MÔNICA MADEIRA PINTO

**O valor da biópsia do fígado na doença hepática
gordurosa não alcoólica em pacientes com
colelitíase submetidos à colecistectomia
laparoscópica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Patologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Edna Strauss

**SÃO PAULO
2011**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pinto, Mônica Madeira

O valor da biópsia do fígado na doença hepática gordurosa não alcoólica em
pacientes com colelitíase submetidos à colecistectomia laparoscópica / Mônica
Madeira Pinto. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Patologia.

Orientadora: Edna Strauss.

Descritores: 1.Colelitíase 2.Fígado gorduroso 3.Esteatohepatite 4.Colecistectomia
laparoscópica 5.Biópsia hepática

USP/FM/DBD-021/11

Para realizar grandes conquistas, devemos não apenas agir, mas também sonhar; não apenas planejar, mas também acreditar.

Anatole France

Aos meus pais (in memoriam).

A dor da perda não foi maior que o legado das suas vidas.

Verdadeiros lutadores, exemplo de caráter, dignidade e bondade, que me ofereceram o alicerce do meu ser através da sabedoria.

A quem dedico a minha felicidade na concretização deste sonho e que compartilho esta vitória em meu coração e pensamento.

Ao meu irmão, por ter reforçado em mim o espírito de família, pelo seu apoio incondicional em todas as minhas vitórias e derrotas, impulsionando-me a novas conquistas.

Conquistas que não são minhas são nossas, minha eterna admiração e gratidão.

Ao Jefferson, com quem pratico e aperfeiçoo o exercício da convivência e da vida e com quem construo junto o próximo passo. Que me acolhe e protege, pelos sábios conselhos, dedicação e carinho durante todo este trajeto.

Aos meus tios Marlene e Adão (in memoriam), que dividiram comigo momentos de conquista e dificuldades nesta longa jornada e que me conduziram carinhosamente a superar os obstáculos.

Tenho vocês em meu coração.

Aos meus sobrinhos Thiago e Felipe e à cunhada Magda, que representam o presente e o futuro.

Com eles compartilhei este meu sonho.

O meu obrigada!

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Edna Strauss, pela confiança, pelo admirável exemplo de competência e pelo privilégio de tê-la como orientadora.

Ao Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves, professor titular da disciplina de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade e importante contribuição no desenvolvimento desta tese, assim como pela confiança em mim depositada.

À Dr^a. Laura Carolina Lopez Claro, pela revisão de lâmina desta tese, pela sua dedicação, competência e amizade. Sua contribuição foi fundamental para a realização deste trabalho.

Agradeço, em especial, ao Prof. Dr. Joamel Bruno de Melo, que, além de me guiar em todas as fases da minha vida profissional, se dedicou à minha formação, incentivando-me para a concretização deste projeto. Minha eterna gratidão e admiração pelo médico, professor e amigo.

Ao Prof. Dr. Pedro Nahas (in memoriam), pela herança de integridade e inestimável exemplo de dedicação, pelo que aprendi com seus ensinamentos, sabedoria e moderação.

Ao Dr. Alvaro Queiroz, pelo exemplo de profissionalismo e bondade, do qual compartilhamos o valor da compaixão, a minha admiração e amizade.

Às Prof^{as}. Dr^{as}. Maria Margarida Castra Gonzales e Maria Rosa Machado de Souza Carvalho, pelos ensinamentos, amizade e incentivo para a realização desta tese.

Às instrumentadoras Simone Castro e Sheila Bariani Fals, pela dedicação e competência no auxílio das intervenções cirúrgicas, que muito contribuíram para viabilizar este trabalho, meu eterno reconhecimento.

À Maria Helena Vargas, pela amizade, paciência, carinho e dedicação à árdua tarefa de editoração desta tese. Com ela, aprendi muito mais do que as normas de uma tese.

À Marlene Ortega, amiga e incentivadora, pelo carinho e estímulo na realização deste trabalho.

Ao Eduardo Marcelo Marques e à Isabel Cristina Campesato, pela amizade e auxílio na organização do banco de dados.

À Rosangela Fodra, pela amizade, convívio e contribuição para a realização deste projeto.

À Sideli Eduardo do Nascimento, pelo auxílio bibliográfico nesta Dissertação.

À Sra. Ana Maria de Mello pelo convívio, amizade e carinho nesta jornada.

À Julia Tizue Fukushima, pelo auxílio na análise estatística dos Resultados.

À Prof^a. Janice Yunes, pela revisão gramatical e ortográfica deste trabalho.

A todos os Pacientes que participaram desta jornada, sem eles uma ideia não passaria de um sonho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de gráficos	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	6
3 REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica.....	9
3.1.1 Patogênese da doença hepática não alcoólica	13
3.1.2 Diagnóstico da doença hepática gordurosa não alcoólica.....	15
3.1.2.1 Avaliação clínico-laboratorial da DHGNA.....	15
3.1.2.2 Avaliação dos exames de imagem na DHGNA.....	17
3.1.2.3 Avaliação do exame histopatológico da DHGNA	20
3.1.3 História natural da doença hepática gordurosa não alcoólica	25
3.2 Colelitíase	27
3.2.1 Frequência da colelitíase.....	27
3.2.2 História natural da colelitíase	29
3.2.3 Fisiopatologia da colelitíase	30
3.2.4 Fatores de risco na colelitíase.....	32
3.2.5 Tratamento da colelitíase	33
3.3 Biópsia Hepática.....	34
3.3.1 Histórico	34
3.3.2 Técnicas.....	35
3.3.3 Fragmento hepático.....	37
3.3.4 Biópsia hepática e DHGNA	38
3.3.5 Complicações.....	39
4 MÉTODOS	41
4.1 Delineamento e Local do Estudo	42
4.2 Considerações Éticas	43
4.3 População do Estudo.....	43
4.3.1 Critério de inclusão.....	43
4.3.2 Critério de exclusão.....	43
4.3.3 Seleção da casuística.....	45
4.4 Avaliações Clínica e Laboratorial.....	47
4.4.1 Avaliação clínica.....	47
4.4.2 Avaliação laboratorial	48

4.5	Avaliação das Comorbidades	49
4.6	Avaliação dos Exames de Imagem.....	51
4.6.1	Ultrassonografia de abdômen total (US I)	51
4.6.2	Ultrassonografia de abdômen superior (US II)	52
4.6.3	Tomografia abdominal.....	53
4.7	Procedimento Cirúrgico	54
4.8	Avaliação Histopatológica	57
4.9	Definição dos Grupos Histopatológicos	69
4.10	Variáveis do Estudo	70
4.11	Análise Estatística.....	72
5	RESULTADOS	74
5.1	Análises Demográfica e Antropométrica da População em Estudo	76
5.2	Análise Descritiva do Quadro Clínico da População do Estudo.....	78
5.3	Caracterização Laboratorial da População Estudada	80
5.4	Comorbidades da População do Estudo.....	82
5.5	Análise dos Exames de Imagem.....	85
5.6	Avaliação da Biópsia Hepática	89
5.7	Avaliação Histopatológica	90
5.8	Resultados da Análise de Probabilidade da DHGNA em Colelitíase	97
6	DISCUSSÃO.....	101
6.1	Frequência da DHGNA em Pacientes com Colelitíase	107
6.2	Características Clínico-Laboratoriais dos Pacientes com DHGNA e Colelitíase.....	110
6.3	Prevalência das Comorbidades em Pacientes com Colelitíase e DHGNA	113
6.4	Análise dos Exames de Imagem no Diagnóstico da DHGNA	116
6.5	Análise Comparativa Entre os Grupos Histopatológicos.....	120
6.6	Indicação da Biópsia Hepática na Colelitíase Durante a Colecistectomia	130
7	CONCLUSÕES.....	134
8	ANEXOS.....	137
9	REFERÊNCIAS	202

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGL	- Ácidos graxos livres
AIR	- Área de interesse restrita
ALT	- Alanina aminotransferase
anti-HIV	- Anticorpo contra o vírus da imunodeficiência humana
anti-VHC	- Anticorpo contra o vírus da hepatite C
AST	- Aspartato aminotransferase
BAAT	- Body mass index, Age, Alt e Triglicerids
BH	- Biópsia hepática
CT	- Colesterol total
DHA	- Doença hepática alcoólica
DHGNA	- Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM	- Diabetes mellitus
EHNA	- Esteato-hepatite não alcoólica
ERO	- Espécies reativas de oxigênio
FA	- Fosfatase alcalina
GGT	- Gama-glutamil transferase
HBsAg	- Antígeno de superfície de vírus da hepatite B
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HE	- Hematoxilina-eosina
HM	- Corpúsculo hialino de Mallory
HOMA-IR	- Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance
IL-6	- Interleucina-6
IMC	- Índice de massa corpórea
IP	- Inflamação portal
NAS	- Escore da atividade da DHGNA
NCEP	- National Cholesterol Education Program
PAS	- Periodic Acid Schiff

PING	- Pseudoinclusão nuclear de glicogênio
RI	- Resistência insulínica
RM	- Ressonância magnética
SM	- Síndrome metabólica
TC	- Tomografia computadorizada
TG	- Triglicérides
TNF- α	- Fator de necrose tumoral- α
US I	- Ultrassonografia de abdômen total
US II	- Ultrassonografia de abdômen superior
US	- Ultrassonografia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma de seleção dos pacientes do estudo	46
Figura 2 -	Posicionamento da equipe e das punções	54
Figura 3 -	Esteatose macro 10x HE.....	58
Figura 4 -	Esteatose macro e microvesicular 20x HE	59
Figura 5 -	Infiltrado acinar misto 5x	60
Figura 6 -	Infiltrado inflamatório portal 5x HE	61
Figura 7 -	Balonização 20x HE	62
Figura 8 -	Corpúsculo hialino de Mallory	63
Figura 9 -	Alteração ductular 10x HE.....	64
Figura 10 -	Pseudoinclusão nuclear de glicogênio 20x HE	65
Figura 11 -	Sobrecarga de ferro - Coloração de Perls.....	66
Figura 12 -	(A) Fibrose periportal 5x picrossírius (B) Fibrose perivenular 10x Masson	67
Figura 13 -	Esteato-hepatite 5x HE	70

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Classificação dos pacientes quanto à presença de doença hepática gordurosa não alcoólica.....	75
Gráfico 2 -	Distribuição da população quanto ao sexo e à etnia	76
Gráfico 3 -	Média e desvio- padrão da idade dos grupos	77
Gráfico 4 -	Antecedentes clínicos mais frequentes da população estudada	79
Gráfico 5 -	Avaliações da sensibilidade, especificidade e acurácia dos USs	85
Gráfico 6 -	Avaliações da sensibilidade, especificidade e acurácia da TC no diagnóstico da DHGNA utilizando dois índices com dois valores de corte	88
Gráfico 7 -	Avaliações da sensibilidade, especificidade e acurácia da TC no diagnóstico das esteatoses moderada e acentuada utilizando dois índices com dois valores de corte.....	89
Gráfico 8 -	Avaliação da intensidade da esteatose macrovesicular nos pacientes com DHGNA	90
Gráfico 9 -	Avaliação da intensidade do infiltrado acinar nos diferentes grupos	91
Gráfico 10 -	Avaliação da intensidade da balonização nos grupos	92
Gráfico 11 -	Porcentagem de probabilidade no diagnóstico de DHGNA (esteatose macrovesicular) utilizando número de fatores preditivos	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição do IMC entre os três grupos.....	77
Tabela 2 -	Avaliação comparativa dos dados antropométricos nos três grupos.....	78
Tabela 3 -	Avaliação comparativa das enzimas hepáticas entre os três grupos.....	81
Tabela 4 -	Perfis lipídico e glicêmico comparados entre os três grupos.....	82
Tabela 5 -	Avaliação das comorbidades e das variáveis metabólicas entre os três grupos.....	84
Tabela 6 -	Avaliação qualitativa da esteatose hepática à ultrassonografia comparando com a histopatologia nos três grupos.....	86
Tabela 7 -	Comparação quantitativa da esteatose hepática entre os USs e a histopatologia (esteatose macrovesicular) em pacientes com DHGNA.....	87
Tabela 8 -	Características histopatológicas no diagnóstico de esteatose	93
Tabela 9 -	Comparação da intensidade das fibroses entre os tres grupos.....	94
Tabela 10 -	Comparação das intensidades das variáveis histopatológicas entre os três grupos	94
Tabela 11 -	Avaliação da intensidade da alteração ductular nos três grupos.....	95
Tabela 12 -	Análise dos componentes histopatológicos com diferença estatística significativa entre os grupos	96
Tabela 13 -	Avaliação dos componentes histopatológicos no diagnóstico de EHNA, segundo critério de NAS	97
Tabela 14 -	Regressão logística de probabilidade para o diagnóstico de DHGNA utilizando variáveis clínicas e laboratoriais	98

Tabela 15 - Regressão logística de probabilidade para o diagnóstico de DHGNA utilizando variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem	99
Tabela 16 - Regressão logística de probabilidade para o diagnóstico de DHGNA utilizando o número de variáveis preditivas	100

RESUMO

Pinto MM. *O valor da biópsia do fígado na doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes com colelitíase submetidos à colecistectomia laparoscópica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

A colelitíase é uma doença frequente na população geral. Um dos seus fatores de risco é a *diabetes melitus* tipo 2, relacionada à anormalidades metabólicas associadas a sobrepeso, obesidade, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e hábitos dietéticos. Fatores de risco semelhantes são encontrados na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). A DHGNA engloba um espectro de condições patológicas que pode evoluir da esteatose, para esteato-hepatite (EHNA), fibrose, cirrose e neoplasia hepática. A distinção entre esteatose e EHNA é de grande relevância na prática clínica, em virtude de a primeira ser uma condição benigna e reversível, enquanto que a segunda apresenta potencial evolutivo para cirrose e carcinoma hepatocelular. Somente a biópsia hepática pode classificar e estadiar a DHGNA. A DHGNA e a colelitíase têm similaridade quanto à patogênese e aos fatores de risco, o que nos motivou a realizar este estudo. Os objetivos do trabalho foram: a) Definir a frequência da esteatose hepática e da EHNA em pacientes com colelitíase submetidos à colecistectomia laparoscópica. b) Avaliar as alterações histopatológicas da DHGNA nos pacientes com colelitíase. c) Avaliar a acurácia dos exames de imagem-ultrassonografia abdominal (US) e tomografia computadorizada (TC) no diagnóstico da DHGNA. d) Relacionar aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem com diagnósticos histopatológicos de esteatose e EHNA em portadores de colelitíase. e) Analisar variáveis preditivas da DHGNA na indicação da biópsia hepática para os pacientes com colelitíase a serem submetidos à colecistectomia laparoscópica. **Método:** Foi realizado estudo prospectivo sequencial de pacientes portadores de colelitíase com indicação cirúrgica que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram analisados 161 pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica e à biópsia hepática. Os pacientes foram avaliados quanto ao sexo, à idade, história clínica e aos antecedentes pessoais, com ênfase nas comorbidades relacionadas à síndrome metabólica. Foram realizadas as seguintes medidas antropométricas: peso (kg), altura (m) e circunferência abdominal (cm), sendo calculado o Índice de Massa Corpórea (IMC). Além da avaliação bioquímica, foram avaliados parâmetros metabólicos através da dosagem da glicemia e insulinemia de jejum, índice de HOMA IR e perfil lipídico. Os pacientes foram submetidos a dois USs em momentos distintos,

nos quais foram avaliados a vesícula biliar, as vias biliares e os possíveis diagnósticos qualitativo e quantitativo da esteatose hepática. Na tomografia abdominal, foram medidos os coeficientes de atenuação hepática e esplênica. O diagnóstico de esteatose foi determinado através de dois índices: TC1 (e-h) calculado pela diferença entre o valor da atenuação esplênica e hepática e o TC2 (h/e) medido pela fração da atenuação hepática sobre a esplênica. Antes da colecistectomia laparoscópica com exploração de vias biliares, foi realizada biópsia hepática com agulha de tru-cut no mesmo tempo cirúrgico. Os parâmetros histopatológicos utilizados para avaliar as biópsias hepáticas foram: esteatose macrovesicular, esteatose microvesicular, infiltrado inflamatório acinar e portal, balonização hepatocelular, corpúsculos hialino de Mallory, alterações ductulares e fibrose perissinusoidal, perivenular, portal, sobrecarga de ferro e pseudoinclusão nuclear de glicogênio. Para o diagnóstico de EHNA, foi utilizado o escore de atividade da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAS). Os 161 pacientes foram distribuídos em três grupos formados a partir do resultado da histopatologia hepática: Grupo A - colelitíase sem esteatose (n = 98), Grupo B - colelitíase com esteatose (n = 51) e Grupo C - colelitíase com esteatohepatite (n = 12). **Resultados:** Entre os 161 pacientes submetidos à colecistectomia com biópsia hepática, 63 (39,1%) eram portadores de DHGNA, dentre eles, 12/161 (7,4%) com EHNA. Cento e trinta e sete (85%) pacientes eram do sexo feminino; 125 (78%) eram brancos. A idade média global foi de 45 anos. A hipertensão arterial sistêmica esteve presente em 40 (25%), diabetes *mellitus* tipo 2 em 17 (11%) e a síndrome metabólica em 39 (24%). Os aspectos clínicos, laboratoriais e comorbidades que apresentaram diferença estatística significantes entre o grupo A e os grupos B e C foram: idade, IMC, circunferência abdominal, glicemia em jejum, ALT. A síndrome metabólica, a resistência insulínica, *diabetes mellitus* tipo 2, AST e o colesterol total registraram diferença estatisticamente significativa apenas entre os grupos A e C. Não existiram aspectos clínicos, laboratoriais ou de comorbidades que diferenciaram os portadores de esteatose e EHNA. Os exames de US I e II nas duas ocasiões revelaram sensibilidade de 57% e 59%, especificidade de 91% e 90%, respectivamente, e em ambos USs a acurácia foi de 78%. No exame de TC, o índice e o nível de corte de maior sensibilidade (50%), especificidade, (90,72%) e acurácia (74,53%) foi o índice TC 2 (h/e), com nível de corte menor que 1,0 para o diagnóstico da DHGNA. Os parâmetros histopatológicos que apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos A e C e entre os grupos B e C foram: corpúsculos hialino de Mallory, infiltrado inflamatório portal e fibrose perivenular, perissinusoidal e portal. Houve maior grau de intensidade do infiltrado inflamatório portal nos pacientes do grupo C. Houve diferença estatística significativa entre os grupos B e C com relação à esteatose microvesicular e a pseudoinclusão nuclear de glicogênio. Pela regressão logística, foi avaliada a probabilidade de os pacientes portadores de colelitíase apresentarem DHGNA. Os fatores preditivos foram: aumento da glicemia, HOMA-IR, colesterol total, circunferência abdominal e esteatose ao US. Na presença de três ou quatro destes fatores de risco a probabilidade de DHGNA foi de 91%. **Conclusão:** A prevalência de EHNA em pacientes

com colelitíase foi de 7,4% neste grupo de pacientes Assim, é de fundamental importância o reconhecimento dos fatores de risco para a DHGNA em pacientes com colelitíase que serão submetidos à intervenção cirúrgica. Assim sendo, a biópsia hepática durante o procedimento cirúrgico deve ser preconizada na vigência de fatores preditivos, pois é o único método para diferenciar esteatose de EHNA.

