANDRONESCU; PURCAREA; BABES, 2018; RINELLA, 2015).

## **2.4. Diagnóstico**

Embora apresente grande prevalência e uma tendência a ser cada vez mais frequente na prática clínica, NAFLD e NASH são doenças subdiagnosticadas. A razão disto é que, por serem assintomáticas, não levam o paciente a procurar ajuda médica. Além disto, a falta de sinais específicos ao exame físico contribui para o diagnóstico mais tardio (HERNÁNDEZ-PÉREZ et al., 2016).

A suspeita da presença de NAFLD pode acontecer quando se percebe que o paciente possui obesidade central ou acantose nigricans, relacionadas a resistência à insulina, ou ainda quando ocorre elevação persistente nos níveis de transaminases ao exame laboratorial. Muitas vezes o diagnóstico ocorre ainda de forma incidental

por exames de imagens como o USG. Apenas quando ocorre evolução do quadro, com a consequente instalação de fibrose hepática, é que aparecem sinais clínicos com eritema palmar, veias abdominais superficiais, “spiders” e ginecomastia. (FOTBOLCU; ZORLU, 2016; RINELLA, 2015).

Todavia, quanto mais tardio acontece o diagnóstico maiores as chances de ocorrer o desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular levando a um prognóstico mais reservado para o paciente. Logo, é de fundamental importância que se suspeite e faça o diagnóstico de NAFLD e NASH rapidamente para que a terapêutica adequada possa ser instituída precocemente (PAPPACHAN et al., 2017).

Neste sentido, as pesquisas têm se concentrado em encontrar biomarcadores com alta sensibilidade e especificidade que possam ser utilizados na prática clínica. A maior preocupação é diferenciar os pacientes cujo quadro tenha tendência a progressão para cirrose e suas consequências (NASH) daqueles cujo acometimento restringe-se a presença de esteatose, visando melhor direcionamento do tratamento em cada caso (GOLABI et al., 2018).

É de rotina que dentre os exames laboratoriais seja solicitado a dosagem de TGO e TGP, e a elevação dos níveis destes marcadores geralmente levantam a suspeita clínica de alguma afecção hepática.. Muitas vezes a presença de esteatose é confirmada com um USG abdominal. Porém, clinicamente é importante saber se o paciente possui apenas esteatose ou se ele possui NASH. O aumento persistente dos níveis de TGP pode se relacionar com a presença de NASH, resistência à insulina e esteatose, todavia isto não encontra relação com a taxa de progressão da doença, uma vez que pacientes com níveis alanina aminotransferase normais possuem risco de progressão semelhantes. Ainda assim, níveis de TGP com elevações superiores a 1.5 estão relacionados a uma maior probabilidade de existência de NASH, possuindo uma sensibilidade e especificidade de 45% e 85% respectivamente (RINELLA, 2015).

Muitas pesquisas estão sendo feitas para relacionar biomarcadores com a presença de NASH, porém mais estudos são necessários com a finalidade de melhoria dos resultados que ainda permanecem modestos, tornando seu uso ainda

limitado. Devido a esta dificuldade de diferenciar NASH de esteatose isolada, a biópsia hepática permanece como exame padrão ouro por permitir a avaliação de elementos inflamatórios no tecido hepático, balonização de hepatócitos, avaliação mais precisa da fibrose e estratificação de seu grau. A biópsia permite avaliar com melhor precisão o prognóstico do paciente que está intimamente relacionado ao grau de fibrose hepática (BEDOSSA, 2018; RASTOGI et al., 2017; RINELLA, 2015).

Mesmo sendo o padrão ouro para avaliação do grau de fibrose e estabelecer o diagnóstico de NASH, a biópsia possui potencial para causar lesões (embora as chances sejam baixas) durante seu procedimento, além de ser passível de erro de amostra que pode acontecer devido a uso de agulha de tamanho inapropriado, mais frequente quando o procedimento é realizado por radiologistas ou durante cirurgia bariátrica (BEDOSSA, 2018; BRUNT, 2016). Além disto, outros fatores podem interferir na eficácia no estadiamento pela biópsia como experiência do patologista, ciência deste da localização hepática das amostras (estruturas portais de amostras do lobo esquerdo podem ser erroneamente interpretadas como acometidas por fibrose, pois os tratos portais subcapsulares deste lobo são mais largos e tem maior proximidade com a cápsula). Deve-se atentar ainda para amostras que são obtidas durante procedimentos cirúrgicos, uma vez que a anestesia isoladamente leva a um quadro de inflamação do parênquima hepático com acúmulo de leucócitos polimorfonucleares, conhecido como hepatite cirúrgica (BRUNT, 2016).

Assim, a biópsia pode ser indicada para todos os pacientes, no entanto, é necessário selecionar aqueles que se beneficiarão deste procedimento. Pacientes que possuem suspeita para NASH e síndrome metabólica podem ser candidatos para biópsia, independentemente de possuir elevação nos níveis de TGO e TGP. Além disto, pacientes que possuam outras afecções hepáticas (de origem autoimune, hemocromatose...), as quais não poderiam ser de outra forma excluídas, devem ser tidos como candidatos à biópsia. Por fim, quando houver clara evidência de fibrose, seja por meio de sinais durante ou exame físico ou pela demonstração por exames não invasivos como a elastografia, não é necessário a realização de biópsia (ANDRADE et al., 2016; RINELLA, 2015).

## **2.5 Importância da biopsia hepática**

A biopsia hepática possui um valor fundamental tanto no diagnóstico das afecções hepáticas ( NALFD, NASH, cirrose e hepatocarcinoma) quando no seu manejo clínico destas. Como estas patologias possuem um amplo espectro, cujo os tratamentos podem variar desde apenas medidas de mudança de estilo de vida à indicação de transplante hepático, é importante que seja feito não somente o diagnóstico mas também a classificação e o estadiamento das patologias do paciente.(BARBOIS et al., 2017; BEDOSSA, 2018)

E para isso é fundamentalmente necessário a realização de biópsia hepática. Todavia, nem todos os pacientes devem ser submetidos a este procedimento, uma vez que existe riscos inerentes. Assim vários métodos não invasivos como: busca por biomarcadores e exames de imagem vem sendo utilizados para melhor indicar a necessidade de uma biopsia. (BARBOIS et al., 2017; BEDOSSA, 2018; NALBANTOGLU; BRUNT, 2014b)

Porém quando o paciente é submetido à cirurgia bariátrica a exposição do fígado durante o procedimento facilita a realização da biopsia e reduz o risco de complicações. Mesmo assim, a realização rotineira deste procedimento varia em cada serviço além de não ser totalmente incorporado na literatura (BARBOIS et al., 2017; BEDOSSA et al., 2017).