Descritores: Colelitíase. Fígado gorduroso. Esteato-hepatite. Colecistectomia laparoscópica. Biópsia hepática.

SUMMARY

Pinto MM. *The importance of liver biopsy in non-alcoholic fatty liver disease in patients with cholelithiasis submitted to laparoscopic cholecystectomy* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Cholelithiasis is a very common disease in the population at large, and one of the risk factors is type II diabetes mellitus, which is related to metabolic disorders associated with overweight, obesity, insulin resistance, hypertriglyceridemia and dietary abnormalities. Similar risk factors are found in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD covers a spectrum of pathological conditions that can range from steatosis to steatohepatitis (NASH), fibrosis, cirrhosis and even liver cancer. The distinction between steatosis and NASH is of great importance in clinical practice because the former is a benign, reversible condition whereas the latter can progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Only a liver biopsy, however, can be used to classify and stage NAFLD. NAFLD and cholelithiasis have similar pathogenesis and risk factors, a fact which led us to undertake this study, the aims of which were: a) to define the frequency of hepatic steatosis and NASH in patients with cholelithiasis undergoing laparoscopic cholecystectomy; b) to assess the accuracy of abdominal ultrasound imaging (US) and computed tomography (CT) in the diagnosis of NAFLD; c) to assess histological alterations caused by NAFLD in patients with cholelithiasis; d) to relate clinical, laboratory and imaging findings to histopathological diagnoses of steatosis and NASH in cholelithiasis; and e) to analyze predictors of NAFLD used when referring patients with cholelithiasis already scheduled for laparoscopic cholecystectomy for liver biopsy as well. **Methods:** We performed a prospective sequential study of patients with cholelithiasis who had been referred for surgery and had signed a voluntary informed-consent form. A total of 161 patients were analyzed after they had undergone a laparoscopic cholecystectomy and liver biopsy. Besides sex and age, clinical and medical history were recorded, with emphasis being placed on comorbidities related to metabolic syndrome. The anthropometric measurements weight (kg), height (m) and abdominal circumference (cm) were recorded during the physical examination and the body mass index was calculated. Biochemical and metabolic assessment parameters, including fasting blood sugar and fasting insulin, which were used to calculate the HOMA-IR index, and fasting lipid profile, were evaluated. Patients had two ultrasounds at different times to assess the gallbladder and bile ducts as well as the quantitative and qualitative diagnosis of hepatic steatosis. In the

abdominal tomography, the attenuation coefficients of the liver and spleen were measured for diagnosis of steatosis based on two indices: CT1 (S-L), given by the difference between spleen and liver attenuations, and CT2 (L/S), given by the attenuation of the liver divided by the attenuation of the spleen. Before laparoscopic cholecystectomy with bile duct exploration, a liver biopsy with a tru-cut was performed. The following histological parameters were used to evaluate the liver biopsies: macrovesicular steatosis, microvesicular steatosis, acinar and portal inflammatory infiltrate, hepatocellular ballooning, Mallory bodies, ductal changes, perisinusoidal, perivenular and portal fibrosis, iron overload and glycogenated nuclei. The NAFLD activity score was used to diagnose NAFLD in the steatosis or NASH phases. A comparative analysis of the 161 patients was carried out after they had been divided into three groups according to the results of the liver histopathology: group A – cholelithiasis without steatosis (n=98), group B - cholelithiasis with steatosis (n=51) and group C - cholelithiasis with NASH (n=12). **Results:** Of the 161 patients subjected to cholecystectomy with a liver biopsy, 63 (39.1%) had NAFLD, of whom 12 (7.4%) also had NASH. A total of 137 (85%) of the patients were female, and 125 (78%) were Caucasian. Average age was 45 years. Arterial hypertension was observed in 40 (25%) patients, 17 (11%) had diabetes mellitus and 39 (24%) had metabolic syndrome. The clinical and laboratory findings with a statistically significant difference between group A and/or groups B and C were age, BMI, abdominal circumference, fasting blood sugar, total cholesterol, ALT and AST. Metabolic syndrome, insulin resistance and diabetes mellitus only exhibited a statistically significant difference between groups A and C. There were no clinical or laboratory findings or image abnormalities that differentiated steatosis from NASH. The first and second ultrasounds, which were carried out at different times, had sensitivities of 57% and 59% and specificities of 91% and 90%, respectively; both had accuracies of 78%. In the computed tomography, the index with the greatest sensitivity (50%), specificity (90.72%) and accuracy (74.53%) was CT2 (L/S), with a cutoff level of 1.0 for diagnosis of NAFLD. The histopathological parameters with statistically significant differences between the group without steatosis and group C and between groups B and C were Mallory bodies, portal inflammation and perivenular, perisinusoidal and portal fibrosis. Portal inflammation was more intense in patients in group C. There was a statistically significant difference in the intensity of macrovesicular steatosis between groups B and C; this was mild in 42 (82.4%) of the patients in the former group and in only 2 (3.9%) in the latter. There was a statistically significant difference in microvesicular steatosis and glycogenated nuclei between groups B and C. Logistic regression revealed that the associated risk factors for determining the probability of patients with cholelithiasis having NAFLD are increased values of blood glucose, HOMA-IR, total cholesterol abdominal circumference and steatosis on ultrasound. In the presence of three or four risk factors the probability of NAFLD was 91%. **Conclusion:** The prevalence of NASH in cholelithiasis patients was 7.4%, indicating that NAFLD is a serious problem in this group of patients. It is therefore very important to determine the risk factors for NAFLD in cholelithiasis patients who will be submitted to surgery in order to decide

whether a liver biopsy should be performed, as this is the only diagnostic method for differentiating between steatosis and NASH.

Descriptors: Cholelithiasis. Fatty liver. Steatohepatitis. Laparoscopic cholecystectomy. Liver biopsy.

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) recebe esta denominação devido ao acúmulo de gordura nos hepatócitos, na ausência de ingestão de etanol (Schaffner e Thaler, 1986). Ela tem amplo espectro de apresentação, podendo associar-se com inflamação e/ou fibrose, que caracteriza a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) (Ludwig *et al.*, 1980).

A implicação clínica da prevalência da DHGNA é variável. Casos leves ou moderados de esteatose podem regredir totalmente; porém, mesmo em indivíduos assintomáticos, a evolução para EHNA tem possibilidade de progressão para cirrose e/ou falência funcional do fígado e na sequência desenvolvimento de câncer (Adams e Lindor, 2007; Myers, 2009).

Na população adulta ocidental, estima-se uma prevalência de 20% a 30% de DHGNA e nos asiáticos, de 15%. A prevalência de EHNA na população geral varia de 2% a 3% (Nomura *et al.*, 1988; Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003b; Bellentani *et al.*, 2004).

Estudo em necropsias de indivíduos com acidentes automobilísticos conduzido por Hilden *et al.* (1977) demonstrou prevalência de DHGNA e EHNA em 24% e 2,4%, respectivamente. Estudo semelhante foi realizado por Ground (1982) em necropsias de tripulantes em acidentes aéreos, com prevalência de 16% de DHGNA e 2,1% de EHNA.

No Brasil, a prevalência de 19,2% de esteatose ao ultrassom, associado ou não a outras alterações, foi observada em estudo retrospectivo de 9.436 indivíduos. Nesta casuística, 39% dos pacientes apresentavam colelitíase associado à esteatose (Parise *et al.*, 2003).

Vários fatores de risco têm sido associados à DHGNA, entre eles: obesidade, *diabetes mellitus* (DM) tipo 2, dislipidemia e síndrome metabólica (Angulo *et al.*, 1999).

Na patogênese da DHGNA, o denominador principal é a resistência insulínica. A EHNA baseia-se na hipótese de dois estímulos, decorrendo o acúmulo de lipídios nos hepatócitos pela resistência insulínica (primeiro estímulo), a liberação de citocinas, adipocinas e ao estresse oxidativo, além de fatores genéticos e ambientais (segundo estímulo) (Day e James, 1998).

A ultrassonografia (US) e a tomografia computadorizada (TC) são métodos frequentemente utilizados no diagnóstico de DHGNA. A US é largamente utilizada para rastreamento, apresenta baixa sensibilidade na esteatose leve e a TC, assim como a US, tem maior sensibilidade na esteatose moderada ou severa. Estes exames não diferenciam esteatose de EHNA (Joy *et al.*, 2003). No estágio atual dos conhecimentos, a sua correta identificação só pode ser definida pelo exame histopatológico do fígado (Joy *et al.*, 2003; Gaidos *et al.*, 2008).

A doença calculosa da vesícula biliar é um problema de saúde pública com implicações sociais e econômicas que afetam o sistema nacional de atenção médica. Sua distribuição é universal, variando segundo fatores raciais, hereditários e de estilo de vida (Torres *et al.*, 2005).

Estima-se que 7% a 10% da população mundial é portadora de colelitíase (Roesch-Dielten *et al.*, 2008). No Brasil, a prevalência, em estudos de necropsia em indivíduos com idade acima de 20 anos, variou de 9,1% a 19,4% (Torres *et al.*, 2005).

Na história natural da colelitíase, 40% a 60% dos indivíduos são assintomáticos (Nakaie *et al.*, 1982; Coelho *et al.*, 1999; Fahel, 2001; FBG, 2004; Torres *et al.*, 2005; Roesch-Dielten *et al.*, 2008; Santos *et al.*, 2008). Alguns estudos relatam que de 10% a 30% desses pacientes tornam-se sintomáticos em seguimento de dois a 15 anos e que em 3% ocorrem complicações biliares (Schwesinger e Diehl, 1996; Santos *et al.*, 2008).

A colelitíase atinge, predominantemente, mulheres multíparas e obesas, duplicando sua incidência com o uso de anticoncepcional e estrógeno na fase pós-menopausa (Coelho *et al.*, 1999). Sua ocorrência aumenta com a idade (Nakaie *et al.*, 1982; Coelho *et al.*, 1999; Mantovani *et al.*, 2001; Torres *et al.*, 2005; Roesch-Dielten *et al.*, 2008) e paridade (Barbara *et al.*, 1987).

Um dos seus fatores de risco é a DM tipo2 e está relacionada a anormalidades metabólicas associadas a sobrepeso, obesidade, resistência à insulina (Misciagna *et al.*, 1999), dislipidemia e hábitos dietéticos (Torres *et al.*, 2005).

A obesidade, o sobrepeso e a perda rápida de peso aumentam o risco de colelitíase (Torgerson *et al.*, 2003), dobrando sua incidência em pacientes com peso 20% acima do ideal (Torres *et al.*, 2005).

O tratamento para a colelitíase é a remoção cirúrgica da vesícula biliar, que, a partir do final do século XX, passou também a ser realizada por

videolaparoscopia, que é o acesso considerado padrão na atualidade (Szego, 1994).

A realização de biópsia hepática permite o diagnóstico e o acompanhamento da história natural das doenças hepáticas, permitindo terapêutica adequada e precoce (Hernández *et al.*, 2002).

Em estudo recente de pacientes submetidos à colecistectomia, a biópsia hepática revelou 57,74% de doença hepática gordurosa não alcoólica associada à colelitíase (Roesch-Dietlen *et al.*, 2008).

Existe controvérsia sobre o valor e a necessidade de biópsia hepática em indivíduos com suspeita de DHGNA (Gaidos *et al.*, 2008).

Em face do aumento da prevalência da DHGNA e à sobreposição dos fatores de risco com a colelitíase (Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003b; Adams e Angulo; 2005; Roesch-Dietlen *et al.*, 2008), torna-se importante a avaliação da frequência da DHGNA e em destaque da EHNA e da detecção dos fatores preditivos para a indicação da realização da biópsia hepática nesta população.

2 OBJETIVOS

O presente estudo tem por objetivo:

a) Definir a frequência da doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes com colelitíase a serem submetidos à colecistectomia laparoscópica.

b) Avaliar as alterações histopatológicas da doença hepática gordurosa não alcoólica nos pacientes com colelitíase. Analisar além dos critérios histopatológicos que definem o diagnóstico, outras variáveis eventualmente relevantes.

c) Relacionar aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem com o diagnóstico histopatológico da esteatose e da esteato-hepatite em portadores de colelitíase.

d) Estimar a acurácia dos exames de imagem (ultrassonografia abdominal e tomografia computadorizada do abdômen) no diagnóstico da doença hepática gordurosa não alcoólica.

e) Analisar variáveis preditivas da doença hepática gordurosa não alcoólica na indicação da biópsia hepática em pacientes com colelitíase a serem submetidos à colecistectomia laparoscópica.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

As alterações gordurosas hepáticas não associadas ao uso do álcool foram descritas, inicialmente, nas décadas de 1960 e 1970 em pacientes obesos submetidos a *bypass* intestinal para tratamento de obesidade (Zelman, 1952; Payne *et al.*, 1963; Peters *et al.*, 1975) ou, ainda, após rápida perda de peso em indivíduos obesos (Adler e Schaffner, 1979). Esta entidade foi desconsiderada quanto à sua importância clínica por vários anos, apesar de descrição de falência hepática secundária às cirurgias de *bypass* intestinal (McGill *et al.*, 1972).

Em 1980, Ludwig *et al.* relataram em 20 pacientes, sem evidência de uso de álcool, com seguimento de 10 anos, alterações morfológicas hepáticas sugestivas de doença alcoólica, com a presença de esteatose e infiltrado inflamatório lobular, e que denominaram de esteato-hepatite não alcoólica. Os indivíduos desta série, em sua maioria, eram obesos (90%), do sexo feminino (60%) e apresentavam doenças associadas, como a colelitíase (35%), DM tipo2 (25%) e dislipidemia (25%).

A DHGNA abrange um amplo espectro de lesões hepáticas que variam da esteatose, esteato-hepatite, fibrose e cirrose (Bellentani *et al.*, 2004).

Enquanto a esteatose apresenta um curso clínico benigno, a EHNA pode evoluir para fibrose, cirrose e até carcinoma hepatocelular (Neuschwander-Tetri e Cadwell, 2003a).

Muitos pesquisadores têm se empenhado em definir a prevalência da DHGNA em diferentes grupos de pacientes; porém, a diversidade de metodologia e de critérios diagnósticos empregados tem dificultado a avaliação dos resultados (Bellentani *et al.*, 2004).

Do ponto de vista epidemiológico, a real incidência e prevalência da DHGNA ainda não são conhecidas. Os estudos publicados geralmente avaliam subgrupos de pacientes, como os indivíduos obesos, diabéticos ou portadores de síndrome metabólica (Tarantino *et al.*, 2009; Bellentani *et al.*, 2004; Roesch-Dietlen *et al.*, 2006), o que representa possíveis vieses de seleção e resultado.

Nos estudos populacionais, que têm usado primariamente a imagenologia (Nomura *et al.*, 1988) ou as alterações de enzimas hepáticas (Ruhl e Everhart, 2003), é realizado o diagnóstico da esteatose hepática, mas sem possibilidade de identificar a presença da EHNA. A biópsia hepática (BH) é mandatória para a confirmação deste último diagnóstico (Joy *et al.*, 2003; Gaidos *et al.*, 2008).

Um estudo ambulatorial na população geral, em indivíduos não obesos, nos quais foram realizados exames de imagem (US ou TC) para o diagnóstico da DHGNA, constatou que a prevalência foi semelhante, variando de 10% na Arábia Saudita, 9% a 14% no Japão e 16% a 20% no norte da Itália (Araújo *et al.*, 1998; Bellentani *et al.*, 2004). Entretanto, estes estudos não foram capazes de distinguir esteatose de EHNA.

No Brasil, a prevalência de 19,2% de esteatose hepática ao US foi observada em estudo retrospectivo analisando 9 436 indivíduos durante um ano. Nele, a colelitíase esteve presente em 39% dos casos (Parise *et al.*, 2003).

A DHGNA é a causa mais comum das doenças hepáticas crônicas em países industrializados com a prevalência de 20% a 30% na população adulta (Tiniakos, 2010). Estudo em necropsias de indivíduos com acidentes automobilísticos conduzido por Hilden *et al.* (1977) demonstrou prevalência de DHGNA e EHNA em 24% e 2,4%, respectivamente. Estudo semelhante foi realizado por Ground (1982) em necropsias de tripulantes em acidentes aéreos, com prevalência de 16% de DHGNA e 2,1% de EHNA.

A EHNA tem sido reportada em todo o mundo, embora com prevalência variável. Nos Estados Unidos e Canadá, este é um diagnóstico encontrado em 7% a 11% das biópsias hepáticas (Ludwig *et al.*, 1980; Byron e Minuk, 1996), enquanto que no Japão foi encontrada em 1,2% dos pacientes submetidos à biópsia hepática (Nonomura *et al.*, 1992).

Apesar da ampla variabilidade dos diversos estudos, vários fatores de risco estão relacionados à esteatose e à EHNA, sendo os mais importantes a associação com obesidade, DM tipo 2 e dislipidemia (Angulo *et al.*, 1999).

A DHGNA é altamente prevalente entre os indivíduos com sobrepeso, ou seja, aqueles com índice de massa corpórea (IMC) entre 25 e 30 kg/m², e nos obesos $\geq$ 30 kg/m² (Wanless e Lentz, 1990). Na população de grandes obesos IMC $\geq$ 40 kg/m², a prevalência pode alcançar mais de 90% dos pacientes submetidos à biópsia hepática (Marceau *et al.*, 1999; Dixon *et al.* 2001).

A relação da alta prevalência da EHNA com o aumento de peso também já está bem estabelecida (Araújo *et al.*, 1998; Bellentani *et al.*, 2000, Oliveira *et al.*, 2007).

A distribuição da gordura corporal do tipo visceral ou central tem sido considerada por alguns autores como um fator significativo para o desenvolvimento da esteatose hepática (Park *et al.*, 2007). A medida da cintura e a relação cintura-quadril desempenham importante papel na avaliação da gordura visceral (Sobhonslidsuk *et al.*, 2007).

A prevalência da DHGNA nos pacientes com DM tipo 2 foi de 25% (Foster *et al.*, 1980). Estima-se que a prevalência de alterações glicêmicas naqueles com EHNA varia de 20% a 75% (Powell *et al.*, 1990). Esta associação está especialmente evidenciada nos grandes obesos (IMC > 40).

A dislipidemia é frequentemente encontrada nos pacientes com DHGNA (Angulo, 2002). Em publicações recentes, a hipercolesterolemia, a hipertrigliceridemia ou ambas estiveram presentes em 20% a 80% dos pacientes com EHNA (Marchesini *et al.*, 1999; Cortez-Pinto *et al.*, 1999).

Na maioria dos pacientes com DHGNA, estas condições metabólicas superpõem-se, dando origem à chamada síndrome metabólica (SM) evidenciando um denominador comum entre elas, que é a resistência insulínica (Sanyal *et al.*, 2001; Marchesini *et al.*, 2001a). A DHGNA é considerada uma manifestação hepática da SM (Marchesini, 2003; Tiniakos, 2010) e pode ser considerada secundária a outras causas, como: nutricionais, metabólicas, genéticas, ingestão de drogas, toxinas, e infecções virais entre outras (Falck-Ytter *et al.*, 2001).

3.1.1 Patogênese da doença hepática não alcoólica

A patogênese da DHGNA ainda não está totalmente elucidada. É reconhecido que a maioria dos seus casos está associada à resistência insulínica (RI), ou seja, ela representa uma manifestação hepática da resistência aos efeitos fisiológicos da insulina (Contos e Sanyal, 2002).

A insulina tem um efeito significativo no metabolismo dos carboidratos e lipídios, e pode mediar o desenvolvimento da esteatose hepática e da esteato-hepatite. O desenvolvimento da DHGNA está intrinsecamente relacionado à reduzida sensibilidade tecidual à insulina, cujos elevados níveis promovem efeitos diversos no adipócito e no hepatócito. No adipócito, ela leva à lipólise, resultando em aumento de ácidos graxos livres (AGL) transportados ao fígado. Já no hepatócito, estimula a síntese e inibe a oxidação dos AGLs.

Ainda secundária à hiperinsulinemia, ocorre aumento na degradação de apolipoproteína B, levando à redução da excreção hepática de triglicérides, sob a forma de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-Colesterol). Dessa forma, grandes quantidades de triglicérides são estocadas no fígado (Contos e Sanyal, 2002).

De acordo com a teoria proposta por Day e James (1998), na EHNA são considerados dois estímulos para o acúmulo de lipídios nos hepatócitos. No primeiro, tem-se a resistência insulínica, conforme descrito anteriormente e no segundo, a liberação de citocinas, adipocinas e estresse oxidativo. Para o desenvolvimento de EHNA, contribuem, ainda, fatores genéticos e ambientais. Vários mediadores estão envolvidos na patogênese do primeiro e segundo estímulos, tendo a RI no papel principal.

Novos conceitos na patogênese da DHGNA reconhecem que a compartimentalização de lipídios nos hepatócitos e o tipo de “qualidade” de lipídios acumulados, em oposição à “quantidade”, são fatores significativos no desenvolvimento da progressão da doença (Feldstein, 2007). Na segunda etapa, múltiplos estímulos contribuem para a EHNA.

O acúmulo de AGL leva à ativação de caspases, aumento da permeabilidade mitocondrial e produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), induzindo a apoptose dos hepatócitos (Feldstein *et al.*, 2003; Feldstein, 2007). As citocinas têm ação mediadora na lesão hepática através da inflamação e fibrose. A leptina promove a ativação de células estreladas e a síntese de colágeno, contribuindo para a fibrogênese. Outras citocinas, como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), aumentam a resistência insulínica e promovem a inflamação (Younossi, 2007).

O estado pró-inflamatório e consequente estresse oxidativo contribuem para a peroxidação lipídica na membrana do hepatócito, com ativação de células estreladas e morte celular. O hiperinsulinismo, o aumento da concentração hepática de ácidos graxos e o consequente estresse oxidativo contribuem para o aumento de peroxidases lipídicas, que desempenham papel expressivo na regulação dos sistemas de oxidação hepática e do balanço energético celular. A peroxidação lipídica juntamente com a ação da leptina contribuem na EHNA para a progressão da fibrose e consequente cirrose (Mulhall *et al.*, 2002).

Além da leptina, níveis diminuídos de adiponectina, adipocina anti-inflamatória que atua inibindo o TNF- α podem colaborar para a resistência insulínica e para o desenvolvimento da DHGNA (López-Bermejo *et al.*, 2004).

3.1.2 Diagnóstico da doença hepática gordurosa não alcoólica

3.1.2.1 Avaliação clínico-laboratorial da DHGNA

O diagnóstico da DHGNA é geralmente baseado nos achados clínicos, bioquímicos de imagem e histolopatológicos (Adams *et al.*, 2005).

Os pacientes, em sua maioria (77%) não apresentam sintomatologia (Lee, 1989; Matteoni *et al.*, 1999; Contos e Sanyal, 2002). Esta é uma condição geralmente diagnosticada acidentalmente ao encontrar alteração das enzimas hepáticas durante a investigação de outras doenças, como DM tipo 2, dislipidemia ou obesidade. Uma outra forma frequente de diagnóstico é por intermédio da detecção da esteatose pelo US, quando solicitado por suspeita de diferentes doenças abdominais, como a colelitíase (Sanyal, 2002).

Quando os sintomas se manifestam, eles são, em geral, inespecíficos, como: fadiga, mal-estar e dor vaga inespecífica no quadrante superior direito (Zeng *et al.*, 2008).

Sintomas como: ascite, anasarca, varizes esofagianas e encefalopatia hepática aparecem apenas na fase avançada da doença, na presença de cirrose descompensada (Contos e Sanyal, 2002).

As enzimas hepáticas, como a alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST), têm sido usadas como teste de rastreamento populacional para o diagnóstico preditivo de DHGNA (Clark *et al.*, 2003; Ruhl e Everhart, 2003).

Contudo, a sensibilidade, especificidade e o valor preditivo destes exames são questionáveis, pois pacientes com estágio avançado de esteato-hepatite ou mesmo cirrose podem apresentar dosagem sérica da ALT e/ou AST normais (Mofrad *et al.*, 2003).

Todavia, a alteração laboratorial mais sugestiva é o aumento de duas a quatro vezes das aminotransferases hepáticas: ALT e AST (Bacon *et al.*, 1994; Teli *et al.*, 1995), sendo o valor de ALT normalmente mais alto que o de AST (Bacon *et al.*, 1994; Contos e Sanyal, 2002).

A relação AST/ALT é, geralmente menor que um na DHGNA, o que ajuda a distingui-la da doença hepática alcoólica (Diehl *et al.*, 1988; Matteoni *et al.*, 1999). A relação AST/ALT, maior do que um, sugere estágio avançado da DHGNA (Matteoni *et al.*, 1999; Angulo *et al.*, 1999).

Deve-se ressaltar que indivíduos com valores normais de ALT podem ter fibrose avançada na histopatologia da DHGNA (Mofrad *et al.*, 2003).

No estudo de Sorrentino *et al.* (2004), foram confirmados 80 casos com síndrome metabólica e enzimas hepáticas normais, 72,5% apresentavam quadro histopatológico compatível com EHNA, sendo que, entre estes, oito eram portadores de cirrose.

A elevação da gama-glutamil transferase (GGT) e da fosfatase alcalina (FA) pode ser encontrada nos pacientes com DHGNA; todavia, a sua associação com a intensidade da doença não foi estabelecida (Diehl *et al.*, 1988). Os exames como a bilirrubina, albumina e o tempo de protrombina são, via de regra, normais, a não ser em fases avançadas, como na cirrose (Contos e Sanyal, 2002; Adams e Talwalkar, 2006).

Vários estudos têm sido realizados na tentativa de construir escore clínico para o diagnóstico não invasivo de DHGNA, mas nenhum atingiu este objetivo (Sanyal, 2002; Tiniakos, 2010).

3.1.2.2 Avaliação dos exames de imagem na DHGNA

Diferentes modalidades de imagem são largamente usadas na identificação da DHGNA, mas a acurácia em estabelecer o diagnóstico e acompanhar o resultado após tratamento ainda não está bem estabelecida (Saadeh *et al.*, 2002; Limanond *et al.*, 2004; Schwenger *et al.*, 2009).

A esteatose hepática pode ser diagnosticada por exames de imagem, como: US, TC e ressonância magnética (RM). No entanto, estas técnicas têm sensibilidade e especificidade variáveis (Saadeh *et al.*, 2002).

Vários estudos procuram identificar métodos não invasivos para avaliação quantitativa da esteatose em doadores de fígado. Devido o maior risco de disfunção primária após o transplante, procura-se excluir os fígados com mais de 30% de esteatose hepática (Park *et al.*, 2006).

Na série americana de 126 adultos jovens, avaliados como doadores de fígado para transplante, 20% foram excluídos em virtude da presença de esteatose biópsia hepática (Marcos *et al.*, 2000).

A ultrassonografia tem sido utilizada como rastreador inicial da DHGNA por ser um método não invasivo, de baixo custo e fácil acesso (Joy *et al.*, 2003) apesar da desvantagem de ser operador-dependente (Joy *et al.*, 2003; Schwenger *et al.*, 2009; Tobari *et al.*, 2009).

São três os achados ultrassonográficos da DHGNA (Joy *et al.*, 2003), os quais são descritos a seguir:

- Modificação da ecotextura (fígado brilhante), prontamente reconhecida pela hiperecogenicidade hepática em relação aos padrões renal e esplênico.

- Perda de detalhes da arquitetura parenquimatosa, com borramento da parede vascular (veia porta).
- Profunda atenuação do feixe sonoro que passa pelo fígado, causando sombra acústica posterior e perda da definição do diafragma.

Vários autores têm tentado quantificar a esteatose pelo exame ultrassonográfico (Taylor *et al.*, 1986; Graif *et al.*, 2000).

Segundo Saadeh *et al.* (2002) o US pode avaliar quantitativamente e classificar a esteatose hepática em:

- a) Leve: Quando há um aumento difuso da ecogenicidade hepática com visualização normal do diafragma e vasos intra-hepáticos.
- b) Moderada: Quando da presença de borramento na visualização dos vasos intra- hepáticos e do diafragma.
- c) Acentuada: Quando não se visualizam vasos intra-hepáticos, diafragma e lobo posterior direito do fígado.

O ultrassom na DHGNA tem fator preditivo positivo de 96% e negativo de 19% (Joy *et al.*, 2003).

A presença e quantidade de gordura no fígado podem também ser determinadas por TC e RM (Ricci *et al.*, 1997; Jacobs *et al.*, 1998).

A atenuação do fígado encontrada na TC de fígados normais é de 50 a 75 unidades Hounsfield, mas, quando há esteatose, este valor diminui, podendo atingir 16 unidades Hounsfield (Joy *et al.*, 2003).

Em estudo prospectivo, foram definidos os índices tomográficos de atenuações hepática e esplênica no diagnóstico da esteatose hepática

moderada ou acentuada (acima de 30% de gordura). Os índices usados foram: atenuação hepática sobre a esplênica (TC h/e) e atenuação esplênica menos a hepática (TC e/h). Os valores encontrados foram:

- TC (h/e): Atenuação hepática sobre a esplênica menor que 0,8.
- TC (e-h): Atenuação esplênica menos a hepática maior que 9.

Estes índices mostraram 100% de especificidade e 82% de sensibilidade (Park *et al.*, 2006). A sensibilidade da TC utilizando o índice de atenuação hepática/esplênica com nível de corte de 0,9 foi de 46,6% e do US, de 79,7% (Tobari *et al.*, 2009).

Em relação à RM, a esteatose manifesta-se como um sinal de alta intensidade na fase T1, podendo ser usada na quantificação na presença de gordura hepática à histopatologia (Levenson *et al.*, 1991; Thomsen *et al.*, 1994). A RM tem assegurado alta acurácia no diagnóstico da DHGNA (Fishbein e Stevens, 2001); todavia, a sua disponibilidade e custo limitam o seu uso na rotina clínica.

Segundo Saadeh *et al.* (2002) o US e a TC apresentam respectivamente, sensibilidade de 100% e 93% na presença de esteatose moderada ou severa e valor preditivo positivo de 62% e 76%, respectivamente.

Os exames de US e TC revelam boa reprodutibilidade interobservador apenas na esteatose acentuada (Saadeh *et al.*, 2002).

Novos exames tanto de imagem (elastografia hepática) como de técnicas de US e TC com contraste, estão surgindo com o propósito de fornecer informações detalhadas sobre o tecido hepático ou mesmo substituir a biópsia hepática (Tobari *et al.*, 2009).

Mas nenhum exame de imagem pode identificar os tipos de esteatose (macrovesicular e/ou microvesicular) nem diferenciar esteatose de EHNA, informações estas oferecidas apenas pelo exame histopatológico (Schwenzer *et al.*, 2009; Tobari *et al.*, 2009).

3.1.2.3 Avaliação do exame histopatológico da DHGNA

A DHGNA é uma das poucas doenças hepáticas que necessita correlação clínico-patológica para o seu diagnóstico (Brunt, 2001). Não existe um dado histopatológico patognomônico que possa distinguir as características da DHGNA dos achados da doença hepática alcoólica (DHA).

A histopatologia hepática na DHGNA tem papel primordial para estabelecer não apenas a presença, mas também o tipo e a intensidade do processo inflamatório e da fibrose, achados que, associados à esteatose, são necessários para a definição da EHNA (Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003b).

O exame histopatológico é o padrão-ouro para o diagnóstico da EHNA oferecendo ainda informações relevantes para o estadiamento da doença, fundamental para avaliar o seu prognóstico (Saadeh *et al.*, 2002).

Para avaliar e interpretar corretamente os padrões histopatológicos desta doença, é recomendado que o fragmento de biópsia seja adequadamente processado (Ludwig *et al.*, 1997). O fragmento ideal deve ter 2,5 cm ou mais de comprimento, 1 mm ou 2 mm de espessura e 10 ou mais espaços-porta (Gayotto *et al.*, 2000; Kleiner, 2005).

A coloração de hematoxilina-eosina (HE) é, usualmente, utilizada para avaliar as anormalidades dos hepatócitos e os achados necroinflamatórios,

além da distorção arquitetural. Colorações específicas podem caracterizar melhor diferentes componentes histopatológicos da esteato-hepatite (Brunt, 2001).

Existe uma associação de achados histopatológicos utilizados no diagnóstico de EHNA, embora nenhum deles seja efetivamente indispensável. A própria esteatose hepática pode diminuir ao longo da história natural da doença, desaparecendo na fase cirrótica (Powell *et al.*, 1990; Brunt, 2001).

Ao longo do tempo, vêm sendo utilizadas várias definições das características histopatológicas necessárias ao diagnóstico de EHNA. As principais propostas visam o estadiamento e a graduação histopatológica da EHNA (Brunt, 2004; Kleiner *et al.*, 2005). A não concordância dos patologistas acerca dos critérios para definir EHNA tem propiciado acentuada variabilidade na definição de prevalência de EHNA em diferentes populações (Loguercio *et al.*, 2001, Roesch-Dietlen *et al.*, 2008; Gaidos *et al.*, 2008). Ao estudarem grandes obesos (Oliveira *et al.*, 2007) usando três critérios histopatológicos diferentes para definir EHNA, estes autores encontraram prevalência da doença entre 25,3% e 55,5%.

Originalmente, a descrição da esteato-hepatite incluía, além da esteatose, infiltrado inflamatório lobular com polimorfonucleares, fibrose perissinusoidal em Zona 3 de Rappaport, balonização hepatocelular e a presença de corpúsculo hialino de Mallory (HM) (Ludwig *et al.*, 1980).

As lesões histopatológicas necessariamente presentes para o diagnóstico de EHNA são: esteatose predominantemente macrovesicular,

balonização hepatocitária e focos de infiltrado inflamatório misto com monócitos e polimorfonucleares neutrófilos nas áreas perivenulares do parênquima hepático (Zona 3 acinar) (Brunt, 2001 e 2004).

Assim como em outras formas de doença hepática crônica, a fibrose não é necessária para o diagnóstico da EHNA (Tiniakos, 2010). Mas quando presente, sua localização e, particularmente, a presença de septos fibrosos unindo estruturas vasculares constituem excelente marcador prognóstico (Matteoni *et al.*, 1999; Ratziu *et al.*, 2000, Chalasani *et al.*, 2008, Adams e Angulo, 2005).

O padrão de fibroses perivenular e perissinusoidal da EHNA pode não aparecer em estágios iniciais ou serem necessárias colorações especiais para a sua detecção (Brunt, 2004). A fibrose comumente inicia-se na Zona 3, contudo, com a progressão, podem ser formados septos (centro-porta, porta-porta) e, posteriormente, definidos nódulos e subsequente cirrose. A fibrose perissinusoidal pode não ser observada nesta fase de cirrotização (Brunt *et al.*, 1999).

Em 1999, Brunt *et al.* propuseram um método semiquantitativo para graduar a atividade inflamatória e estadiar a fibrose na EHNA. Nesta classificação inicial, a presença e intensidade do infiltrado inflamatório portal são valorizadas na graduação da EHNA. Para estes autores, no estadiamento da doença, a fibrose portal desempenha papel relevante, fato não universalmente aceito por outros patologistas (Matteoni *et al.*, 1999; Yeh e Brunt, 2007, Kleiner *et al.*, 2005).

Em 2001, Brunt reuniu os achados histopatológicos encontrados na EHNA em três grupos, como pode ser observado a seguir:

a) Componentes necessários

- Esteatose macrovesicular maior que a microvesicular em Zona 3.
- Infiltrado inflamatório misto, geralmente leve (polimorfonuclear e células mononucleares).
- Balonização de hepatócitos em Zona 3.

b) Frequentemente presente, mas não necessário para o diagnóstico:

- Fibrose perissinusoidal (Zona 3).
- Vacuolização nuclear (Zona 1).
- Lipogranulomas (é comum em pequenas quantidades).
- Corpúsculos acidófilos.

c) Pode estar presente, mas não é necessário para o diagnóstico:

- Corpúsculo hialino de Mallory (em hepatócitos balonizados).
- Leve siderose (em hepatócitos e/ou células sinusoidais).
- Megamitocôndria.

O Subcomitê de Patologia de Pesquisa Clínica em esteato-hepatite validou um escore para avaliar a atividade da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAS) para ser utilizado em estudos de pesquisa. O escore é composto de várias características histopatológicas, sendo que quatro foram avaliadas semiquantitativamente, como descritas a seguir:

a) Esteatose hepática: Graduada quanto à sua intensidade em:

- Grau 0: presente em até 5% dos hepatócitos.
- Grau 1: se comprometer > 5% a 33% dos hepatócitos.