Estudos ainda vem demonstrando que a análise combinada de métodos de imagem e marcadores plasmáticos que apontem sinais de alterações hepáticas poderiam auxiliar na decisão de se fazer a biopsia, tem uma sensibilidade de 95% a 98% e um valor preditivo negativo de cerca de 97% (BARBOIS et al., 2017; BEDOSSA, 2018)

## **2.6. Diagnóstico histopatológico de Esteatose Hepática não-alcoólica (NALFD)**

Para que o diagnóstico de NALFD seja dado é necessário que a esteatose acometa mais do que 5% dos hepatócitos. Esta pode apresentar um padrão macrovesicular (quando possui uma gotícula de gordura na célula que desloca seu núcleo para a periferia) ou microvesicular (quando apresenta inúmeras gotículas

menores no citoplasma celular). Quando o padrão microvesicular e macrovesicular coexistem denomina-se esteatose mista, que é o mais frequente, além disto o padrão microvesicular puro relaciona-se a esteatose alcóolica (BURT; TINIAKOS; LACKNER, 2015). O acometimento hepático se inicia pelos hepatócitos próximos a veia hepática terminal (centrolobular ou zona 3) enquanto que em crianças se inicia pela zona 1 (BRUNT, 2016; BURT; TINIAKOS; LACKNER, 2015).

Outro componente presente na NAFLD é a presença de células inflamatórias como polimorfonucleares, macrófagos residentes (células de Kupffer), monócitos, leucócitos e eosinófilos. Atenção especial deve ser dada a alguns padrões que podem ser apresentados por células polimorfonucleadas. como quando circundarem hepatócitos individualmente, o que sugere hepatite alcóolica, ou quando se apresentarem como aglomerados, o que pode indicar sepse ou que a biopsia foi obtida durante procedimento cirúrgico sob anestesia. Além disto na NAFLD, pode ser observado lesão de canalículos biliares, inflamação portal e agregados de linfócitos. Estas lesões, todavia, devem ser melhor investigadas (BURT; TINIAKOS; LACKNER, 2015; NALBANTOGLU; BRUNT, 2014a). Desta forma, a combinação de esteatose macrovesicular com inflamação deve ser nomeada como esteatose hepática com inflamação e é uma entidade diferente da esteatohepatite (NASH) (TAKAHASHI; FUKUSATO, 2014).

## **2.7. Diagnóstico histopatológico de esteato-hepatite não-alcóolica (NASH)**

Para o diagnóstico de NASH, não é necessário que se tenha fibrose, no entanto deve ser observado a balonização dos hepatócitos além da presença de esteatose e inflamação (BURT; TINIAKOS; LACKNER, 2015; NALBANTOGLU; BRUNT, 2014a). Alguns autores ainda consideram a presença apenas de fibrose perisinusoidal associada a inflamação como suficiente para o diagnóstico, todavia não há consenso pois se trata de uma lesão com potencial para progressão ou um quadro de esteato-hepatite em resolução, sendo considerada então como uma lesão borderline pelo The NASH CRN Pathology Committe (BRUNT, 2016; BURT; TINIAKOS; LACKNER, 2015; NALBANTOGLU; BRUNT, 2014a).

A fibrose se inicia pela zona 3 acometendo os espaços perissinusoidais e estando normalmente associada a reações ductulares, podendo ser notada ainda nos espaços periportais. Com a progressão do quadro, a fibrose pode criar traves entre estruturas vasculares: veia central - veia central, veia central - veia portal, veia portal – veia portal (BRUNT, 2016; BURT; TINIAKOS; LACKNER, 2015).

Um outro aspecto interessante da doença é que mesmo na presença de um quadro avançado com existência de sintomatologia clínica de cirrose a biópsia pode não revelar lesões ativas. Durante a biópsia destes pacientes não é encontrado fibrose, remodelação estrutural, nodularidades ou remodelação vascular, o que é denominado cirrose criptogênica. Nestes casos, outras patologias devem ser investigadas como abuso de álcool, hepatite autoimune, indivíduo heterozigoto para deficiência de alfa-1 antitripsina (NALBANTOGLU; BRUNT, 2014a).

## **2.8. Benefícios da cirurgia bariátrica**

Muitas vezes o melhoria ou remissão das comorbidades com a perda ponderal só é alcançada com perda de pelo menos 10% do peso corporal, o que é difícil obter apenas com mudanças no estilo de vida (dieta e exercícios). Além disto, NASH pode acometer até 70% dos pacientes obesos levando a cirrose e ocasionando aumento do risco para hepatocarcinoma. Aliado ao fato de que a terapêutica medicamentosa para NASH é limitada, a cirurgia bariátrica aparece como uma importante opção de tratamento tanto para NASH quanto para as demais comorbidades geradas pela obesidade (LASSAILLY et al., 2015; REBIBO et al., 2014).

Os critérios para a indicação da cirurgia bariátrica estão cada vez mais flexíveis, devido ao aumento da incidência da obesidade e de suas complicações aliado a uma redução na incidência de complicações relacionadas à cirurgia pelo advento e melhoria da técnica laparoscópica. Possuem indicação os pacientes que possuem: IMC maior que 40; IMC entre 35 e 40 associado a comorbidades, falha na perda ponderal 10% do peso corpóreo com tratamento clínico. Existem ainda indicações específicas como aqueles pacientes com IMC entre 30 e 35 que

possuem DM2 ou NASH (KLEBANOFF et al., 2017; LASSAILLY et al., 2015; WOLFE; KVACH; ECKEL, 2016).

Diversos estudos demonstram que pacientes submetidos a cirurgia bariátrica podem ter reemissão do quadro de NASH de até 85% e até mesmo apresentar regressão no grau de fibrose hepática. Além disto está cirurgia está relacionada a melhora ou resolução de quadros como hipertensão arterial e DM2 em todos os pacientes, impactando positivamente na qualidade de vida e reduzindo comorbidades(LASSAILLY et al., 2015; MANCO et al., 2017).

## **2.9. Classificação e estadiamento de NALFD/NASH**

Muito embora o diagnóstico de NALFD/NASH não possa ser dado utilizando-se apenas scores, os sistemas de classificação e estadiamento permanecem como ferramentas muito úteis, sendo particularmente importantes para determinar prognóstico, respostas a terapêuticas e monitoramento e progressão da doença (NALBANTOGLU; BRUNT, 2014a).