- Grau 2: se presente em > 33% a 66% dos hepatócitos.
- Grau 3: se presente em > 66% dos hepatócitos.

b) Balonização hepatocelular: A intensidade da balonização foi graduada em:

- 0: ausente.
- 1: presença escassa.
- 2: presença abundante.

c) Infiltrado acinar: O tipo celular predominante foi anotado, se polimorfonuclear, mononuclear ou misto e sua intensidade foi assim classificada:

- 0: (ausente).
- Estágio 1: presença de menos que dois focos em um aumento de 200 vezes.
- Estágio 2: presença de dois a quatro focos em um aumento de 200 vezes.
- Estágio 3: mais que quatro focos em um aumento de 200 vezes.

d) Fibrose: Foi estadiada em quatro níveis:

- 0: ausente.
- 1: perissinusoidal/perportal 1A - perissinusoidal intensidade leve na Zona 3, 1B - perissinusoidal intensidade moderada na Zona 3 e 1C - fibroses portal e periportal.
- 2: Fibroses perissinusoidal portal e periportal.
- 3: pontes de fibrose.
- 4: cirrose.

O escore de avaliação da atividade da DHGNA foi criado pela soma não ponderada das seguintes características: esteatose hepática, infiltrado acinar e balonização:

- Esteato-hepatite: ≥ 5 .
- Limítrofe: entre 3 e 4.
- Ausência de Esteato-hepatite: < 3 .

Esta classificação tem por finalidade confirmar ou afastar o diagnóstico de EHNA, não podendo ser utilizado como indicador de gravidade da lesão histopatológica (Merat *et al.*, 2010).

3.1.3 História natural da doença hepática gordurosa não alcoólica

A evolução histopatológica da DHGNA ainda não está totalmente esclarecida, embora, acredita-se, haja uma progressão, passando por vários padrões desde a esteatose pura, esteato-hepatite com inflamação e sem fibrose até esteato-hepatite com fibrose, que pode culminar na cirrose e evoluir, em alguns casos para carcinoma hepatocelular (Diehl *et al.*, 1988; Caldwell *et al.*, 1999).

Alguns autores relatam que 20% dos pacientes com EHNA progridem para cirrose, taxa semelhante àquela relatada para hepatite C (Merat *et al.*, 2010).

Matteoni *et al.* (1999) realizaram um estudo relacionando a história natural da DHGNA com os diferentes estágios histopatológicos, observando que a cirrose se desenvolve predominantemente nos tipos III (esteatose e balonização) e IV (gordura, fibrose e corpúsculos de Mallory) comparada aos tipos I (esteatose isolada) e II (esteatose e inflamação).

Angulo *et al.* (1999) identificaram fatores de risco para fibrose em pacientes com DHGNA com mais de 45 anos, quando a relação AST/ALT é maior que um e na presença de obesidade ou diabetes.

Ratziu *et al.* (2000), ao estudarem indivíduos com sobrepeso encontraram alterações nas enzimas hepáticas e propuseram um escore com base em quatro variáveis independentes identificadas mediante análise multivariada denominada Body mass index, Age, Alt e Triglicerids (BAAT) São elas:

IMC: < 28 = 0

≥ 28 = 1

Idade: < 50 = 0

≥ 50 = 1

ALT: <2x Normal = 0

≥ 2x Normal = 1

Triglicerídeos: < 1,7 mmol/L = 0

≥ 1,7 mmol/L =1

Nesta série, o escore de 0 e 1, registrou fator preditivo negativo de 100% para fibrose e cirrose, podendo evitar a realização de biópsias desnecessárias nos pacientes com alterações de enzimas hepáticas com suspeita de EHNA.

3.2 Colelitíase

Esta é uma doença adquirida que consiste na formação de cálculos no interior da vesícula em decorrência da alteração metabólica dos componentes da bile, sobretudo do colesterol e dos sais biliares (Roesch-Dietlen *et al.*, 2008)

A colelitíase continua sendo um problema de saúde pública com implicações sociais e econômicas que afetam o sistema nacional de atenção médica. Nos Estados Unidos, seus gastos anuais giram entorno de 6 bilhões de dólares (Sanyal, 2002). Sua distribuição é universal variando segundo fatores raciais, hereditários e estilo de vida (Torres *et al.*, 2005).

3.2.1 Frequência da colelitíase

A sua frequência varia de acordo com a população estudada, tanto retrospectivamente, por meio de necropsias e de taxas de colecistectomia, quanto prospectivamente via US abdominal (Torres *et al.*, 2005, Lopes, 2009).

Entre os métodos de avaliação, o estudo clínico é de uso limitado para a determinação da frequência da colelitíase, pois dois terços dos pacientes são assintomáticos. Os diagnósticos por imagem são onerosos para serem empregados em estudos populacionais, sendo, então, o material de necropsia o mais utilizado. Estes, em especial, quando empregados em amostra de pacientes hospitalizados e avaliados pelo serviço de verificação de óbitos, são um método preciso e com resultados fidedignos (Mantovani *et al.*, 2001). Estima-se que de 7% a 10% da população mundial é portadora de colelitíase (Roesch-Dietlen, *et al.*, 2008). A sua frequência é mais baixa nos

países africanos quando comparado aos Estados Unidos e Europa (Coelho *et al.*, 1999). Nos Estados Unidos, a frequência é estimada em 10% a 15%, sendo diagnosticado um milhão de casos novos por ano, o que resulta em 600 mil intervenções cirúrgicas anuais (Coelho *et al.*, 1999). Na Argentina a frequência global é de 20,5%, sendo 23,8% em mulheres e 15,5% em homens e está relacionada em ambos os sexos com a idade e o IMC (Brasca *et al.*, 2000).

Ao norte da Itália, na cidade de Sirmione, foi realizado estudo populacional com ultrassonografia abdominal em 4.720 pessoas, e a frequência de coledolitíase foi de 6,7% em homens e de 14,6% em mulheres (Barbara *et al.*, 1987).

No Brasil, levantamento realizado por meio de ultrassonografia, a frequência atingiu 14,8% em idade superior a 20 anos (Coelho *et al.*, 1999). Mantovani *et al.* (2001), em Campinas, estudando 2.355 necropsias, encontraram frequência de 10,3%. No Município de São Paulo, estudo em necropsias considerando casos com idade acima de 20 anos, a frequência chegou a 14,7% e 26,4% nos sexos masculino e feminino, respectivamente (Nakaie *et al.*, 1982).

3.2.2 História natural da colelitíase

Na história natural da colelitíase, de 40% a 60% dos pacientes são assintomáticos (Nakaie *et al.*, 1982; Coelho *et al.*, 1999; Fahel, 2001; FBG, 2004; Torres, *et al.*, 2005; Roesch-Dietlen *et al.*, 2008; Santos *et al.*, 2008). Este dado é caracterizado pelo fato de eles não estarem associados à história de cólica biliar ou de suas complicações, independentemente da presença ou ausência de sintomas inespecíficos, como: dispepsias, intolerância a alimentos gordurosos e náuseas (FBG, 2004).

A evolução clínica dos portadores de colelitíase assintomáticos têm sido motivo de vários estudos, em linhas gerais demonstrando que os sintomas aparecem em 10% a 30% dos pacientes durante um seguimento de dois a 15 anos (Schwesinger e Diehl, 1996; Santos *et al.*, 2008) e que 3% desenvolvem complicações biliares após 10 anos de seguimento (Schwesinger e Diehl, 1996; Santos *et al.*, 2008).

Dentre as complicações a colecistite aguda ocorre em, aproximadamente, 20% dos casos e cerca de 10% apresentam outras complicações, como: icterícia, colangite e pancreatite (FBG, 2004; Lopes, 2009).

3.2.3 Fisiopatologia da colelitíase

A produção de cálculos, na vesícula biliar, deve-se à alteração da regulação da secreção dos principais componentes orgânicos da bile com uma hipersecreção absoluta do colesterol biliar e hipersecreção relativa dos ácidos biliares, rompendo a proporção e equilíbrio do colesterol/sais biliares e lecitina, tornando a bile litogênica (Roesch-Dietlen *et al.*, 2008).

O aumento na concentração do colesterol nas vesículas no citoplasma formam partículas multilaminares, dando lugar à formação de cristais que se agrupam em forma sólida (Roesch-Dietlen *et al.*, 2008).

Existem estudos que estabelecem relação direta entre a produção elevada do colesterol pelo fígado associado à síndrome metabólica e à resistência insulínica. Fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida propiciam elevação do colesterol e síndrome metabólica. A resistência insulínica, por outro lado, é reconhecida como um componente principal na litogênese vesicular, a qual é, hoje, considerada como uma manifestação da síndrome metabólica (Santos *et al.*, 2008; Roesch-Dietlen *et al.*, 2008, Lopes, 2009).

Não se pode ignorar o papel da mucosa vesicular na formação dos cálculos. As modificações do pH biliar por alteração da mucosa promovem acidificação da bile, condicionando a precipitação de cálcio (Santos *et al.*, 2008; Roesch-Dietlen *et al.*, 2008. Lopes, 2009).

A motilidade vesicular é um fator relevante na gênese da calculose, pois a estase biliar desencadeia acúmulo de mucina. Esta interfere no mecanismo de esvaziamento da bile, aumentando os produtos não

conjugados da bilirrubina, os quais, sendo pouco solúveis, podem precipitar na presença de cálcio (Santos *et al.*, 2008; Roesch-Dietlen *et al.*, 2008, Lopes, 2009).

Os cálculos biliares são divididos em dois grandes grupos, de acordo com o seu aspecto macroscópico e de sua composição química: cálculos de colesterol (puro e misto) e pigmentares (pretos e marrons). Os de colesterol são mais frequentes, perfazendo 90% dos cálculos vesiculares (Lopes, 2009). Os mistos são amarelo-pálido e podem ser únicos ou múltiplos, medindo geralmente entre 0,5 e 2,5 cm. Os pigmentares são numerosos e compostos de pigmentos biliares, bilirrubinato de cálcio e contêm na sua composição menos que 25% de colesterol. Os pretos estão associados às condições hemolíticas e não à bile infectada. Os marrons são de textura porosa, tipicamente encontrados no interior dos ductos biliares, resultado de infecção bacteriana anaeróbica sobre agregado na bile. Em um número considerável de pacientes deste grupo confirmou-se estenose de vias biliares, colangite esclerosante ou doença de Caroli (Lopes, 2009).

3.2.4 Fatores de risco na colelitíase

Nesta década, a literatura relacionada à colelitíase direciona-se ao estudo de seus fatores de risco, por estar associada a outras doenças metabólicas de alta incidência e morbidade (Misciagna *et al.*, 1999; Ruhl e Everhart, 2000).

A colelitíase afeta, predominantemente, as mulheres multiparas e obesas, duplicando sua incidência com o uso de anticoncepcional e estrógeno na fase pós-menopausa (Coelho *et al.*, 1999). A sua incidência aumenta com a idade (Nakaie *et al.*, 1982; Coelho *et al.*, 1999; Mantovani *et al.*, 2001; Torres *et al.*, 2005; Roesch-Dietlen *et al.*, 2008) e paridade (Barbara *et al.*, 1987).

Um dos fatores de risco da colelitíase é o *diabetes mellitus* tipo 2 e está relacionada a anormalidades metabólicas (Misciagna *et al.*, 1999; Ko e Lee, 2005; Torres *et al.*, 2005).

A obesidade, o sobrepeso e a perda rápida de peso aumentam o risco da colelitíase (Torgerson *et al.* 2003), dobrando sua incidência em pacientes com peso 20% acima do ideal (Torres *et al.*, 2005).

A colelitíase está relacionada com o aumento da obesidade central abdominal no sexo feminino, não sendo observada tal ocorrência nos homens (Torgerson *et al.*, 2003).

A hiperinsulinemia pode desempenhar um papel de suma importância na etiologia da colelitíase, mesmo em indivíduos sem diabetes, devido ao aumento da saturação do colesterol na bile e à diminuição da motilidade vesicular (Misciagna *et al.*, 1999; Ruhl e Everhart, 2000). Em diabéticos, a

hiperinsulinemia não desempenha a mesma ação (Ruhl e Everhart, 2000). Tanto ela como a DM tipo 2 são fatores de risco independentes em mulheres (Ruhl e Everhart, 2000).

A dieta rica em carboidrato poderia atuar como fator patogênico da colelitíase através do aumento da secreção da insulina, seguida por alterações lipídicas, como hipertrigliceridemia e diminuição de HDL-colesterol, levando, conseqüentemente, à resistência insulínica (Ruhl e Everhart, 2000).

3.2.5 Tratamento da colelitíase

O tratamento visa a remoção cirúrgica da vesícula biliar inicialmente realizada por meio de laparotomia. No fim do século XX, passou a ser feita por meio de acessos menores, como a minilaparotomia e, em seguida, pela videolaparoscopia, que é o acesso considerado padrão-ouro na atualidade (Szego *et al.*, 1994).

Nesta última modalidade foram encontradas as seguintes vantagens: recuperação mais rápida, menor tempo de internação, retorno rápido às atividades habituais e menor taxa de complicações, além de melhor aspecto estético (Salim e Cutait, 2008).

Mais recentemente, a colecistectomia tem sido realizada, em caráter experimental ou excepcional, mediante acesso transgástrico e transvaginal. Portanto, ainda que existam controvérsias, a colecistectomia é uma operação passível de ser executada mediante acesso pelos orifícios naturais do organismo com auxílio de videoendoscopia e da transiluminação,

habitualmente chamada de NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) (Santos *et al.*, 2008).

O tratamento da colelitíase em pacientes assintomáticos permanece controverso, sendo motivo de novas discussões devido ao avanço tecnológico (Lopes, 2009).

3.3 Biópsia Hepática

3.3.1 Histórico

A punção hepática passou a ter objetivo diagnóstico em 1883, quando Paul Ehrlich estudou o conteúdo de glicogênio do fígado em pacientes diabéticos (Padoin, 2005).

A biópsia hepática percutânea foi largamente difundida quando Menghini (1958) relatou técnica de biópsia por punção aspirativa, onde a agulha permanece no fígado por fração de segundos. Após a metade da década de 1940, a finalidade diagnóstica da punção hepática consolidou-se, sendo usada para avaliar casos de hepatites virais (Bravo *et al.*, 2001).

O exame histopatológico do material obtido pela biópsia hepática, continua sendo o estudo mais específico para avaliar a natureza e a gravidade das doenças hepáticas (Gayotto, 2001a; Bravo *et al.*, 2001).

3.3.2 Técnicas

Para a realização da biópsia hepática, existem diferentes vias de acesso e tipos de agulhas (Gayotto, 2001a; Bravo *et al.*, 2001, Lopes, 2009).

Em todas as técnicas, descritas apresentam vantagens e desvantagens, sendo que sua escolha deve se relacionar com o objetivo da biópsia, condições clínicas do paciente, experiência do executor e disponibilidade de material adequado para a técnica escolhida (Klatskin e Conn, 1993).

As biópsias hepáticas cirúrgicas comumente estão associadas a outros procedimentos (Padoin, 2005). A biópsia em cunha permite a coleta de amostras de grandes dimensões, mas caso sejam superficiais podem não representar adequadamente o parênquima hepático (Gayotto, 2001a; Klatskin e Conn, 1993). Biópsias superficiais subcapsulares podem apresentar fibrose mesmo em fígados normais, levando a diagnósticos imprecisos (Klatskin e Conn, 1993).

A biópsia hepática laparoscópica tem sido realizada com maior frequência em pacientes cirróticos com coagulopatia, em lesões infiltrativas, em portadores de doenças do peritônio ou quando associada a outros procedimentos cirúrgicos (Bravo *et al.*, 2001).

A utilização de agulhas é sugerida como boa alternativa às biópsias em cunha transoperatórias, por proporcionarem coleta de material mais profundo, permitindo, assim, obtenção de material fora da área de possível fibrose subcapsular (Klatskin e Conn, 1993).

O procedimento mais empregado é a via percutânea, sendo seguro quando realizado por profissionais experientes (Gayotto, 2001a).

Quanto ao tipo de agulha, a cortante de tru-cut coleta o material pelo método de guilhotina, fornecendo, assim, uma amostra não fragmentada, mesmo na presença de fibrose. Quando permanece no interior do fígado por tempo prolongado, pode ocasionar maior risco de sangramento (Bravo *et al.*, 2001).

A agulha por sucção tem vantagens, mas pode fragmentar o tecido hepático notadamente nos casos com fibrose. Diante disso, deve-se utilizar preferencialmente a agulha cortante em pacientes com hipótese de cirrose (Klatskin e Conn, 1993).

A presença do ultrassonografista para guiar a biópsia percutânea não cirúrgica permite:

- localizar o melhor ponto para a punção, evitando vasos sanguíneos calibrosos, tornando a biópsia mais precisa e segura;
- evitar punções de órgãos adjacentes ao fígado, como: vesícula biliar e pulmão, entre outros;
- identificar massas hepáticas silenciosas.

Não obstante, o uso rotineiro da ultrassonografia na biópsia hepática percutânea não cirúrgica é controverso no que diz respeito à redução do índice de complicações e ao seu custo/benefício (Bravo *et al.*, 2001).

3.3.3 Fragmento hepático

O fragmento hepático ideal estabelece, quase sempre, as seguintes dimensões: 1 cm a 3 cm de comprimento e 1,2 mm a 2 mm de diâmetro e representa 1/50 000 da massa total do fígado (Bravo *et al.*, 2001).

Em geral, para avaliações das doenças hepáticas difusas, um fragmento de 1,5 cm de comprimento é suficiente, mas é essencial o número de espaços-porta presente na amostra, que, hoje, está comprovado que deve ser de, no mínimo, 10 espaços-porta (Gayotto *et al.*, 2000; Kleiner *et al.*, 2005).

O tamanho, e a integridade da amostra, assim como a qualidade da fixação, secção do bloco e coloração são de grande importância para o diagnóstico (Gayotto, 2001a).

O patologista deve estar alerta também para artefatos produzidos no processamento do tecido hepático.

A dissolução irregular do fixador pode produzir diferenças morfológicas, tais como a presença simultânea de células com citoplasma claro e outras eosinofílicas, que podem sugerir alterações patológicas (Gayotto, 2001a).

3.3.4 Biópsia hepática e DHGNA

Existe controvérsia sobre o valor e a necessidade da biópsia hepática em indivíduos com suspeita de DHGNA. Esta é proveniente da natureza invasiva do método, da ausência de terapêutica medicamentosa específica e da falta de consenso histopatológicos para o seu diagnóstico (Gaidos *et al.*, 2008).

O diagnóstico diferencial entre a esteatose hepática e a esteato-hepatite é realizado somente pela histopatologia obtida através da biópsia hepática (Joy *et al.*, 2003; Gaidos *et al.*, 2008).

Frequentemente, o procedimento da biópsia é acompanhado por quadro doloroso, necessitando repouso de no mínimo seis horas e estar associado à baixa taxa de morbimortalidade (Joy *et al.*, 2003).

A biópsia hepática é indicada em pacientes com fatores de risco potenciais para desenvolver formas mais graves da doença, como esteato-hepatite e/ou fibrose. Os fatores de risco de progressão da doença incluem idade acima de 45 anos, índice AST/ALT > 1, DM tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica (Angulo *et al.*, 1999; Hübscher, 2004).

O diagnóstico histopatológico pela biópsia hepática é capaz de trazer benefício mediante indicação terapêutica precoce. Comparando, a evolução de cinco anos de grupos com DHGNA tratados sem realização de biópsia hepática com aqueles biopsiados, Gaidos *et al.* (2008) constataram diminuição de mortalidade de origem hepática e decréscimo de evolução para cirrose e que esta melhor evolução deveu-se à instalação de tratamento precoce guiado pelos resultados histopatológicos.

3.3.5 Complicações

As complicações mais frequentes da biópsia hepática são: a dor, que necessita de analgesia, e hipotensão transitória relacionada ao estímulo vasovagal (Bravo *et al.*, 2001).

As complicações, quando ocorrem são em 60% dos casos nas primeiras duas horas e em 96% nas primeiras 24 horas depois do procedimento. Apenas 1% a 3% requerem hospitalização (Janes e Lindor, 1993; Bravo *et al.*, 2001).

Em grande parte dos pacientes, a dor instala-se imediatamente após a punção; nestes casos, 50% permanecem com quadro algico até quatro horas e outros 40% persistem com dor por um período de até 24 horas após o procedimento (Eisenberg *et al.*, 2003).

Wallace *et al.* (1972) relatam que sangramento de pequena intensidade e sem significado clínico ocorrem invariavelmente após realização da biópsia hepática.

Em estudo realizado por McGill *et al.* (1990), avaliando 9.212 pacientes submetidos a biópsia percutânea utilizando agulha de sucção ou cortante (tru-cut), os autores demonstraram incidência de hemorragia seguida de óbito em 0,11%.

Hematoma intra-hepático ou subcapsular é uma complicação, via de regra, não reconhecida por ser assintomática. Hematomas maiores podem causar taquicardia, hipotensão, diminuição do hematócrito, mas na sua grande maioria não necessitam de tratamento cirúrgico (Bravo *et al.*, 2001).

Segundo Oliveira e Silva (1989), em 26 pacientes submetidos à biópsia hepática laparoscópica sob anestesia geral com agulha de Menghini e sequencialmente submetidos a US, não foi observado hematoma intra-hepático ou subcapsular.

Bravo *et al.* (2001) sugere internação dos pacientes com suspeita de sangramento, coleperitônio e pneumotórax, assim como em casos de dor intensa e persistente.

A taxa de mortalidade da biópsia hepática é aproximadamente de 1/10.000 a 1/12.000 (Bravo *et al.*, 2001).

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento e Local do Estudo

Este estudo, prospectivo e transversal, foi conduzido no Hospital Jaraguá em São Paulo, com pacientes provenientes do Ambulatório de Cirurgia Geral.

Sua realização ocorreu durante o período de março de 2007 a maio 2008. O objetivo foi avaliar a doença hepática gordurosa não alcoólica pela biópsia hepática por agulha cortante associada ao ato cirúrgico para tratamento de pacientes portadores de colelitíase.

Após o diagnóstico de colelitíase pelo exame de ultrassonografia, os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínico laboratorial pré-operatória de rotina. Pelo protocolo preparado para este estudo, novo exame de US e TC de abdômen superior foi solicitado. O procedimento cirúrgico foi a colecistectomia laparoscópica com exploração radiológica de vias biliares associada, inicialmente, à biópsia hepática por agulha.

A avaliação histopatológica do fragmento de fígado obtido por biópsia foi realizada no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.2 Considerações Éticas

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Jaraguá em 9 de agosto de 2006 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em sessão de 14 de março de 2007 (Protocolo de Pesquisa de nº 0044/77). Todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da inclusão no estudo (Anexos A e B).

4.3 População do Estudo

4.3.1 Critério de inclusão

Presença de colelitíase com indicação cirúrgica em pacientes adultos (≥ 18 anos).

4.3.2 Critério de exclusão

Foram considerados como critérios de exclusão os pacientes com as seguintes características:

- Presença do antígeno de superfície de vírus da hepatite B (HBsAg).
- Presença do anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-VHC).
- Positividade para anticorpo contra o vírus da imunodeficiência humana (anti-HIV).
- Ingestão alcoólica igual ou superior a 20 g de etanol puro por dia para o sexo feminino e igual ou acima de 40 g de etanol puro por

dia para o sexo masculino nos últimos seis meses (Strauss *et al.*, 2001; Freitas, 2005).

- Uso de medicamentos reconhecidamente causadores de esteato-hepatite, como: corticoides, nifedipina, amiodarona, terapia antirretroviral e estrógenos em altas doses (Falck-Ytter *et al.*, 2001; Sanyal, 2002).
- Concomitância de outras doenças hepáticas, como: hemocromatose, deficiência de alfa1-antitripsina, doença de Wilson, cirrose biliar primária ou hepatite autoimune.
- Antecedente de colecistite aguda ou pancreatite aguda.
- Antecedente de colangiopancreatografia endoscópica retrógrada.
- Diagnóstico pré-operatório de litíase biliar extravesicular.
- Diagnóstico de coledocolitíase.
- Contraindicação clínica para o procedimento cirúrgico.
- Aderências abdominais que impeçam a realização da biópsia hepática como o primeiro procedimento da intervenção cirúrgica.
- Fragmento de biópsia hepática com número < 10 espaços-porta.

4.3.3 Seleção da casuística

Inicialmente, foram avaliados para inclusão no estudo 194 pacientes portadores de colelitíase diagnosticados pela ultrassonografia abdominal e com indicação cirúrgica de colecistectomia laparoscópica. Eles eram provenientes do ambulatório de cirurgia geral do Hospital Jaraguá e após concordarem em participar do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Trinta e três deles foram excluídos do estudo pelos critérios anteriormente relatados e observados nas avaliações clínicas, laboratoriais, de imagem, no procedimento cirúrgico e na análise histopatológica:

- Quatro tiveram marcadores positivos de hepatite viral.
- Um apresentou diagnóstico de hepatite autoimune.
- Dois, um do sexo masculino e outro do feminino, apresentaram ingestão diária de álcool maior ou a igual 40 g/etanol e 20 g/etanol, respectivamente.
- Quatro não apresentaram confirmação diagnóstica de colelitíase ao segundo exame de ultrassonografia abdominal; um terceiro exame ultrassonográfico confirmou a ausência de doença vesicular.
- Um teve neoplasia pancreática associada à colelitíase.
- Seis apresentaram complicações da colelitíase previamente ao ato cirúrgico: quatro colecistite aguda, um coledocolitíase e um pancreatite aguda edematosa.
- Um apresentou complicação clínica pré-operatória na indução anestésica.

- Dois apresentaram aderências abdominais.
- Quatro tiveram o diagnóstico de coledocolitíase intraoperatório.
- Oito apresentaram material histológico insuficiente por conter número espaços-porta < 10.

Com estas exclusões, 161 pacientes participaram do presente estudo

(Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos pacientes do estudo

4.4 Avaliações Clínica e Laboratorial

Todos os pacientes do estudo foram submetidos às avaliações clínica e laboratorial no pré-operatório, seguido de avaliação anestésica sistemática e cardiológica, conforme indicação clínica.

4.4.1 Avaliação clínica

Os pacientes foram submetidos a questionário clínico, contendo anamnese dirigida ao aparelho digestório e antecedentes (Anexo C).

As informações sobre o uso de álcool foram fornecidas pelo paciente e confirmada pelos familiares.

Para a definição de alcoolismo, foram avaliados os parâmetros de quantificação da ingestão diária de etanol e o tempo de ingestão. Para a quantificação de ingestão diária de etanol, foi utilizada a fórmula: volume (em mililitros) multiplicado por 0,8 (constante) e pelo teor alcoólico da bebida, dividida por 100 e expressa em gramas de etanol/dia. Foram excluídos do estudo os do sexo feminino com consumo de etanol ≥ 20 g de etanol/dia e homens com consumo de etanol ≥ 40 g/dia nos últimos seis meses (Strauss, 2001; Mincis, 2001) (Anexo D).

Em seguida, foi realizado exame físico geral e efetuadas as seguintes medidas antropométricas: peso (em quilogramas), altura (em metros) e circunferência abdominal (em cm).

O índice de massa corpórea foi calculado pela fórmula de Quetlet (Willett *et al.*, 1999) ($IMC = \text{peso em kg} / \text{altura em m}^2$). Os pacientes foram classificados em: baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), normal ($IMC = 18,5 \text{ a } 24,9 \text{ kg/m}^2$)

sobrepeso (IMC - 25 a 29,9 kg/m²) e obesidade (> 30 kg/m²). Esta última foi graduada em:

- Grau 1 (leve): 30 a 34,9 kg/m².
- Grau 2 (moderada): entre 35 a 39,9 kg/ m².
- Grau 3 (grave) $\geq$ 40 kg/m² (SBCBM, 2010).

A medida da circunferência abdominal foi realizada utilizando-se uma fita métrica flexível diretamente sobre a pele na região mais estreita entre o tórax e o quadril ou, em caso de não haver ponto mais estreito, na região média entre a última costela e a crista ilíaca, sendo a leitura feita no momento da expiração (Olinto *et al.*, 2006).

4.4.2 Avaliação laboratorial

Os exames laboratoriais de rotina que antecederam o procedimento cirúrgico (hemograma, coagulograma, creatinina e urina I) foram solicitados no ambulatório de avaliação pré-operatória e considerados normais. A avaliação bioquímica pré-operatória consistiu na dosagem sérica: ALT, AST, FA e GGT.

Na avaliação metabólica, foram dosadas em jejum a glicemia, a insulinemia e o perfil lipídico, composto pelo colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides. Todas as análises bioquímicas foram padronizadas pelo laboratório de análises clínicas do Hospital Jaraguá.

Os testes sorológicos foram realizados em todos os pacientes para a detecção do antígeno de superfície do vírus da hepatite B e do anticorpo antivírus da hepatite C (por técnica de Elisa de terceira geração).

Estudos bioquímicos ou sorológicos para excluir outras doenças hepáticas foram solicitados apenas nos casos em que a biópsia hepática foi sugestiva de outra doença.

4.5 Avaliação das Comorbidades

A presença de comorbidades foi determinada durante a avaliação pré-operatória e diagnosticada segundo os seguintes critérios:

- Hipertensão arterial sistêmica foi definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg e/ou o uso rotineiro de medicamentos anti-hipertensivos. A aferição foi realizada com o paciente sentado em repouso por, pelo menos, 5 minutos e foram realizadas também, pelo menos, duas aferições, com intervalos de 10 minutos (NHBPEP, 2003).
- O diagnóstico de DM tipo 2 foi estabelecido utilizando um dos seguintes critérios:
 - a) Glicose plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL em duas ocasiões.
 - b) Sintomas clínicos de diabetes *mellitus* tipo 2 e/ou glicemia ≥ 200 mg/dL.
 - c) Diagnóstico preexistente de *diabetes mellitus* tipo 2 e/ou uso de insulina ou hipoglicemiante oral.

O diagnóstico de intolerância à glicose foi estabelecido com níveis de glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL e < 126 mg/dL (ADA, 2002).

- O diagnóstico de dislipidemia foi estabelecido com a presença das seguintes alterações, conforme a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose:

- a) Hipertrigliceridemia isolada: Definida pela dosagem em jejum de 12-14 horas dos triglicérides séricos, sendo considerado alterado quando na presença de triglicérideos ≥ 150 mg/dL ou uso de medicação hipolipemiante.
- b) HDL-colesterol baixo: Definido pela dosagem de HDL-colesterol sérico em jejum, considerado alterado quando < 50 mg/dL no sexo feminino e < 40 mg/dL no masculino (Sposito *et al.*, 2007).
- A obesidade central foi avaliada pela medida da circunferência abdominal e os valores estabelecidos foram: mulher >88 e homem >102 (Olinto *et al.*, 2006).
- A resistência insulínica foi avaliada no subgrupo de pacientes não diabéticos, pelo cálculo do “Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance” (HOMA-IR) (Matthews *et al.*, 1985). O HOMA-IR foi obtido utilizando a fórmula: $\text{HOMA-IR} = \text{insulina de jejum } \mu\text{U/ml} \times \text{glicemia de jejum mmol/L} / 22,5$. A glicemia obtida em mg/dL foi transformada em mmol/L, multiplicando-se o valor obtido em mg/dL por 0,05551.

Para a aplicação do HOMA-IR como índice de resistência insulínica, foi usado o nível de corte de 2,7, correspondente ao estudo populacional brasileiro (Genoleze *et al.*, 2009).

- A síndrome metabólica, definida pelos critérios do “Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol

in Adults” (Cleeman, 2001), agrega uma constelação de fatores, a saber: obesidade central, dislipidemia, pressão arterial aumentada e resistência insulínica (com ou sem intolerância glicêmica). O paciente é definido como tendo SM se apresentar três ou mais dos critérios relacionados no Quadro 1. Também foi critério para a SM o fato de ser diabético mesmo com níveis glicêmicos controlados (Ford e Giles, 2003).

Quadro 1 - Características clínicas da síndrome metabólica, segundo o ATP III

Fatores de risco*		Limites
Obesidade abdominal (circunferência da cintura)	Homens	> 102 cm
	Mulheres	> 88 cm
Triglicérides		≥150 mg/dL
HDL-colesterol	Homens	< 40 mg/dL
	Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial		≥130 / ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum		≥110 mg/dL

*Apresentação de três ou mais desses fatores define a Síndrome Metabólica (Cleeman, 2001)

4.6 Avaliação dos Exames de Imagem

4.6.1 Ultrassonografia de abdômen total (US I)

Os pacientes encaminhados para este estudo foram submetidos à US I e apresentaram diagnóstico de colelitíase com presença ou ausência de esteatose hepática. A classificação de intensidade da esteatose foi realizada de forma subjetiva em leve, moderada e acentuada.

4.6.2 Ultrassonografia de abdômen superior (US II)

Os pacientes foram submetidos a uma nova US-II, com preparo de jejum de oito horas. Todos os exames foram realizados pelo mesmo profissional e utilizado transdutor de baixa frequência de 3.5 MHz, com a finalidade de avaliar o que segue:

a) O parênquima hepático, inicialmente através da sua ecogenicidade, definindo qualitativamente a presença ou ausência de esteatose hepática. Subsequentemente, a esteatose hepática foi avaliada quantitativamente (Saadeh *et al.*, 2002), sendo classificada em:

- Leve: Quando do aumento difuso da ecogenicidade hepática com visualização normal do diafragma e vasos intra-hepáticos.
- Moderada: Quando da presença de borramento na visualização dos vasos intra-hepáticos e do diafragma.
- Acentuada: Quando não se visualizaram vasos intra-hepáticos, diafragma e lobo posterior direito do fígado.

b) Vesícula biliar foi avaliada especificamente quanto a presença ou ausência de um ou mais cálculos.

c) Via biliar intra-hepática, sendo avaliada em normal ou dilatada.

d) Ducto biliar principal avaliado através da medida em mm do seu calibre, o qual foi considerado normal até 5,5 mm.

4.6.3 Tomografia abdominal

Os pacientes foram submetidos à tomografia abdominal em decúbito dorsal em plano axial desde a cúpula frênica até a borda inferior do fígado sem a utilização de meio de contraste por via endovenosa ou oral. Foram examinados com corte de espessura de 8 mm e espaçamento de 12 mm.

Os coeficientes de atenuação hepática foram medidos no segmento posterior do lobo direito. Em seguida, foi realizada a medida da atenuação esplênica.

A área de interesse utilizada foi de formato circular, com tamanho correspondente a 2 cm de diâmetro, denominada área de interesse restrita (AIR).

Ambas as atenuações foram repetidas por três vezes em regiões adjacentes, livres de artefatos grosseiros, sendo utilizada a média aritmética. Todos os seus coeficientes foram representados em unidades “Housfield”. Na análise tomográfica para o diagnóstico de esteatose, foram usados dois índices: TC1 (e-h) e TC2 (h/e), sendo definidos dois níveis de corte para cada índice, respectivamente > 9 e 10 e $< 0,8$ e $1,0$.

- a) Índice TC 1 (e-h) - Atenuação esplênica menos a atenuação hepática.

Foi definido pela diferença entre os valores das duas atenuações. O resultado desta equação aritmética tem por fim relacionar a presença e intensidade histológica da esteatose macrovesicular. Os valores utilizados foram: > 9 e > 10 (Limanond *et al.*, 2004).

- b) Índice TC 2 (h/e) - Atenuação hepática sobre esplênica. Foi definido pela fração do valor das atenuações: hepática sobre esplênica e dois valores foram utilizados no diagnóstico da esteatose hepática: $< 0,8$ e < 1 (Park *et al.*, 2006).

4.7 Procedimento Cirúrgico

Decorridos no máximo 30 dias dos exames de imagem, os pacientes foram internados em regime de hospital-dia e submetidos a procedimento cirúrgico, sob anestesia geral.

Na indução anestésica, foi realizado antibioticoprofilaxia com cefazolina, 2 g endovenosa em dose única e passagem de sonda orogástrica para esvaziamento gástrico.

O paciente foi posicionado em decúbito dorsal horizontal com ambos os braços estendidos em ângulo de 90° em relação ao tronco. O cirurgião posicionava-se no lado esquerdo do paciente e o primeiro auxiliar, à direita. Ao lado esquerdo do cirurgião, o segundo auxiliar (câmera) e, ao lado direito do primeiro auxiliar, o instrumentador (Figura 2).

Figura 2 - Posicionamento da equipe e das punções

Iniciou-se o procedimento através de incisão de $\pm 1,3$ cm, arciforme e supraumbilical, seguida de realização de pneumoperitônio com agulha de Veress. O pneumoperitônio foi obtido por meio de insuflador automático de

CO₂ até que a pressão intra-abdominal atingisse níveis de 12 a 14 mmHg. A seguir, posicionou-se o paciente em proclive de 15 a 20° associados à inclinação lateral esquerda de 10 a 15°.