Em 1999 foi proposto por Brunt *et al* um esquema para unificar a classificação e estadiamento das lesões hepáticas provenientes de NALFD e NASH (Tabela 1). Trata-se de uma classificação semi quantitativa desenvolvida a partir da avaliação de 51 biopsias hepáticas de pacientes com NASH, para as quais levou-se em consideração: a localização da esteatose, avaliação da inflamação portal e lobular, PASd das células de Kupffer, corpos de Mallory-Denk, ferro, lipogranulomas e a localização da fibrose (BRUNT, 2010, 2016; NALBANTOGLU; BRUNT, 2014a; TAKAHASHI; FUKUSATO, 2014). Assim a graduação global era dada tendo base uma análise semiquantitativa das lesões citadas acima, mas principalmente a balonização dos hepatócitos, esteatose e injúria acentuada na zona 3 (BRUNT, 2010, 2016; NALBANTOGLU; BRUNT, 2014a).

Em 2002 a classificação e estadiamento de Brunt foi revisada pela NASH CRN e publicado em 2005 ficando conhecida como “NAFLD Activity Score (NAS) que representa uma soma não ponderada para os scores de: balonização hepática (0-2), inflamação lobular (0-3) e esteatose (0-3). O estadiamento da fibrose ficou como uma expansão do escore de Brunt observando-se a localização e a deposição

de colágeno (BRUNT, 2016; BURT; TINIAKOS; LACKNER, 2015; NALBANTOGLU; BRUNT, 2014a).

Tabela 1: Métodos histológicos de avaliação semiquantitativa de esteatose hepática não- Alcoólica (NAFLD), proposta por Brunt (2016).

System/ Characteristics	Brunt System [14]	NASH CRN [15]	* SAF/** FLIP Algorithm [16,17]	Pediatric NAFLD Histologic Score [18]	
Patient Population	Adults only	Adults + Children	Adults	Children	
Applicable to	NASH	All NAFLD	All NAFLD	Peds NAFLD	
Grade	Mild, Moderate, Severe; S + LI, PI + B; Unweighted but steatosis does not affect score; LI + PI, ballooning increase incrementally with score	NAFLD Activity Score (NAS): S + LI + B = 0-8; Unweighted scores for each lesion	Steatosis is not a component of activity LI + B; * SAF: Steatosis + Activity + Fibrosis = S <sub>x</sub> A <sub>x</sub> F <sub>x</sub> ; ** FLIP: Fatty Liver Inhibition of Progression algorithm for diagnosis	Weighted sums of S + LI + PI + B, see text	
Details of Scoring	Steatosis 0: 0 1: 0%-33% 2: 34%-66% 3: >66%	Steatosis 0: <5% 1: 5%-33% 2: 34%-66% 3: >67%	Steatosis 0: <5% 1: 5%-33% 2: 34%-66% 3: >67%	Same as NASH CRN plus Portal Inflammation 0-2	
	LI 0:0 1: 1-2/20x 2: 2-4/20X 3: >4/20X	LI 0:0 1: <2/20x 2: 2-4/20X 3: >4/20X	LI 0: 0 1: <2/20x 2: 2/20x -		
	PI 0: none 1: mild 2: moderate 3: severe	Ballooning: 0: None 1: Few 2: Many -	Ballooning: 0-2 0: 0 1: clusters, reticulated cytoplasm 2: enlarged hepatocytes -		
	Ballooning	Prominent	-		
	Acinar location	-	-		
	Mild	-	-		
	Marked	-	-		
	Fibrosis Stage 0: none 1: zone 3 perisinusoidal 2: 1 + periportal 3: bridging 4: cirrhosis	Fibrosis Stage 0: none 1a: zone 3 perisinusoidal, delicate 1b: zone 3 perisinusoidal, dense 1c: portal only 2: 1a or 1b + periportal 3: bridging 4: cirrhosis	Fibrosis Stage F0: 0 F1: zone 3 perisinusoidal (all), or portal only F2: zone 3 + periportal F3: bridging F4: cirrhosis		Fibrosis Stage: As with NASH CRN

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, G. C. DE et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in different populations: A clinical and epidemiological study - sample of São José do Rio Preto. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, n. 3, p. 218-226, maio 2016.

ANDRONESCU, C. I.; PURCAREA, M. R.; BABES, P. A. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. **Journal of Medicine and Life**, v. 11, n. 1, p. 20-23, janeiro 2018.

BARBOIS, S.; ARVIEUX, C.; LEROY, V.; RECHE, F.; STÜRM, N.; BOREL, A. L. Benefit–risk of intraoperative liver biopsy during bariatric surgery: review and perspectives. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 13, n. 10, p. 1780-1786, outubro 2017.

BEDOSSA, P. TORDJMAN, J.; ARON-WISNEWSKY, J.; POITOU, C.; OPPERT, J. M.; TORCIVIA, A.; BOUILLOT, J. L.; PARADIS, V.; RATZIU, V.; CLÉMENT, K. Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity. **Gut**, v. 66, n. 9, p. 1688-1696, fevereiro 2017.

BEDOSSA, P. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Why liver biopsy is essential. **Liver International**, v. 38, n., p. 64-66, novembro 2018.

YEH, M. M.; BRUNT, E. M. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 7, n. 4, p. 195-203, 2010.

BRUNT, E. M. Nonalcoholic fatty liver disease: Pros and cons of histologic systems of evaluation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 1, p. 1-10, janeiro 2016.

BURT, A. D.; TINIAKOS, D. G.; LACKNER, C. Diagnosis and Assessment of NAFLD: Definitions and Histopathological Classification. **Seminars in liver disease**, v. 1, n. 212, p. 207-220, setembro 2015.

FOTBOLCU, H.; ZORLU, E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 16, p. 4079-4090, abril 2016.

GOLABI, P. OTGONSUREN, M.; DE AVILA, L.; SAYINER M.; RAFIQ N.; YOUNOSSI, Z. M. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Medicine**, v. 97, n. 13, p. 214, março 2018.

HERNÁNDEZ-PÉREZ, E.; GARCÍA, P. E. L.; LÓPEZ-DÍAZGUERRERO, N. E.; RIVERA-CABRERA, F.; BENÍTEZ, E. D. A. Liver steatosis and nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to therapy. **Medwave**, v. 16, n. 8, p. 6535-6535, setembro 2016.

HRUBY, A.; HU, F. B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 7, p. 673-689, julho 2015.

KIM, S. H.; PARK, M. J. Management of childhood obesity. **Journal of the Korean Medical Association**, v. 60, n. 3, p. 233-241, março 2017.

KINLEN, D.; CODY, D.; O'SHEA, D. Complications of obesity. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 111, n. 7, p. 437-443, julho 2017.

KLEBANOFF, M. J.; COREY, K. E.; CHHATWAL J.; KAPLAN L. M.; CHUNG, R. T.; HUR C. Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis: A clinical and cost-effectiveness analysis. **Hepatology**, v. 65, n. 4, p. 1156-1164, fevereiro 2017.

LASSAILLY, G.; CAIAZZO, R.; BUOB, D.; PIGEYRE, M.; VERKINDT, H.; LABREUCHE, J.; RAVERDY, V.; LETEURTRE, E.; DHARANCY, S.; LOUVET, A.; ROMON, M.; DUHAMEL, A.; PATTOU, F.; MATHURIN, P. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. **Gastroenterology**, v. 149, n. 2, p. 379-388, abril 2015.

MANCO, M.; MOSCA, A.; DE PEPPO, F.; CACCAMO, R.; CUTRERA, R.; GIORDANO, U.; DE STEFANIS, C.; ALISI, A.; BAUMANN, U.; SILECCHIA, G.; NOBILI, V. The Benefit of Sleeve Gastrectomy in Obese Adolescents on Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis. **Journal of Pediatrics**, v. 180, p. 31-37, janeiro 2017.

NALBANTOGLU, I.; BRUNT, E. M. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 27, p. 9026-9037, julho 2014.

PAPPACHAN, J. M. et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, v. 5, n. 4, p. 384-393, dezembro de 2017.

RASTOGI, A.; SHASTHRY, S. M.; AGARWAL, A.; BIHARI, C.; JAIN, P.; JINDAL, A.; SARIN, S. Non-alcoholic fatty liver disease – histological scoring systems: a large cohort single-center, evaluation study. **Apmis**, v. 125, n. 11, p. 962-973, novembro 2017.

REBIBO, L.; GERIN, O.; VERHAEGHE, P.; DHAHRI, A.; COSSE, C.; REGIMBEAU, J. M. Laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with NASH-related cirrhosis: A case-matched study. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 10, n. 3, p. 405-410, maio 2014.

RINELLA, M. E. Nonalcoholic fatty liver disease a systematic review. **Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 22, p. 2263-2273, junho 2015.

RODRIGUEZ-HERNANDEZ, F.; CERVANTES-HUERTA, M.; GONZALEZ, J. L.; MARQUEZ-RAMIREZ, M. D.; RODRIGUEZ-MORAN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic obese women. **Annals of hepatology**, v. 9, n. 2, p. 144, abril 2010.

TAKAHASHI, Y.; FUKUSATO, T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 42, p. 15539-15548, novembro 2014.

TASNEEM, A. A.; LUCK, N. H.; MAJID, Z. Factors predicting non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Tropical Doctor**, v. 48, n. 2, p. 107-112, abril 2018.

WANG, K. Molecular mechanism of hepatic steatosis: pathophysiological role of autophagy. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 18, p. 1-12, agosto 2016.

WOLFE, B. M.; KVACH, E.; ECKEL, R. H. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. **Circulation research**, v. 118, n. 11, p. 1844-1855, maio 2016.

YU, J.; SHEN, J.; SUN, T. T.; ZHANG, X.; WONG, N. Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma. **Seminars in Cancer Biology**, v. 23, n. 6, p. 483-491, dezembro 2013.

## ARTIGO CIENTÍFICO

### **Estudo descritivo de alterações histológicas em biópsias hepáticas em pacientes submetidos a gastrectomia vertical**

### **Descriptive study of histological alterations in liver biopsies in patients submitted to vertical gastrectomy**

Edgar Menezes Neto<sup>1</sup>; Antônio Alves Junior; Raul Andrade Mendonça Filho; Hugo Leite De Farias Brito<sup>1</sup>

*<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.*

Contribuição dos autores:

Edgar Menezes Neto: Coleta de dados, redação de texto.

Hugo Leite De Farias Brito: Coleta de dados, análise dos dados, correção de texto.

Antonio Alves Junior: Coleta de material hepático para biópsia

Raul Andrade Mendonça Filho: Coleta de material hepático para biópsia

Conflito de interesses: Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

Financiamento: Este projeto não recebeu financiamento para sua realização.

## Resumo

**Contexto** - A obesidade é a segunda causa de mortes preveníveis no mundo e dentre as condições clínicas associadas a morbimortalidade observa-se a elevada frequência de doença gordurosa não alcoólica do fígado e de esteato hepatite não alcoólica. Como a gastrectomia vertical (sleeve gastrectomy), por via laparoscópica, tem sido proposta como uma opção segura e eficiente, é importante que seja feita uma avaliação do tecido hepático antes do procedimento para comparação com futuras biópsias. **Objetivos** - Estudo descritivo e observacional que pretende analisar alterações histológicas em biópsias hepáticas de pacientes submetidos a gastrectomia vertical. **Métodos** - Foram selecionadas as amostras de 32 pacientes (14 homes e 18 mulheres) entre 24 e 72 anos do arquivo de laboratório de Anatomia Patológica no período de janeiro de 2014 à setembro de 2018. Todas as lâminas foram revistas e coradas pela hematoxilina e eosina (HE) além de colorações especiais para colágeno (Tricrômico de Masson), fibras reticulínicas (reticulina) e para depósito de ferro (Perls). A graduação histológica da esteatose hepática, atividade inflamatória e o estadiamento da fibrose foi realizada de acordo com a padronização proposta por Brunt e posteriormente modificada pelo NAS CRN. **Resultados** - A histologia revelou esteato-hepatite em todos os casos. Foram observadas as seguintes frequências dos parâmetros avaliados: Grau de esteatose - 0: 9,37%; 1: 18,75%; 2: 37,5%; 3: 34,37%, Inflamação lobular - 0: 3,1%; 1: 75%; 2: 18,75%; 3: 3,1%, Balonização - 1: 15,65%; 2: 84,3%, Escore de atividade inflamatória- até 4: 34,4%; > de 4: 65,6%, Fibrose - 0: 25%, 1a: 43,8%, 1b: 3,1%, 1c: 6,2%, 2: 15,7%, 3: 3,1%, 4: 3,1%. **Conclusão** – Foi observado esteato-hepatite em todos os casos analisados, fibrose hepática na maioria da amostra e alteração estrutural importante (septo, transformação nodular ou cirrose) em até 22% dos pacientes. Estes dados reforçam a importância da avaliação histológica do fígado neste grupo de pacientes.