Foram realizadas quatro punções, respectivamente: na posição periumbilical (10 mm), epigástrica na linha mediana (10 mm), linha hemiclavicular direita na projeção da vesícula biliar (5 mm) e na linha axilar anterior direita (5 mm), a 3 cm ou 4 cm abaixo do rebordo costal. Foi utilizada ótica de 10 mm e de 0°.

Após a redução da pressão abdominal para 10 mmHg, foi realizada biópsia hepática sob visão direta com agulha de tru-cut 14 G/15 cm, introduzida na linha axilar média entre o sexto e nono espaço intercostal. O número de punções variou de duas a quatro, dependendo da dimensão das amostras que não poderiam ser inferior a 1,5 cm no maior eixo. A seguir, foi feita hemostasia hepática por eletrocauterização e o material foi imediatamente fixado em formol-salino a 4%.

A técnica utilizada da colecistectomia foi a mista, seguindo os seguintes passos:

- a) Liberação de eventuais aderências da vesícula com órgãos vizinhos, como: duodeno, epíplon, alças de delgado e cólon.
- b) Tração do fundo da vesícula pelo auxiliar.
- c) Exposição do triângulo de Calot e dissecação do ducto e artéria cística.
- d) Identificação e ligadura com três cliques de titânio da artéria cística seguida de secção.

- e) Identificação do ducto cístico com ligadura proximal com clipe de titânio metálico.
- f) Cateterização com intracath do ducto cístico e realização de colangiografia através da infusão de 20 mL de contraste iodado, sendo avaliada toda a extensão da via biliar e a passagem do contraste para o duodeno.
- g) Na ausência de coledocolitíase, procedia-se a ligadura e secção do ducto cístico entre três cliques.
- h) Liberação da vesícula do leito hepático no sentido fundo-cístico.
- i) Revisão da hemostasia com cauterização do leito hepático com eletrocautério.
- j) Retirada da vesícula pelo portal umbilical ou do hipocôndrio direito, após aspiração da bile e maceração dos cálculos com pinça de Winter.
- k) Síntese da aponeurose do portal supraumbilical e da pele.

No pós-operatório o controle da dor foi realizado por 48 horas regularmente com analgésico e antiinflamatório não hormonal. Após este período, a analgesia foi realizada conforme a sensibilidade dolorosa.

Os pacientes permaneceram internados entre 12 horas (regime de hospital/dia) e 24 horas, sendo acompanhados em nível ambulatorial no sétimo e trigésimo dias de pós-operatório.

4.8 Avaliação Histopatológica

Foi realizado o estudo anatomopatológico da vesícula biliar, que confirmou o diagnóstico pré-operatório.

O fragmento hepático foi fixado em formol, embebido em parafina e enviado para a Divisão de Anatomia Patológica da Universidade de São Paulo, onde as lâminas foram preparadas. Elas foram submetidas às colorações de Hematoxilina Eosina, coloração básica usada na avaliação inicial das amostras; tricrômico de Masson, impregnação da reticulina e picrossírius, avaliavam as arquiteturas lobular e portal através da presença de fibrose. A presença de ferro foi analisada pela coloração de Perls. Também foi usada a coloração de Perodic Acid Schiff (PAS) para determinação da pseudoinclusão nuclear de glicogênio.

A avaliação histopatológica foi realizada por dois hepatopatologistas que, em comum acordo, emitiam um único laudo, sem conhecimento das informações clínicas e laboratoriais dos pacientes.

Os parâmetros histopatológicos avaliados foram: esteatose macrovesicular e microvesicular, tipo e intensidade de infiltrado inflamatório e a injúria hepatocelular, caracterizada pela balonização dos hepatócitos e pela presença do corpúsculo hialino de Mallory. A deposição de ferro, a pseudoinclusão nuclear de glicogênio (PING) e as alterações dos componentes ductulares também foram avaliadas. A fibrose foi analisada quanto à sua presença local e foi graduada a consequente alteração arquitetural (Anexo E).

A seguir, são descritas as características de cada parâmetro histopatológico pesquisado:

- **Esteatose macrovesicular** - Reconhecida pela presença de um grande vacúolo dentro do citoplasma do hepatócito (macrogotículas de gordura), que desloca o seu núcleo perifericamente. Os hepatócitos envolvidos são geralmente maiores que os não envolvidos. Estas alterações ocorrem, preferencialmente, na Zona 3 de Rappaport, podendo incluir a Zona 2. A esteatose macrovesicular detectável pela coloração de HE foi graduada quanto à sua intensidade em:

- Grau 0: até 5%.
- Grau 1: se comprometendo > 5% até 33% dos hepatócitos.
- Grau 2: se presente em > 33% até 66% dos hepatócitos.
- Grau 3: se em > 66% dos hepatócitos.

Figura 3 - Esteatose macro 10x HE

- **Esteatose microvesicular** - Foi caracterizada pela presença de pequenos e múltiplos vacúolos de gordura no citoplasma dos hepatócitos (microgotículas de gordura). O núcleo, em geral, permanece localizado no centro e os hepatócitos envolvidos não são aumentados de volume. A intensidade da esteatose microvesicular também foi assim quantificada de 0 a 2:

- Grau 0: Se ausente.
- Grau 1: Presença escassa (até 40%).
- Grau 2: abundante (> 40%).

Figura 4 - Esteatose macro e microvesicular 20x HE

- **Infiltrado inflamatório acinar** - O tipo celular predominante foi anotado, se polimorfonuclear, mononuclear ou misto e sua intensidade foi classificada de 0 a 3 como se segue:

- 0: Ausente.
- 1: Presença de menos que dois focos em um aumento de 200 vezes.
- 2: Presença de dois a quatro focos em um aumento de 200 vezes.
- 3: Mais que quatro focos em um aumento de 200 vezes.

Figura 5 - Infiltrado acinar misto 5x

- **Infiltrado inflamatório portal** - O tipo celular predominante foi anotado, se polimorfonuclear, mononuclear ou misto e sua intensidade foi classificada de 0 a 2:

- 0: Ausente.
- 1: Leve.
- 2: Acentuada.

Figura 6 - Infiltrado inflamatório portal 5x HE

- **Balonização hepatocelular** - Foi reconhecida pela presença de hepatócitos tumefeitos, com citoplasma finamente granular e rarefeito, resultando um aspecto de células claras ou vazias, devido à perda de afinidade tintorial. A intensidade da balonização foi graduada em:

- 0: Ausente.
- 1: Presença escassa.
- 2: Presença abundante.

Figura 7 - Balonização 20x HE

- **Corpúsculo hialino de Mallory** - É caracterizado pela presença de um agregado eosinofílico amorfo, peptídios do citoesqueleto dos hepatócitos com aspecto floculado e distribuído de modo irregular no citoplasma dos hepatócitos. Os HMs foram avaliados e quantificados de 0 a 2:

- 0: Ausente.
- 1: Escassa.
- 2: Abundante.

Figura 8 - Corpúsculo hialino de Mallory [FONTE: UNICAMP, 2010]

- **Alteração ductular** - As alterações foram analisadas em três aspectos: proliferação, inflamação e fibrose. A proliferação ductular foi avaliada como:

- 0: Ausente.
- 1: Leve.
- 2: Moderada.
- 3: Intensa.

A fibrose e o infiltrado inflamatório ductular foram classificados em:

- 0: Ausente.
- 1: Leve.
- 2: Acentuado.

Foi criado um escore quantitativo realizando a soma das três características, definindo como alteração ductular a obtenção de índice ≥ 2 .

Figura 9 - Alteração ductular 10x HE

- **Pseudoinclusão nuclear de glicogênio** - é o acúmulo de glicogênio no núcleo dos hepatócitos. É um achado mais frequente na DHGNA do que na doença hepática alcoólica. É de distribuição zonal, geralmente periportal. Também foi quantificada de 0 a 2 da seguinte forma:

- 0: Ausente.
- 1: Escassa.
- 2: Abundante.

Figura 10 - Pseudoinclusão nuclear de glicogênio 20x HE

- **Sobrecarga de ferro** - Identificada através do achado de pigmento corado em azul, pela coloração de Perls, depositado no hepatócito ou em células de Kupffer e/ou ductos biliares. Também quantificada quanto à intensidade de 0 a 4.

- 0: Ausente.
- 1: Escassa.
- 2: Leve.
- 3: Moderada.
- 4: Acentuada.

Figura 11 - Sobrecarga de ferro - Coloração de Perls [FONTE: Garfis, 2010]

- **Fibrose** - Foi avaliada quanto à sua localização em: perissinusoidal, perivenular, portal e septal caracterizada pela deposição inicial de colágeno nos espaços perissinusoidais na Zona 3 do ácino hepático. A fibrose perivenular caracteriza os estágios iniciais da esteato-hepatite, enquanto com a progressão aparecem as fibroses portal e septal. A fibrose portal é caracterizada pela expansão fibrosa do espaço portal, assim como a formação de septos (fibrose septal). Todas elas foram avaliadas e graduadas de 0 a 4.

- 0: Ausente.
- 1: Escassa.
- 2: Leve.
- 3: Moderada.
- 4: Acentuada.

Figura 12 - (A) Fibrose periportal 5x picrossírius (B) Fibrose perivenular 10x Masson

- **Arquitetura Lobular** - A esteato-hepatite não alcoólica foi estadiada conforme as alterações de arquitetura lobular descritas a seguir (Gayotto, 2001b):

- Estadiamento 0: Ausência de fibrose.
- Estadiamento 1: Arquitetura lobular preservada, fibrose limitada à área perivenular.
- Estadiamento 2: Arquitetura lobular preservada, fibroses perivenular e parenquimatosa: com septos, mas sem nódulos com ou sem expansão fibrosa portal.
- Estadiamento 3: Arquitetura lobular alterada: septos que unem estruturas vasculares entre si; esboço de nódulos.
- Estadiamento 4: Arquitetura predominantemente nodular. Cirrose.

O diagnóstico de DHGNA está baseado na presença de esteatose ou de esteato-hepatite. Foi utilizado o escore definido pelo Comitê de Patologia de Pesquisa Clínica em esteato-hepatite, publicado por Kleiner *et al.* (2005), que validaram um escore de características histopatológicas, com o objetivo de avaliar a atividade da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAS), para serem utilizados em estudos de pesquisa. O escore é composto de 14 características histopatológicas, nove foram analisadas como presente ou ausente e cinco o foram quantitativamente (esteatose macrovesicular, infiltrado inflamatório acinar, balonização, fibrose e alteração arquitetural).

Através da soma não ponderada da esteatose macrovesicular, infiltrado inflamatório acinar e balonização, foram definidos os seguintes diagnósticos:

- Esteato-hepatite: ≥ 5 .
- Limítrofe: entre 3 e 4.
- Ausência de esteato-hepatite: < 3 .

Os pacientes limítrofes (escore 4) que apresentavam fibrose perivenular e/ou perissinusoidal foram considerados portadores de esteato-hepatite no presente estudo (Oliveira *et al.*, 2007).

4.9 Definição dos Grupos Histopatológicos

A partir dos resultados da histopatologia hepática, os pacientes com colelitíase foram classificados em três grupos:

- Grupo A: Colelitíase sem esteatose - Pacientes com calculose vesicular e ausência de esteatose macrovesicular ou sua presença em quantidade inferior a 5% dos hepatócitos.
- Grupo B: Colelitíase com esteatose - Pacientes com calculose vesicular e presença de mais de 5% dos hepatócitos com esteatose macrovesicular excluídos os casos definidos de esteato-hepatite.
- Grupo C: Colelitíase com EHNA - Pacientes com calculose vesicular que apresentavam alterações histopatológicas hepáticas, perfazendo um escore igual ou maior que cinco pontos (Kleiner *et al.*, 2005) ou escore de quatro associado à fibrose perivenular e/ou perissinusoidal.

Figura 13 - Esteato-hepatite 5x HE

4.10 Variáveis do Estudo

a) Variáveis demográficas:

- Sexo: Masculino e feminino (variável categórica).
- Idade: Medida em anos (variável contínua).
- Etnia: Branco e não branco (negro, pardo e amarelo) variável categórica.

b) Variáveis antropométricas:

- IMC: Medido em kg/m^2 - normal, sobrepeso e obesidade (variável categórica).
- Circunferência abdominal: cm (variável contínua).

c) Variáveis clínicas - variáveis categóricas:

- Dor abdominal: Sim e não.
- Irradiação da dor: Sim e não.
- Náuseas: Sim e não.
- Vômitos: Sim e não.
- Febre: Sim e não.
- Intolerância a alimentos colecínéticos: Sim e não.
- Colúria: Sim e não.
- Acolia fecal: Sim e não.
- Icterícia: Sim e não.
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS): Sim e não.
- Hipertrigliceridemia: Sim e não.
- DM tipo 2: Sim e não.
- Alteração glicêmica (intolerância a glicose): Sim e não.
- HDL-colesterol baixo: Sim e não.
- Síndrome metabólica: Sim e não.
- Alteração da circunferência abdominal: Normal e alterado.

d) Variáveis laboratoriais:

- ALT: Variável contínua.
- AST: Variável contínua.
- GGT: Variável contínua.
- Fosfatase alcalina: Variável contínua.
- Glicemia de jejum: Medida em mg/dL (variável contínua).
- Colesterol total: Medido em mg/dL (variável contínua).

- HDL-colesterol: Medido em mg/dL (variável contínua).
- Triglicérides: Medido em mg/dL (variável contínua).
- Insulinemia de jejum: Medido em μ -U/mL (variável contínua).
- HOMA-IR: Variável contínua.
- HOMA-IR $\geq 2,7$: Sim e não (variável categórica).

e) Variáveis de exames de imagem (sensibilidade, especificidade e acurácia) variável categórica:

- US I: Sim e não (esteatose e sem esteatose).
- US II: Sim e não (esteatose e sem esteatose).
- US II: Grau de esteatose: ausente, leve, moderada e severa.
- TC índice I (esplênica menos hepática): Sim e não.
- TC índice II (hepática sobre esplênica): Sim e não.

4.11 Análise Estatística

As variáveis classificatórias foram descritivamente apresentadas em tabelas de contingência contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas foi avaliada com o teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher. Para a avaliação de concordância, foram realizados os testes de McNemar ou McNemar-Bowker e índice kappa. Utilizou-se correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo: média, desvio-padrão, mediana, valores mínimos e máximos. As médias foram comparadas com o teste t-Student ou análise de variância e teste de Tukey para comparações múltiplas.

As distribuições das variáveis foram avaliadas com o teste de Mann-Whitney ou teste de Kruskal-Wallis e o teste de Dunn para discriminar diferenças.

As variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada foram utilizadas no ajuste do modelo de regressão logística múltipla. Foi usado o procedimento (*stepwise*) para seleção das variáveis preditivas e realizados dois modelos:

- a) Variáveis antropométricas, clínicas e laboratoriais.
- b) Variáveis antropométricas, clínicas, laboratoriais e de exames de imagem (US).

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Os dados clínicos, laboratoriais, de imagem e histopatológico utilizados para o estudo estatístico encontram-se no Anexo F.

5 RESULTADOS

Os 161 pacientes incluídos no estudo foram inicialmente classificados quanto à presença ou ausência de DHGNA. A biópsia hepática revelou 98 (61%) pacientes com ausência de esteatose, enquanto que 63 (39%) apresentavam DHGNA. Dentre a população do estudo 12/161 (7,4%) apresentaram características histopatológicas de EHNA e 51 (31,6%) esteatose como demonstrado no Gráfico 1.

Gráfico 1 - Classificação dos pacientes quanto à presença de doença hepática gordurosa não alcoólica

5.1 Análises Demográfica e Antropométrica da População em Estudo

Pertenciam ao sexo feminino 137 (85%) pacientes e 24 (15%) do sexo masculino; 125 (78%) eram brancos e 36 (22%) não brancos. Entre estes últimos a raça parda foi a mais frequente 21 (13 %), seguida das raças negra: 11(7%) e amarela: 4(2%), como demonstrado no Gráfico 2. Entre os grupos A, B e C não se constatou diferença estatística quanto ao sexo e à etnia.

Gráfico 2 - Distribuição da população quanto ao sexo e à etnia

A idade média global foi 45 ± 13 anos. No grupo A, foi 43 ± 13 anos, no B, 48 ± 12 anos, e C, 51 ± 16 anos. Ao se comparar o grupo A com os demais grupos, confirmou-se uma diferença estatística significativa ($p < 0,05$), entre os pacientes do grupo A com os dos grupos B e C, mas não entre estes dois últimos grupos, como ilustrado no Gráfico 3.

Gráfico 3 - Média e desvio- padrão da idade dos grupos

Quanto aos dados antropométricos, 44 (27%) apresentavam IMC normal, 73 (45%) tinham sobrepeso e 44 (28%) eram obesos. A obesidade foi assim subdividida: Grau I: 28(18%), Grau II: 11(7%) e Grau III: 5 (3%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição do IMC entre os três grupos

	Sem Esteatose		Com Esteatose		Esteato-hepatite	
Normal	36	37%	7	14%	1	8%
Sobrepeso	44	45%	24	47%	5	42%
Obesidade Grau I	15	15%	10	19%	3	25%
Obesidade Grau II	2	2%	7	14%	2	17%
Obesidade Grau III	1	1%	3	6%	1	8%

Dados expressos em freqüências absoluta (n) e relativa (%).
Qui-quadrado por razão de verossimilhança; $p=0,005$.

A média de valores do IMC foi $28 \pm 5 \text{ kg/m}^2$, e variou no grupo A de $27 \pm 4 \text{ kg/m}^2$, no B, de $30 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ e no C, de $32 \pm 5 \text{ kg/m}^2$. Nos pacientes do grupo A houve diferença estatística significativa ($p < 0,001$) comparada aos grupos B e C, mas não entre estes dois últimos grupos.

A média da circunferência abdominal da população estudada foi $93 \pm 11,4$. No grupo A foi $89,9 \pm 9,8$, no B $96,5 \pm 12,2$ e no C $103,7 \pm 10,6$. Houve diferença estatística significativa entre o grupo A e os grupos B e C, os quais não apresentaram diferença significativa entre si. Na Tabela 2 estão sumarizados os dados antropométricos dos três grupos de estudo e sua análise estatística.

Tabela 2 - Avaliação comparativa dos dados antropométricos nos três grupos

Variável	Sem Esteatose	Com Esteatose	Esteato-hepatite	p
IMC	27 ± 4	$30 \pm 6^*$	$32 \pm 5^*$	$< 0,01$
Circunferência abdominal	$89,9 \pm 9,8$	$96,5 \pm 12,2^*$	$103,7 \pm 10,6^*$	$< 0,001$

Análise de Variância para médias não repetidas com pós-teste de Tukey.

* $p < 0,05$ vs grupo sem esteatose. Dados expressos em média e desvio-padrão.