**Palavras-chave:** Obesidade; Esteatose; Inflamação

## **Abstract**

**Background** - Obesity is the second cause of preventable deaths in the world and among the clinical conditions associated with morbidity and mortality a high frequency of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis non-alcoholic hepatitis is observed. Since laparoscopic sleeve gastrectomy has been proposed as a safe and efficient option, it is important that an evaluation of the hepatic tissue be performed before the procedure for comparison with future biopsies. **Objective** - The aim of this study is to analyze histological features in liver biopsies from patients submitted to sleeve gastrectomy. **Methods** - 32 patients (14 males and 18 females) were selected from a five years retrospective search of the files from a private pathology laboratory. Histological slides were reviewed with hematoxylin and eosin (HE) and stains for collagen (Masson's Trichrome), reticulin fibers and iron deposit (Perls). Grading of hepatic steatosis, inflammatory activity and staging of fibrosis were performed using the classification proposed by Brunt and modified by NAS CRN later. **Results** – Non alcoholic steato-hepatitis (NASH) was detected in all cases. The observed frequencies were: steatosis grade - 0: 9,37%; 1: 18,75%; 2: 37,5%; 3: 34,37%, lobular inflammation - 0: 3,1%; 1: 75%; 2: 18,75%; 3: 3,1%, hepatocyte ballooning - 1: 15,65%; 2: 84,3%, inflammatory activity score: 4: 34,4%; > de 4: 65,6%, Fibrosis - 0: 25%, 1a: 43,8%, 1b: 3,1%, 1c: 6,2%, 2: 15,7%, 3: 3,1%, 4: 3,1%. **Conclusion** – NASH was detected in all sample and most cases disclosed hepatic fibrosis. Also, structural lesions (septal fibrosis, nodules and cirrhosis) were observed in 22% of the cases. These data reinforces the necessity of histological analysis in obese patients.

**Key-words:** Obesity; Steatosis; Inflammation

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma das afecções mais presentes no mundo. Trata-se de uma pandemia cuja incidência vem aumentando gradativamente com o passar dos anos. Estima-se que acometa cerca de 18% dos homens e 21% das mulheres ao redor do mundo, ocupando o segundo lugar em causa de mortes preveníveis, logo atrás do tabagismo, resultando em custos de cerca de 2 trilhões de dólares anualmente <sup>1-3</sup>.

Os métodos de diagnóstico e tratamento das comorbidades associadas à obesidade, como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus 2 (DM2) e Dislipidemia, vêm sendo alvo de importantes estudos e investimentos. Todavia, algumas patologias como a Esteatose Hepática Não Alcoólica (NAFLD) são frequentemente subdiagnosticadas ou subvalorizadas e seu tratamento, muitas vezes, postergado <sup>3,4</sup>.

NAFLD é caracterizada como a manifestação hepática da síndrome metabólica e é a patologia hepática mais frequente no mundo. Não obstante, esta afecção está relacionada a uma maior incidência de elementos inflamatórios no tecido hepático, configurando a Esteato-hepatite Não Alcoólica (NASH). Esta, por sua vez está relacionada a desfechos clínicos desfavoráveis, como a progressão para um quadro de franca cirrose e/ou carcinoma hepatocelular <sup>5-7</sup>.

A intervenção cirúrgica para o tratamento da obesidade tem sido descrita como uma opção segura e eficiente, com destaque para a gastrectomia vertical ou “sleeve gastrectomy” por via laparoscópica. A literatura demonstra que este procedimento pode contribuir para a regressão da inflamação no tecido hepático ou mesmo da fibrose associada a NASH. Assim, a análise de biópsias durante a cirurgia é importante para posterior comparação com biópsias futuras <sup>8-10</sup>.

Devido à importância de estudos morfológicos do tecido hepático de pacientes obesos, o objetivo deste trabalho foi analisar alterações histopatológicas em biópsias de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica pela técnica de gastrectomia vertical (Sleeve).

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de trabalho descritivo e observacional cujas amostras foram selecionadas de forma retrospectiva a partir de arquivos de laboratório de Anatomia Patológica. Foram selecionados todos os pacientes que foram submetidos a gastrectomia vertical e biópsia hepática no mesmo tempo cirúrgico, com envio dos respectivos espécimes para avaliação histopatológica no período entre janeiro de 2014 e setembro de 2018.

As amostras foram processadas pelas colorações de hematoxilina e eosina (HE) além de colorações especiais para colágeno (Tricrômico de Masson), fibras reticulínicas (reticuluna) e para depósito de ferro (Perls). Foi feita análise histológica e cada amostra e em seguida foi realizado a graduação histológica da esteatose hepática, atividade inflamatória e estadiamento da fibrose através da padronização proposta por Brunt e posteriormente modificada pelo NAS CRN.

Foram obtidos os seguintes dados clínicos dos pacientes cujas amostras foram estudadas: Idade e gênero. Dos 32 pacientes foi possível obter as dosagens séricas de AST/ALT antes da realização do procedimento cirúrgico de 14 pacientes. E foi possível obter o IMC de 24 pacientes. Os dados foram compilados em planilha eletrônica do Microsoft Office Excel ® 2013, e realizada análise estatística descritivas e das variáveis analisadas.

## **3. RESULTADOS**

Em nosso estudo foram selecionados 32 pacientes com idade variando entre 24 e 72 anos sendo a média de idade 42,5, formado por 14 homens e 18 mulheres. Todos os pacientes foram classificados como obesos, e destes 24 pacientes foram estratificados pelo IMC da seguinte forma: 4 pacientes com obesidade grau I, 9 como obesidade grau II e 11 como obesidade grau III, sendo o IMC médio de 40,8.

A análise histológica das biópsias hepáticas destes pacientes revelou que todos apresentavam esteato-hepatite. Quanto às frequências dos parâmetros observados verificou-se que em relação ao grau de esteatose, 3 pacientes (9,37%)

apresentaram grau 0; 6 pacientes (18,75%) apresentaram grau 1; 12 pacientes (37,5%) apresentaram grau 2; 11 pacientes (34,37%) apresentaram grau 3. Quanto ao grau de inflamação lobular, 1 paciente (3,1%) apresentou grau 0; 24 pacientes (75%) apresentaram grau 2 e 1 paciente apresentou grau 3. Em relação ao grau de balonização dos hepatócitos, 5 pacientes (15,65%) apresentaram grau 1 e 27 pacientes (84,3%) apresentaram grau 2 (Tabela 1). Quanto ao escore de atividade inflamatória, 11 pacientes obtiveram escore menos que 4 e 21 pacientes tiveram maior que 4 (tabela 2).

Estratificando as biopsias quanto ao grau de fibrose observou-se que: 8 pacientes (25%) apresentaram grau 0; 13 pacientes (43,8%) apresentaram grau 1a; 1 paciente (3,1%) apresentou grau 1b; 3 pacientes (6,2%) apresentaram grau 1c; 5 pacientes apresentaram grau 2 (15,7%); 1 paciente (3,1%) apresentou grau 3 e 1 paciente (3,1%) apresentou grau 3 (tabela 3).

Em 14 pacientes foram analisados os níveis séricos de transaminases (AST/ALT), sendo que 9 destes apresentavam valores dentro dos limites da normalidade e neste grupo 33% demonstraram valores de atividade inflamatória maior do que 4. Nos outros 5 pacientes que apresentavam valores elevados de AST/ALT, 75% demonstrou valores de atividade inflamatória maior que 4 associado a valores de fibrose maior que 1 (tabela 2).

#### **4. DISCUSSÃO**

Esteatose hepática não alcoólica (NALFD) é considerada atualmente a afecção hepática crônica mais prevalente mundo cuja incidência vem aumentando, principalmente nos países desenvolvidos, juntamente com Diabetes Mellitus 2 (DM2) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Dados epidemiológicos sugerem que esta condição esteja presente em cerca de 30% da população mundial<sup>11,12</sup>

A prevalência desta doença aumenta quando estudam pacientes sujeitos a fatores de risco como resistência à insulina, HAS e dislipidemia, chegando a 70-90% em indivíduos acometidos por obesidade, 60% em indivíduos com hipertrigliceremia, 30-50% em indivíduos com DM ou ainda acometendo indivíduos não obesos em 35%<sup>11,13</sup>, sendo mais frequente em indivíduos entre 50 e 60 anos. Embora apresente

valores altos, NAFLD é uma doença subdiagnosticada, sendo muitas vezes um achado acidental em exames laboratoriais ou de imagem. Em nosso estudo a média de idade foi de 40,8 anos divergindo do relatado por outros estudos na literatura<sup>5,13,14</sup>.

A esteato-hepatite não alcoólica (NASH) consiste em um outro espectro da lesão gordurosa hepática. Consiste na presença de elementos inflamatórios que levam formação de fibrose e conseqüente desarranjo estrutural hepático. NASH por conseqüência está relacionada a piores desfechos clínicos, como a progressão para graus cada vez maiores de fibrose, levando o paciente a cirrose hepática e/ou ao carcinoma hepatocelular. Dados da literatura indicam que cerca de 10-20% dos pacientes acometidos por NAFLD apresentarão NASH e destes, cerca de 5% apresentarão cirrose bem definida<sup>15,16</sup>.

Em nosso estudo 100% dos pacientes com NAFLD apresentaram NASH, sendo que destes, 7 apresentaram graus de fibrose superiores a 2 pela classificação padronizada por Brunt e modificada pelo NASH CRN. Observa-se uma prevalência de NASH muito superior em relação aos índices relatados na literatura. Além disto, destes pacientes, 1 apresentou grau 3 de fibrose, caracterizado por pontes de fibrose e 1 paciente apresentou cirrose representando uma prevalência de aproximadamente 3%, próximo dos valores descritos na literatura.

Embora o diagnóstico de NAFLD possa ser feito através de exames de imagem, a diferenciação da presença unicamente de depósito de gordura nos hepatócitos com a de elementos inflamatórios só pode ser feita unicamente através da análise por biópsia. Todavia, a presença de alterações persistentes nas enzimas AST/ALT pode levantar a suspeita clínica, ainda que apresente baixa sensibilidade e especificidade. A elevação dos níveis séricos de ALT é um fator de maior sensibilidade do que a elevação de AST (sensibilidade e especificidade respectivamente de 45 e 85%), muito embora não esteja relacionado a taxa de progressão e lesão de NASH<sup>17-19</sup>.

Em nosso trabalho, 14 prontuários apresentavam informações sobre os níveis de AST e ALT. Deste total, 5 pacientes apresentaram elevação nos níveis séricos de AST/ALT (35,7%). Como é possível observar, a sensibilidade destes marcadores para NASH foi abaixo do esperado, entretanto, a especificidade destes foi de 100%, considerando que todos os indivíduos com estas alterações enzimáticas

apresentaram quadro de NASH. Dentre os indivíduos com elevação nas transaminases, 4 apresentaram índice de atividade inflamatória (Brunt modificado) maior que 4 e fibrose de grau maior que 1, enquanto no grupo de pacientes que não apresentaram alterações de AST/ALT (9 indivíduos), apenas 3 apresentaram índice de atividade inflamatória maior que 4 e nenhum apresentou grau de fibrose maior que 1, corroborando com os dados apresentados pela literatura acerca desse quadro.

A terapêutica clínica para NALFD/NAFLD é limitada, muitas vezes sendo consequente apenas ao tratamento da causa base como a resistência à insulina. Diversos estudos mostram que o uso de agentes sensibilizantes a insulina (metformina, pioglitazona...) e fármacos hipolipemiantes, associados a mudança do estilo de vida podem ocasionar regressão de quadros de NALFD/NASH. Todavia, em pacientes que apresentem IMC elevados, apenas isto pode não ocasionar a perda ponderal necessária para o controle destas patologias<sup>17,20</sup>.

A cirurgia bariátrica destaca-se como um importante elemento no arsenal terapêutico de NALFD/NAFLD e de suas comorbidades. Esta é cada vez mais indicada por proporcionar perda ponderal significativa associada a segurança com os avanços nas cirurgias laparoscópicas. Através da abordagem cirúrgica, o paciente acometido por NAFLD/NASH, apresenta melhora hepática constatada através de regressão nos padrões inflamatórios e de fibrose à análise histológica e redução dos níveis séricos de AST/ALT. Além disso, devido à perda ponderal maior que 10%, todos os pacientes passam a necessitar de dosagem menores de fármacos para controle de HAS e DM2 ou mesmo evoluem com resolução destas patologias em alguns casos<sup>8,9</sup>.