IMC = Índice de massa corpórea

5.2 Análise Descritiva do Quadro Clínico da População do Estudo

Dos pacientes estudados, 137 (85%) foram sintomáticos. O tipo de dor mais freqüente foi em cólica em 127 (78,9%), principalmente localizado no hipocôndrio direito em 60 (37,3%) e na região epigástrica em 56 (34,8%); 98 (61%) referiram irradiação, sendo que em 61 (37,9%) para a região dorsal.

Setenta e cinco pacientes 75 (46,6%) procuraram serviço médico a partir de seis meses do início da dor. Trinta e nove (24,2%) referiam dor esporadicamente (< 1 vez ao mês) e 98 (58,6%) apresentaram um ou mais episódios dolorosos mensais.

Outras queixas clínicas acompanhando o quadro álgico foram relatadas por 124 (77%) pacientes. São elas: náuseas, 83 (51,6%), vômitos 60 (37,3%), intolerância a alimentos gordurosos, 38 (23,6%) e febre em quatro casos (2,5%). Na historia clinica dois pacientes (1,2%) referiram icterícia, 11 (6,8%) colúria, e 8 (5,0%) acolia fecal, sugerindo passado de icterícia obstrutiva, conforme sintetizado no Gráfico 4.

Gráfico 4 - Antecedentes clínicos mais frequentes da população estudada

Quanto aos dados clínicos não houve diferença estatística significativa entre os três grupos.

5.3 Caracterização Laboratorial da População Estudada

Na avaliação laboratorial, as alterações das aminotransferases foram encontradas em 14 pacientes; dentre estes, 9 (5,5%) apresentaram alteração de ALT e 11 (6,8%) de AST. Dos portadores de DHGNA 8/63 (12,6%) apresentaram alteração de aminotransferases, destes 4/12 (33,4%) eram portadores de EHNA.

A análise das enzimas hepáticas foi realizada por meio da avaliação da mediana (mínimo - máximo).

Foram detectadas diferenças estatísticas significantes das aminotransferases entre os três grupos. Enquanto que para a AST esta diferença ocorreu apenas entre os grupos A e C, no caso da ALT houve diferença significativa entre o grupo A e os grupos B e C. No entanto, em nenhum dos exames, foi possível encontrar diferenças significantes entre aqueles com esteatose e os com esteato-hepatite.

Em relação à FA e à GGT, 27/161 (16,8%), dos pacientes apresentaram estas enzimas alteradas, sendo que destes 23 (85,2%) não eram portadores de DHGNA. Não houve diferença estatística significativa entre os três grupos e a análise comparativa, encontra-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Avaliação comparativa das enzimas hepáticas entre os três grupos

Variável	Sem Esteatose	Com Esteatose	Esteato-hepatite	p
AST				
Mediana	18	19	28*	0,002
Quartis	(9 - 696)	(12 - 40)	(15 - 52)	
ALT				
Mediana	27	38*	45*	0,001
Quartis	(7 - 659)	(12 - 1697)	(2 - 91)	
FA				
Mediana	70	78	90	0,056
Quartis	(37 - 314)	(20 - 279)	(48 - 292)	
GGT				
Mediana	32	35	41	0,287
Quartis	(9 - 475)	(12 - 279)	(14 - 161)	

Dados expressos em mediana e quartis, Teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Müller-Dunn.

* p<0,05 vs grupo sem esteatose

AST = Aspartato aminotransferase; ALT = Alanina aminotransferase; FA = Fosfatase alcalina;

GGT = Gama-glutamil transferase

O perfil lipídico foi analisado através da média com o desvio-padrão dos seguintes exames: triglicérides (TG), colesterol total (CT), LDL-colesterol e HDL-colesterol. Observa-se que não houve diferença estatística significativa entre os três grupos quanto aos níveis de triglicérides, LDL-colesterol e HDL-colesterol. O colesterol total esteve aumentado em 72 (44,4%) dos pacientes, com relação aos seus níveis, houve diferença estatística significativa no grupo com esteato-hepatite quando comparado àquele sem esteatose.

A avaliação glicêmica evidenciou uma mediana na glicemia de jejum dentro do valor de 92 mg/L. Esta glicemia, apresentou diferença estatística significativa entre os pacientes sem esteatose e os com esteatose e esteato-hepatite, que não apresentaram diferença entre si. Os resultados estão expostos na Tabela 4.

Tabela 4 - Perfis lipídico e glicêmico comparados entre os três grupos

Variável	Sem Esteatose	Com Esteatose	Esteato-hepatite	p
Triglicérides	115,5 ± 56,5	131,4 ± 59,8	149,7 ± 73,1	0,075
Colesterol Total	181,8 ± 36,1	193,2 ± 32,6	209,6 ± 58,3*	0,036
LDL-colesterol	111,3 ± 27,8	118,6 ± 28,1	128,4 ± 55,7	0,113
HDL-colesterol				
Mediana	45	42	45	0,281
Quartis	(26 - 90)	(16 - 82)	(27 - 77)	
Glicemia				
Mediana	90	95*	97*	0,002
Quartis	(69 - 223)	(78 - 162)	(81 - 119)	

HDL e Glicemia - Dados expressos em mediana e (quartis), Teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Müller-Dunn

LDL-colesterol e triglicérides - Dados expressos em média ± desvio-padrão, Teste de Análise de Variância para medidas não repetidas com pós-teste de Tukey

* p<0,05 vs grupo sem esteatose

5.4 Comorbidades da População do Estudo

As comorbidades mais comuns analisadas nesta população foram: hipertensão arterial sistêmica, DM tipo 2, dislipidemia, obesidade central, resistência insulínica e síndrome metabólica.

A hipertensão arterial sistêmica foi comprovada em 40 (25%) pacientes e não houve diferença estatística significativa entre os três grupos.

Em 17 (11%) pacientes comprovou-se DM tipo 2, dos quais três tinham EHNA, confirmando-se diferença estatística entre estes e aqueles sem esteatose. Três pacientes apresentaram intolerância a glicose, não havendo, pois, diferença estatística entre os grupos.

Os tipos de dislipidemia analisados foram: a hipertrigliceridemia que ocorreu em 44 (27,3%) pacientes e o HDL-colesterol baixo, em 103 (64%), deles. Entre os portadores de DHGNA, a frequência foi respectivamente de 12/63 (19%) e 36/63 (58,7%).

Quanto ao HDL-colesterol não houve diferença estatística significativa entre os três grupos estudados, enquanto que na hipertrigliceridemia houve diferença estatística significativa entre os grupos sem e com esteatose, não ocorrendo diferença entre os demais grupos.

A obesidade central foi observada em 94 (57%) pacientes, existindo diferença estatística entre os pacientes sem esteatose e aqueles com esteato-hepatite.

A resistência insulínica foi analisada mediante avaliação do índice de HOMA-IR, que esteve alterado em 35 (21,7%) pacientes e apresentou diferença estatística significativa entre o grupo sem esteatose e aquele com esteatose e esteato-hepatite, não havendo diferença entre os dois últimos grupos.

Segundo a definição de síndrome metabólica pelo ATP III, 39/161 (24%) pacientes apresentaram três ou mais critérios para seu diagnóstico. Na síndrome metabólica, observou-se diferença estatística entre os pacientes sem esteatose e aqueles com EHNA.

Na Tabela 5 encontra-se a síntese dos dados expostos.

Tabela 5 - Avaliação das comorbidades e das variáveis metabólicas entre os três grupos

Variável	Sem Esteatose		Com Esteatose		Esteato-hepatite		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
HAS							
Sim	20	20,0	15	29,0	5	42,0	0,181
Não	78	80,0	36	71,0	7	58,0	
DM							
Sim	6	6,0	8	16,0	3	25,0*	0,047
Não	92	94,0	43	84,0	9	75,0	
Intolerância à glicose							
Sim	1	2,0	1	18,0	1	33,0	0,308
Não	91	98,0	42	82,0	8	67,0	
Aumento de triglicérides							
Sim	19	19,30	21	41,0*	4	33,0	0,008
Não	79	80,70	30	59,0	8	67,0	
HDL-colesterol							
Alterado	66	67,0	29	57,0	8	67,0	0,440
Normal	32	33,0	22	43,0	4	33,0	
HOMA-IR							
> 2,7	10	10,2	20	39,2*	5	41,6*	< 0,001
< 2,7	82	84,0	23	45,0	4	33,0	
Obesidade central							
Sim	49	50,0	17	33,3	2	16,7*	0,026
Não	49	50,0	34	66,7	10	83,3	
SM							
≥3 fatores	18	18,0	15	29,0	6	50,0*	0,031

Dados expressos em mediana e quartis, Teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Müller-Dunn.

Dados expressos em frequências absoluta (n) e relativa (%)

* p<0,05 vs grupo sem esteatose, qui-quadrado

HAS = Hipertensão arterial sistêmica; DM = *Diabetes melitus*; SM = Síndrome metabólica

5.5 Análise dos Exames de Imagem

Os exames de USs I e II realizados revelaram sensibilidade de 57% e 59% e especificidade de 91% e 90%, respectivamente. Em ambos os USs, a acurácia foi de 78%, como demonstra o Gráfico 5.

Gráfico 5 - Avaliações da sensibilidade, especificidade e acurácia dos USs

Os exames de USs, realizados nas duas ocasiões, revelaram concordância quanto à presença de esteatose. Encontrou-se uma frequência de 9,2% e 10,2% de falso-positivo respectivamente nos USs I e II. A presença de falso-negativo nos pacientes com DHGNA (grupos B e C) foi observado em 43% e 41% nos USs I e II, respectivamente. No grupo B, nota-se maior frequência de falso-negativo (47,1% USI e 45,1% USII) comparado ao grupo C, com 25% em ambos os USs. Portanto comparando os resultados de US nos grupos B e C confirma-se diminuição percentual de

falso-negativo com maior frequência de detecção de esteatose ao US no grupo C, conforme a Tabela 6.

Tabela 6 - Avaliação qualitativa da esteatose hepática à ultrassonografia comparando com a histopatologia nos três grupos

Variável	Sem Esteatose		Com Esteatose		Esteato-hepatite		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Esteatose US I							
Ausente	89	90,8	24	47,1*	3	25*	< 0,001
Presente	9	9,2	27	52,9	9	75	
Esteatose US II							
Ausente	88	89,8	23	45,1*	3	25*	< 0,001
Presente	10	10,2	28	54,9	9	75	

Dados expressos em frequências absoluta (n) e relativa (%)

* p<0,05 vs sem esteatose , qui-quadrado

A análise quantitativa da esteatose ao US realizada na rotina (US I) foi subjetiva, sem padronização de parâmetros específicos. Ao serem comparados estes resultados com os achados histopatológicos, não foram encontradas associação nem concordância entre os métodos. Em contrapartida a utilização de parâmetros específicos predeterminados no US II, possibilitou o achado de associação e concordância entre o método de imagem e a histopatologia ,em relação à avaliação quantitativa da esteatose hepática.

Tabela 7 - Comparação quantitativa da esteatose hepática entre os USs e a histopatologia (esteatose macrovesicular) em pacientes com DHGNA

		Classificação histopatológica - Esteatose macrovesicular						p
		Grau I		Grau II		Grau III		
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Classificação Ultrassonográfica	USI							
	Leve	11	57,9	4	21,1	4	21,1	0,794
	Moderada	8	72,7	1	9,1	2	18,2	
	Acentuada	3	50,0	2	33,3	1	16,7	
	USII							
	Leve	16	72,7	4	18,2	2	9,1	0,033
	Moderada	7	53,8	3	23,1	3	23,1	
Acentuada	0	0,0	0	0,0	2	100,0		

Dados expressos em frequências absoluta (n) e relativa (%) Teste de Razão de Verossimilhança

Na análise tomográfica para o diagnóstico de esteatose, foram utilizados dois índices: TC 1 (e-h) e TC 2 (h/e), sendo definidos dois níveis de corte para cada um deles, maior que 9 e 10 e menor que 0,8 e 1, respectivamente.

Os dois índices tomográficos foram relacionados com os achados histopatológico da amostra. Foram definidas a sensibilidade, especificidade e acurácia da TC utilizando os dois índices com os diferentes níveis de corte no diagnóstico qualitativo da esteatose hepática, conforme demonstrado no Gráfico 6.

Gráfico 6 - Avaliações da sensibilidade, especificidade e acurácia da TC no diagnóstico da DHGNA utilizando dois índices com dois valores de corte

No segundo momento, foca-se a relação do diagnóstico pela TC e a histopatologia nas esteatoses moderada e acentuada (> 33%).

Foram definidas a sensibilidade, especificidade e acurácia da TC utilizando os dois índices com os diferentes níveis de corte no diagnóstico quantitativo das esteatoses hepática moderada e acentuada, como demonstrado no Gráfico 7.

Gráfico 7 - Avaliações da sensibilidade, especificidade e acurácia da TC no diagnóstico das esteatoses moderada e acentuada utilizando dois índices com dois valores de corte

5.6 Avaliação da Biópsia Hepática

Foram realizadas no mínimo duas punções hepáticas e no máximo quatro dependendo da característica e dimensão do fragmento. Os espaços-porta variaram entre 10 a 50, com mediana de 17 na soma dos fragmentos.

A única complicação relacionada à biópsia hepática foi um caso (0,6%) de hematoma intraparenquimatoso, que evoluiu com resolução clínica sem necessidade de intervenção cirúrgica.

5.7 Avaliação Histopatológica

Dos 161 pacientes estudados 63 (39%) possuíam esteatose macrovesicular em Zona 2 e/ou 3. A análise comparativa nos graus de esteatose macrovesicular nos grupos B e C mostrou diferença estatística significativa ($p < 0,001$); enquanto no grupo B 3,9% dos casos apresentaram esteatose Grau III, no grupo C (esteato-hepatite), esteve presente em 50%, ilustrado no Gráfico 8.

Gráfico 8 - Avaliação da intensidade da esteatose macrovesicular nos pacientes com DHGNA

O infiltrado inflamatório acinar esteve presente em 89/161 (55,4%) pacientes sendo 42 casos (43,7%) na ausência de esteatose.

A distribuição do infiltrado acinar quanto à sua intensidade nos diferentes grupos está exposta no Gráfico 9.

Gráfico 9 - Avaliação da intensidade do infiltrado acinar nos diferentes grupos

Quanto ao tipo de infiltrado inflamatório acinar, dos 89 pacientes, 58 (69,9%) apresentavam o padrão mononuclear, e 25 (30,1%) o padrão misto. De acordo com os critérios metodológicos previamente estabelecidos apenas os casos com infiltrado inflamatório acinar mista foram pontuados para o escore de esteato-hepatite.

Havia balonização em 8/98 (8,3%) pacientes sem esteatose, em 20/51 (39,4%) naqueles com esteatose e em 100% dos pacientes com esteato-hepatite. A intensidade da balonização nos três grupos do estudo está exposta no Gráfico 10, demonstrando predomínio do Grau II no caso de esteato-hepatite.

Gráfico 10 - Avaliação da intensidade da balonização nos grupos

A esteatose microvesicular esteve presente em 23/161 (14,3%) casos, apresentando-se isolada em dois pacientes do grupo sem DHGNA e está associada à macrovesicular em menor intensidade nos demais casos. Houve diferença estatística significativa ($p < 0,001$) entre os grupos A e B e A e C, mas não entre B e C.

Encontrou-se infiltrado inflamatório portal em 155/161 pacientes (96,2%) sendo que 92 (93,9%) naqueles sem esteatose, e na totalidade dos pacientes com DHGNA. O grau de intensidade desta inflamação apresentou diferença estatística significativa ($p < 0,001$) entre os grupos A e C e B e C.

Quanto ao tipo de infiltrado inflamatório portal dos 155 pacientes (96,2%) 128 (82,6%) apresentaram o padrão mononuclear, e 27 (17,4%) misto.

A intensidade das características histopatológicas acima citadas acima está distribuída nos três grupos conforme demonstrado na Tabela 8.

Tabela 8 - Características histopatológicas no diagnóstico de esteatose

Variável	Sem Esteatose		Com Esteatose		Esteato-hepatite		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Esteatose microvesicular							
Zero	96	98,0	36	70,6*	6	50,0*	< 0,001
Um	2	2.0	15	29,4	6	50,0	
Intensidade do infiltrado inflamatório portal							
Zero	6	4,2	0	0,0	0	0,0**	< 0,001
Um	80	83,3	41	80,4	4	33,3	
Dois	12	12,5	9	17,6	8	66,7	
Três	0	0.0	1	2.0	0	0.0	

Dados expressos em frequências absoluta (n) e relativa (%)

* p<0,05 vs sem esteatose, qui-quadrado, # p<0,05 vs com esteatose, qui-quadrado

A fibrose perivenular, foi observada em 12/161 (7,5%), pacientes enquanto a perissinusoidal ocorreu em 6 (3,8%). Dentre este último apenas um estava no grupo com esteatose, não sendo encontrado naqueles sem DHGNA. Dos cinco pacientes do grupo C a fibrose perisinussoidal foi incluída em dois casos (escore 4 de Kleiner) como fator necessário no diagnóstico de EHNA. Portanto a incidência real da fibrose perissinusoidal nos portadores de EHNA foi 33,4%.

A fibrose portal esteve presente em 63/161 (39,3%), pacientes apresentando diferença estatística significativa entre os grupos A e C e B e C.

Neste estudo, nenhum dos pacientes apresentou fibrose septal.

A distribuição da fibrose nos três grupos está exposta na Tabela 9.

Tabela 9 - Comparação da intensidade das fibroses entre os tres grupos

Variável	Sem Esteatose		Com Esteatose		Esteato-hepatite		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Fibrose perivenular							
Zero	92	95,80	49	96,10	6	50,0**	< 0,001
Um	4	4,20	2	3,90	6	50,0	
Fibrose perissinusoidal							
Zero	98	100,0	50	98,0	7	58,3**	< 0,001
Um	0	0,0	1	2,0	5	41,7	
Fibrose portal							
Zero	67	68,4	29	56,9	2	16,7**	< 0,006
Um	26	26,5	20	39,2	7	58,3	
Dois	5	5,1	2	3,9	3	25,0	

Dados expressos em frequências absoluta (n) e relativa (%)

* p<0,05 vs sem esteatose, qui-quadrado , # p<0,05 vs com esteatose, qui-quadrado

O corpúsculo hialino de Mallory foi detectado em 4 (2,5%) pacientes, e esteve ausente naqueles sem esteatose (grupo A). Houve diferença estatística significativa entre os grupos A e C e os B e C.

A pseudo inclusão nuclear de glicogênio (PING) esteve presente em 47 (29,2%) pacientes e apresentou diferença estatística significativa (p < 0,003) entre os grupos A e B e A e C.