As indicações para a cirurgia bariátrica não são consenso na literatura, mas apresentam-se cada vez mais flexíveis. Possuem, portanto, indicação os pacientes que apresentem: IMC maior que 40; IMC entre 35 e 40 associado a comorbidades como falha na perda ponderal 10% do peso corpóreo com tratamento clínico. Existem ainda indicações específicas como pacientes com IMC entre 30 e 35 que possuem DM2 ou NASH<sup>3,8,10</sup>. Em nosso trabalho 24 prontuários apresentavam informações sobre o IMC (os demais não possuíam este registro), sendo que 12 indivíduos (50%) possuíam IMC acima de 40, 9 indivíduos (37,5%) se encontravam

no intervalo de IMC entre 30 a 35 e 3 indivíduos (12,5%) possuíam IMC abaixo de 35. Sendo a média de IMC igual a 40,8

## **5. CONCLUSÕES**

A esteato-hepatite não alcoólica é uma patologia de elevada prevalência, principalmente em grupos que apresentem fatores de risco como obesidade. Sua importância é relevante pela sua associação com piores desfechos clínicos como carcinoma hepatocelular e cirrose. Em nosso estudo 72% dos pacientes exibiam esteatose moderada ou acentuada, 75% apresentavam algum grau de fibrose e 22% já exibiam alterações arquiteturais como fibrose septal, transformação nodular ou cirrose.

A sua prevalência clínica é subestimada necessitando de maiores estudos para o estabelecimento de métodos diagnósticos não invasivos que possuam boa sensibilidade e especificidade. Em nosso trabalho NASH foi observada em todos os pacientes submetidos a gastrectomia vertical na amostra estudada. Estes dados reforçam a importância da avaliação histológica do fígado neste grupo de pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673–89.
2. Kinlen D, Cody D, O'Shea D. Complications of obesity. *QJM An Int J Med*. 2017;111(7):437–443.
3. Klebanoff MJ, Corey KE, Chhatwal J, Kaplan LM, Chung RT, Hur C. Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis: A clinical and cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2017;65(4):1156–64.
4. Yu J, Shen J, Sun TT, Zhang X, Wong N. Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol*. 2013;23(6):483–91.
5. Hernández-Pérez E, León García PE, López-Díazguerrero NE, Rivera-Cabrera F, del Ángel Benítez E. Liver steatosis and nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to therapy. *Medwave*. 2016;16(08):6535–6535.
6. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease a systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;313(22):2263–73.
7. Rodriguez-Hernandez H, Cervantes-Huerta M, Gonzalez JL, Marquez-Ramirez MD, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic obese women. *Ann Hepatol*. 2010;9(2):144–9.
8. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379–88.
9. Rebibo L, Gerin O, Verhaeghe P, Dhahri A, Cosse C, Regimbeau JM. Laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with NASH-related cirrhosis: A case-matched study. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(3):405–10.
10. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res*. 2016;118(11):1844–55.
11. Nalbantoglu I, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. 2014;20(27):9026–37.
12. Yeh MM, Brunt EM. Pathological features of fatty liver disease.

- Gastroenterology. 2014;147(4):754–64.
13. Andrade GC de, Fujise LH, Santana JE de, Oliveira F, Silva R de CMA da. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in different populations: A clinical and epidemiological study - sample of São José do Rio Preto. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(3):218-26.
  14. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Review Article Non-alcoholic Fatty Liver Disease : A Clinical Update. 2017;5:384-93.
  15. Andrade GC de, Fujise LH, Santana JE de, Oliveira F, Silva R de CMA da. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in different populations: A clinical and epidemiological study - sample of São José do Rio Preto. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(3):218-26.
  16. Andronescu CI, Purcarea MR, Babes PA. Nonalcoholic fatty liver disease : epidemiology , pathogenesis and therapeutic implications. 2018;11(1):20–3.
  17. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease a systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;313(22):2263–73.
  18. Bedossa P, Tordjman J, Aron-Wisnewsky J, Poitou C, Oppert JM, Torcivia A, et al. Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity. *Gut*. 2017;66(9):1688–96.
  19. Nalbantoglu I, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9026-37.
  20. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2017; 5(4): 384-393.

Tabela 1: Distribuição das alterações histológicas avaliadas de acordo com a classificação de Brunt modificada.

Tipo de alteração	Grau de classificação	Número de pacientes
Esteatose hepática	0	3
	1	6
	2	12
	3	11
	4	0
Grau de inflamação lobular	0	1
	1	24
	2	6
	3	1
	4	0
Balonização dos hepatócitos	0	0
	1	5
	2	27
	3	0
Número de pacientes em todas as categorias		32

Tabela 2: Distribuição de pacientes de acordo com o escore de atividade inflamatória.

		Grau de classificação	Número de pacientes	Fibrose < 1	Fibrose > 1
Grau de atividade inflamatória	< 4	0	0		
		1	2		
		2	2	11	0
	> 4	3	2		
		4	7		
		5	7		
		6	7	14	7
	7	4			
Total de pacientes				32	

Tabela 3 Distribuição de pacientes com relação ao estadiamento do grau de fibrose acordo com a classificação de Brunt modificada.

Estadiamento do grau de fibrose	0	1a	1b	1c	2	3	4
Número de pacientes	8	14	1	2	5	1	1
Total de pacientes analisados							32

## ANEXOS

### **ANEXO 1: NORMAS DE SUBMISSÃO DE PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA DA REVISTA ARQUIVOS DE GASTROENTEROLOGIA**

A Arquivos de Gastroenterologia publica contribuições originais e inéditas, de pesquisadores nacionais e estrangeiros, compatíveis com os objetivos da Revista e adequados aos padrões científicos e editoriais.

A submissão do manuscrito implica que o trabalho no todo ou em parte não foi publicado em outra fonte ou meio de comunicação e não está sob revisão em outro periódico para publicação.

Somente estudos originais, de natureza clínica ou cirúrgica, novas técnicas e estudos epidemiológicos são aceitos. Artigo de revisão são aceitos somente por convite do Conselho Editorial. Relatos de casos não são publicados. As seções do Artigo Original são: Endoscopia, Cirurgia, Hepatologia, Motilidade Digestiva, Gastroenterologia Clínica, Cirurgia Experimental, Gastroenterologia Pediátrica, Patologia Clínica Gastroenterológica e Nutrição. Publica também Editoriais, Carta ao Editor, Consenso, Comunicação Breve e Suplementos.

O trabalho de avaliação é feito de forma imparcial, anônima e geralmente peer review, omitindo aos revisores, qualquer identificação de sua origem. O processo de tempo estimado é de 90 dias a partir do envio. O anonimato é garantido durante todo o processo de julgamento. A decisão sobre aceitação para publicação é tomada pelo Conselho Editorial.

Nenhuma taxa é exigida dos autores para submissão, avaliação e publicação de artigos. A Arquivos de Gastroenterologia está disponível online com um acesso aberto e gratuito. Não é necessário pedir permissão à revista para a cópia eletrônica, desde que o crédito apropriado seja dado à fonte original. Nenhuma taxa de processamento de artigos é imposta aos autores. Os Arquivos de Gastroenterologia estão disponíveis com acesso livre e aberto.

## **Preparação de manuscritos**

### **Regras gerais**

O texto deve estar em inglês.

O número de autores é limitado a seis para artigos originais e três para comunicação breve. Exceções podem ser feitas no caso de estudos multicêntricos.

O limite de palavras para Comunicação Breve recomendado não é superior a 2500; pode conter uma figura e uma tabela e as referências não excedem 15.

Artigos de pesquisa envolvendo seres humanos devem ser marcados na seção Métodos, expressamente acordados com os padrões éticos e com o devido consentimento informado dos participantes. A pesquisa com seres humanos deve trazer a página de título o número da opinião da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Os estudos brasileiros devem estar de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Brasil), que trata do Código de Ética para Pesquisa com Seres Humanos, e de estudos fora do Brasil, devem estar de acordo com a Declaração de Helsinki.

Estudos envolvendo animais devem declarar o acordo com princípios éticos internacionais (por exemplo, Comitê de Pesquisa e Assuntos Éticos da Associação Internacional para o Estudo da Dor, publicado em PAIN, 16: 109-110, 1983) e instruções nacionais (Leis 6638/79 , 9605/98, 24665/34, que regem a pesquisa com animais e trazem o número do parecer aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal.

Para ensaios clínicos, a apresentação do número de registro do ensaio clínico nos Métodos é obrigatória. A lista completa de todos os registros de ensaios clínicos pode ser encontrada em: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>.

Recomenda-se uma carta com a intenção de publicar na Arquivos de Gastroenterologia, destacando a importância desta publicação e pesquisa. Esta carta deve ser escrita no campo "Carta de Apresentação do Autor" na submissão on-line.

Por determinação do SciELO, a adoção do ORCID como um identificador dos autores se tornará obrigatória a partir de janeiro de 2019. Portanto, a revista Arquivos de Gastroenterologia encoraja os autores a criar sua ORCID. A partir de 1º de julho de 2018, o registro ORCID de todos os autores será obrigatório durante a submissão do artigo.

### **Formato**

O manuscrito submetido deve ser enviado em formato Microsoft Word e organizado da seguinte forma:

- 1) Título; (em inglês e português); para autores estrangeiros a tradução será feita.
- 2) Nomes dos autores; não insira postos de trabalho ou adjetivos similares.
- 3) Para cada autor deve ser descrita sua participação no estudo. (por exemplo, coleta de dados, execução de pesquisas, redação de texto, análise estatística e assim por diante).
- 4) O departamento e instituição onde o trabalho foi realizado.
- 5) Orcid de todos os autores.
- 6) Reconhecimento de subvenções e outros apoios financeiros. Interesse de conflitos deve ser declarado ou não em caso afirmativo. Se assim for, os patrocinadores devem ser declarados.
- 7) Resumo Estruturado (Background, Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão) - Os artigos devem ser enviados em inglês e português (200 - 600 palavras); abreviaturas, notas de rodapé e referências devem ser evitadas; para autores estrangeiros a tradução será feita.
- 8) Cabeçalhos (3 a 10). Sempre use os termos da lista Medical Subject Headings (MESH) do MEDLINE. Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>
- 9) Recomendamos fortemente esta divisão de papel: Introdução; Métodos; Resultados; Discussão; Conclusão; Agradecimentos
- 10) Todos os colaboradores que não atenderem aos critérios de autoria podem ser mencionados em Agradecimentos.

11) Referências - Arquivos de Gastroenterologia adotam o formato Vancouver. Texto completo em: [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) Cite referências no texto usando algarismos arábicos na ordem de aparição, entre parênteses. Não organize a lista em ordem alfabética. Para até seis autores, liste todos os autores. Para mais de seis autores, liste os seis primeiros autores seguidos de “et al.”.

12) Tabelas e Figuras devem ser citadas no texto em algarismos arábicos. De preferência, anexado separadamente em JPG ou PNG. Se eles estão dentro do artigo, eles devem após as referências. Por favor, não insira tabelas e figuras no meio do texto.

13) Tabelas (no formato Microsoft Word ou Excel) - É chamado de Tabela somente quando há resultados numéricos. Explicações e abreviaturas devem ser colocadas no rodapé da tabela.

14) Figuras - Nomeado como "Figura" sempre que for: questionário escrito, fotografias, gráficos e desenhos. Eles devem ser enviados em formato digital de alta resolução (2 mb). As figuras devem conter um breve texto sobre o assunto.

### **Instruções para submissão de manuscritos eletrônicos**

Submissões somente através da interface ScholarOne, no portal SciELO:  
<http://mc04.manuscriptcentral.com/ag-scielo>

Reiteramos que nenhuma taxa é exigida dos autores para submissão, avaliação e publicação de artigos. A Arquivos de Gastroenterologia está disponível online com um acesso aberto e gratuito.

### **E-Vídeos**

Autoria:

- Os vídeos eletrônicos podem ter no máximo seis (6) autores.
- Nomes dos autores: não insira postos de trabalho ou adjetivos similares. Inclua o departamento e a instituição onde o trabalho foi realizado.
- O nome, número de telefone e endereço eletrônico do autor para quem as provas e pedidos de reimpressão devem ser enviados

Texto principal:

- Título: (em inglês e português); para autores estrangeiros a tradução será feita.
- Por favor inclua o seguinte no texto principal:
- Texto: não mais do que 400 palavras
- Uma legenda de vídeo deve ser inserida após o texto principal e deve ser o mais curta possível (máximo de 40 palavras).

**Vídeo:**

- Apenas um (1) vídeo é permitido para cada envio.
- Por favor, seja atento para não aparecer qualquer identificação do paciente (nome ou número institucional, por exemplo).
- Somente os formatos AVI ou MP4 são aceitáveis.
- O tempo de vídeo não deve exceder 4 minutos.
- Certifique-se de que as etapas e / ou principais descobertas explicadas e destacadas no vídeo devem ter títulos de sobreposição.

**Figuras:**

- Um máximo de seis (6) imagens podem ser enviadas: Faça o upload separadamente no formato TIF ou JPG com pelo menos 300 dpi. Cada um deve ter um número e uma legenda.

**Referências:**

- As regras de referência são as mesmas dos artigos. Por favor, leia acima. Não mais do que seis e numerados e citados no texto principal.