Os dados acima estão expostos na Tabela 10.

Tabela 10 - Comparação das intensidades das variáveis histopatológicas entre os três grupos

Variável	Sem Esteatose		Com Esteatose		Esteato-hepatite		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Corpúsculo hialino de Mallory							
Zero	98	100	50	98	9	75*#	<0,001
Um	0	0	1	2	3	25	
PING							
Zero	80	81,6	29	56,9*	5	41,7*	< 0,003
Um	16	16,3	18	35,3	5	41,7	
Dois	2	3	4	7,8	2	16,6	

Dados expressos em frequências absoluta (n) e relativa (%)

Qui-quadrado, todos os grupos diferentes entre si (p<0,05)

* p<0,05 vs sem esteatose, qui-quadrado , # p<0,05 vs com esteatose, qui-quadrado

Foram encontradas alterações ductulares em 31 (19,2%) pacientes, sendo que, 13 (8,1%) tiveram escore até 2, 18 (11,2%) escore maior que 2 e, dentre estes últimos, apenas um apresentou escore igual a 6, não sendo observada diferença estatística entre os três grupos Tabela 11.

Tabela 11 - Avaliação da intensidade da alteração ductular nos três grupos

Variável	Sem Esteatose		Com Esteatose		Esteato-hepatite		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Intensidade da alteração ductular							
Zero	82	83,7	38	74,5	10	83,3	0,599
Um	2	2,0	1	2,0	0	0,0	
Dois	6	6,1	3	5,9	1	8,3	
Três	6	6,1	4	7,8	0	0,0	
Quatro	1	1,0	1	2,0	1	8,3	
Cinco	1	1,0	3	5,9	0	0,0	
Seis	0	0,0	1	2,0	0	0,0	

Ao relacionar escore de ductos biliares maior ou menor que 2 com os dados clínicos da presença e frequência das cólicas biliares que necessitaram a procura de um serviço de emergência, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes.

A sobrecarga de ferro não foi uma característica histopatológica relevante neste estudo.

Em 15 pacientes foi comprovada alteração arquitetural, sendo que nove apresentavam estadiamento 0 e seis estadiamento 1. Três deles, que possuíam alteração arquitetural estágio 0, não foram caracterizados como EHNA pelo escore de atividade da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAS).

As características histopatológicas com diferença estatística significativa estão resumidas na Tabela 12.

Tabela 12 - Análise dos componentes histopatológicos com diferença estatística significativa entre os grupos

Componentes Histopatológicos	p		A x B	A x C	B x C
Esteatose microvesicular	< 0,001	Qui-quadrado	< 0,05	< 0,05	> 0,05
PING	0,003	Razão de verossimilhança	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Fibrose perissinusoidal	< 0,001	Razão de verossimilhança	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Fibrose perivenular	< 0,001	Razão de verossimilhança	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Fibrose portal	0,006	Razão de verossimilhança	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Infiltrado Inflamatório portal	0,001	Razão de verossimilhança	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Corpúsculo hialino de Mallory	0,001*	Análise de variância	>0,05	<0,05	<0,05

*Razão de verossimilhança

Em duas variáveis - esteatose microvesicular e PING -, não houve diferenças estatísticas significantes entre os grupos com esteatose e EHNA, embora sejam importantes para diferenciar pacientes com esteatose e EHNA do fígado sem esteatose.

Já outras variáveis- como fibrose perissinusoidal, perivenular e portal, infiltrado inflamatório portal e corpúsculo hialino de Mallory foram capazes de diferenciar os pacientes portadores de EHNA daqueles sem esteatose ou com esteatose pura.

Quanto à análise histopatológica considerando os componentes do escore de atividade da doença hepática gordurosa (NAS) e diagnóstico da EHNA, três pacientes apresentaram escore 7; três, escore 6; quatro, escore 5 e dois, escore 4 (limítrofe). Estes dois últimos casos apresentaram fibroses perissinusoidal e perivenular acompanhadas de alteração arquitetural Grau I. Do total de 12 em seis (50%) foi encontrada fibrose perivenular e/ou perissinusoidal.

A intensidade das alterações histopatológicas incluídas no escore para o diagnóstico de EHNA está sintetizada na Tabela 13.

Tabela 13 - Avaliação dos componentes histopatológicos no diagnóstico de EHNA, segundo critério de NAS

Pacientes	Esteatose macrovesicular	Infiltrado inflamatório acinar	Balonização	Soma total
AGG	2	1	2	5
ACG ^a	3	2	2	7
AMJS ^a	2	1	1	4
CFFS	2	1	2	5
EMF ^a	3	1	2	6
ICPM ^a	3	1	2	6
LSN ^a	3	1	2	6
MAMSE	1	2	2	5
MASR	3	2	2	7
MAP	1	2	2	5
MRF ^a	2	1	1	4
RNR	3	2	2	7

^a Presença de fibrose perivenular e/ou perissinusoidal

Todas as variáveis histopatológicas encontram-se no Anexo G.

5.8 Resultados da Análise de Probabilidade da DHGNA em Colelitíase

Pela análise de regressão logística avaliou-se a probabilidade de os pacientes portadores de colelitíase apresentarem DHGNA, considerando-se as variáveis clínicas e laboratoriais significantes: circunferência abdominal, glicemia de jejum, colesterol total e HOMA-IR. Este modelo apresentou sensibilidade de 79,4% e especificidade de 73,5%.

Nos pacientes com colelitíase, se elevar uma unidade de HOMA-IR e de colesterol total, é possível aumentar a chance de apresentar DHGNA em 1,35 e 1,011 vezes, respectivamente.

Para o acréscimo de um centímetro de circunferência abdominal a chance aumenta em 1,056 vezes.

Na presença de glicemia de jejum alterada (> 110 mg/mL), existe a probabilidade cinco vezes maior de ter DHGNA (Tabela 14).

Tabela 14 - Regressão logística de probabilidade para o diagnóstico de DHGNA utilizando variáveis clínicas e laboratoriais

Variável	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	OD	IC _{95%}		p
Glicemia de jejum (alterada/normal)	1,628	0,696	5,095	1,303	19,915	0,019
HOMA- IR	0,302	0,122	1,352	1,064	1,718	0,014
Colesterol total	0,011	0,005	1,011	1,001	1,021	0,037
Circunferência abdominal	0,055	0,020	1,056	1,016	1,098	0,006
Constante	-8,493	2,077				

IC = Intervalo de confiança; OD = Odds ratio

Foi realizada uma segunda regressão logística com o objetivo de avaliar fatores de probabilidade sem necessidade de complementar solicitações de exames laboratoriais já incluídas na rotina pré-operatória. Estes fatores são: circunferência abdominal, glicemia de jejum, colesterol total, ultrassonografia. Este modelo apresentou sensibilidade de 82,5% e especificidade de 73,5%.

Nos pacientes com colelitíase, para o acréscimo de 1 cm de circunferência abdominal amplia a chance em 1,047 vez e para um aumento de uma unidade de colesterol, ela pode aumentar em 1,122 vez; a probabilidade de apresentar DHGNA. Quando a glicemia de jejum estiver alterada (> 110 mg/mL) a probabilidade é seis vezes maior de ocorrer

DHGNA. Quando confirmado diagnóstico de esteatose a ultrassonografia, aumenta em 10,316 vezes a possibilidade de o paciente ser portador de DHGNA (Tabela 15).

Tabela 15 - Regressão logística de probabilidade para o diagnóstico de DHGNA utilizando variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem

Variável	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	OD	IC _{95%}		p
Glicemia (alterada/normal)	1,839	0,719	6,290	1,536	25,756	0,011
Colesterol	0,115	0,055	1,122	1,007	1,250	0,037
Circunferência abdominal	0,046	0,020	1,047	1,007	1,088	0,021
Esteatose US I	2,334	0,476	10,316	4,057	26,233	< 0,001
Constante	-7,751	2,129				

IC = Intervalo de confiança; OD = Odds ratio

Para utilização prática desta análise verificou-se a relação entre o número de fatores preditivos e a probabilidade de ocorrer DHGNA no segundo modelo apresentado.

A Tabela 16 utiliza testes qui-quadrado e de verossimilhança quando considerada ausência ou presença de um, dois e três ou quatro fatores preditivos, torna-se evidente a baixa probabilidade de esteatose na ausência de fatores preditivos (84%), e , por outro lado, a alta probabilidade de DHGNA (91%) na presença de três ou quatro fatores preditivos. Estes mesmos dados estão ilustrados no Gráfico 11.

Tabela 16 - Regressão logística de probabilidade para o diagnóstico de DHGNA utilizando o número de variáveis preditivas

Número de fatores preditivos \ Grau esteatose macrovesicular	Regressão Logística				Total	p-valor
	0	1	2	3 ou 4		
0	31 (83,8%)	44 (75,9%)	21 (48,8%)	2 (8,7%)	98 (60,9%)	< 0,0001
1+2+3	6 (16,2%)	14 (24,1%)	22 (51,2%)	21 (91,3%)	63 (39,1%)	
Total	37 (100%)	58 (100%)	43 (100%)	23 (100%)	161 (100%)	

Gráfico 11 - Porcentagem de probabilidade no diagnóstico de DHGNA (esteatose macrovesicular) utilizando número de fatores preditivos

6 DISCUSSÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica é uma importante questão de saúde pública, devido à sua alta prevalência, à potencialidade de progressão para doenças hepáticas graves e à sua associação com doenças cardiometabólicas, incluindo DM tipo 2, síndrome metabólica e doença cardíaca (Fabbrini *et al.*, 2010).

Doenças do fígado constituem a décima terceira causa de óbito na população geral. Por outro lado, em pacientes portadores de DHGNA, o fígado é a terceira causa de morte, tornando-se importante diagnosticar e estadiar precocemente esta doença (Caballería *et al.*, 2007).

O estudo da DHGNA em pacientes portadores de colelitíase fundamentou-se na fisiopatologia e nos fatores de risco associados ao distúrbio metabólico presente em ambas as doenças. No primeiro estudo que definiu EHNA (Ludwig *et al.*, 1980), a colelitíase foi a comorbidade mais frequente, ocorrendo em 35% dos casos. Em contrapartida, a busca de DHGNA em pacientes com colelitíase tem sido muito pouco relatada (Roesch-Dietlen *et al.*, 2008).

Com relação à seleção dos pacientes da nossa casuística, foi necessária a exclusão daqueles em uso de medicações, que, classicamente, estão relacionadas à DHGNA (Farrell e Liddle, 2002), assim como os pacientes portadores de doenças hepáticas, como as hepatites virais e

autoimunes. Para afastar outras etiologias que cursam com alterações inflamatórias ou colestase hepática transitória, em decorrência da doença da vesícula e/ou das vias biliares, foram excluídos os pacientes que apresentavam diagnóstico prévio de complicações da colelitíase, concordando com Edlund e Zettergren (1957).

Para a exclusão de pacientes com consumo de etanol, foram utilizados, respectivamente, os limites de 20 e 40 g/dia para os sexos feminino e masculino. Entretanto, existe dificuldade em estabelecer um consenso na literatura sobre a quantificação de álcool que desencadeie esteatose hepática. Estudos estimam que doses ≥ 20 g/etanol/dia possam ser causadoras de esteatose hepática, enquanto lesões hepatotóxicas mais graves podem ocorrer com doses superiores a 40 g/dia para o sexo masculino e 20-30 g/dia no sexo feminino (Brunt *et al.*, 1999; Angulo *et al.*, 1999; Falck-Ytter *et al.*, 2001; Freitas, 2005). A esteatose pode regredir após duas a seis semanas de abstinência (Strauss, 2001; Freitas, 2005). Portanto, foram considerados abstêmios os indivíduos sem abuso de etanol há mais de seis meses. A possibilidade de subquantificação do consumo de etanol pelo paciente e o erro de amostragem foram minimizados pela entrevista com familiares.

Um viés freqüentemente observado em estudos histopatológicos decorre do fato de o espécime hepático não ser um material representativo. (Bedossa *et al.*, 2003). Erro diagnóstico pode ocorrer em fragmentos inferiores a 1 cm ou com menos de dez espaços-porta devido à dificuldade de se observar a fibrose e diagnosticar o grau de atividade inflamatória

(Colloredo *et al.*, 2003). Para melhor acurácia do nosso diagnóstico histopatológico, optou-se pela inclusão somente de fragmentos de biópsias com presença de dez ou mais espaços-porta.

Outro aspecto que merece discussão é a técnica para a coleta do material hepático, podendo ser realizada biópsia em cunha ou por agulha (tru-cut/sucção). A biópsia cirúrgica em cunha permite coletar com segurança amostras de grande dimensão por ser realizada sob visualização direta, podendo ainda utilizar a eletrocauterização na presença de sangramento. No entanto, apesar da dimensão do material, a coleta pode ser superficial. Sabe-se que o fígado, mesmo na ausência de processos patológicos, pode apresentar áreas de fibrose abaixo da cápsula de Glisson. A biópsia em cunha, mesmo quando feita com profundidade maior que 1 cm, costuma mostrar artefatos junto à cápsula hepática (Padoin, 2005). Assim, o uso de agulhas é sugerido como alternativa adequada para possibilitar coleta de material mais profundo, com melhor representatividade do parênquima hepático, o que justificou a sua utilização neste estudo.

A avaliação clínica e os exames laboratoriais foram direcionados para a identificação de fatores de risco para esteatose e EHNA, de acordo com o guideline proposto por Zeng *et al.* (2008). Dentre eles destaca-se a síndrome metabólica, que tem sido comumente relacionada à esteatose e à EHNA (Cortez-Pinto *et al.*, 1999, Marchesini *et al.*, 2003). O diagnóstico precoce e tratamento poderão modificar a história natural e o prognóstico da DHGNA (Torgesom *et al.*, 2003; Gaidos *et al.*, 2008; Tiniakos, 2010).

Desta forma, foram utilizados os critérios do ATP III para identificar os pacientes com síndrome metabólica. Estes são comparáveis a outros critérios, porém, mais fácil de realizar na prática clínica (Ford e Giles, 2003).

Segundo alguns autores, a DM tipo 2 parece estar implícita na definição vigente de SM, tanto pelo ATP III quanto pela Organização Mundial da Saúde (Ford e Giles, 2003). Assim sendo, os pacientes diabéticos foram incluídos na avaliação da SM, como tendo hiperglicemia.

A síndrome metabólica está associada à resistência insulínica e sua correta identificação tem grande importância epidemiológica por determinar aqueles pacientes sob maior risco de morbimortalidade de doença cardiovascular (Isomaa *et al.*, 2001).

A presença de resistência insulínica foi avaliada nos pacientes não diabéticos, pelo cálculo do HOMA-IR. A escolha do HOMA-IR deveu-se à sua praticidade na rotina clínica. Todavia, o nível adequado para diagnosticar um estado de resistência insulínica é variável de acordo com a população estudada (Marchesini *et al.*, 2003). Para definir o nível de corte significativo, tomou-se como base um estudo brasileiro, que utilizou uma população miscigenada multiétnica ocidentalizada, que determinou HOMA-IR $\geq 2,7$ como índice de resistência insulínica (Geloneze *et al.*, 2009).

A obesidade central, por ter importante papel no desenvolvimento da resistência insulínica, ícone principal na fisiopatologia da síndrome metabólica, foi avaliada através da medida da circunferência abdominal. (Sobhonslidsuk *et al.*, 2007; Falck-Ytter *et al.*, 2001).

Um viés frequentemente observado nos estudos com DHGNA é a seleção de pacientes para serem biopsiados, quando da presença de alteração das enzimas hepáticas (Bacon *et al.*, 1994; Marceau *et al.*, 1999; Marchesini *et al.*, 2003). As elevações séricas das aminotransferases são rotineiramente usadas como rastreamento relativamente específico para a doença hepatobiliar (Clark *et al.*, 2003; Ruhl e Everhart, 2003). Como a população deste estudo é decorrente de uma doença da árvore biliar, não seria possível identificar a etiologia primária das alterações das enzimas hepáticas. Diante desta questão, os níveis de aminotransferases não foram utilizados como fator de inclusão e exclusão para a realização da biópsia hepática.

O ultrassom abdominal é o exame “padrão-ouro” para o diagnóstico da colelitíase (Cardoso-Júnior e Savassi-Rocha, 2009), sendo a DHGNA um achado nesta ocasião. Em nosso estudo, a biópsia hepática foi realizada em todos os pacientes submetidos à intervenção cirúrgica, independentemente do diagnóstico de DHGNA pelos métodos de imagem, em consequência da baixa acurácia destes métodos em pacientes com esteatose hepática leve (Park *et al.*, 2006; Limanond *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2007).

Estudos histopatológicos com sistema de escore semiquantitativo têm sido desenvolvidos para graduar a necroinflamação e estadiar a fibrose, sendo usados, principalmente, para avaliar a história natural de doenças hepáticas e/ou para orientação terapêutica (Tiniakos, 2010). Os patologistas continuam em busca de um consenso acerca dos critérios mínimos necessários para o diagnóstico, graduação e estadiamento da EHNA (Brunt, 2001; Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003b).

Kleiner *et al.* (2005) publicaram uma classificação de DHGNA que visa o estabelecimento da presença de EHNA através da criação de um escore de atividade da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAS). Este classifica os pacientes em três grupos: os portadores de esteato-hepatite, “limítrofes” e aqueles com ausência de esteato-hepatite. Esta classificação tem por fim confirmar ou afastar o diagnóstico de EHNA, não podendo ser utilizada como indicador de gravidade da lesão histopatológica. Uma das críticas a esta classificação é a não utilização do infiltrado inflamatório portal como um dos componentes histopatológicos no diagnóstico da EHNA (Brunt *et al.*, 2009; Merat *et al.*, 2010).

6.1 Frequência da DHGNA em Pacientes com Colelitíase

Na tentativa de estabelecer a prevalência da esteatose na população geral, os dados encontrados são controversos, podendo variar de 1% a 51% (Falck-Ytter *et al.*, 2001; Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003b; Bacon *et al.*, 1994; Cortez-Pinto *et al.*, 1996; Marceau *et al.*, 1999; Dixon *et al.*, 2001).

Segundo Sanyal (2002), estes estudos, em geral, são provenientes de séries retrospectivas, com grupos populacionais selecionados e metodologias variáveis. A diversidade de critérios de seleção dos pacientes explica, em parte, a variabilidade dos resultados.

Vários autores têm pesquisado a prevalência da DHGNA por métodos de imagem, particularmente o US, por ser de fácil acesso e baixo custo. Sua sensibilidade no diagnóstico da DHGNA varia entre 60% a 94% (Schwenzer

et al., 2009), sendo menos sensível no grau de esteatose leve (Adams e Lindor, 2007).

A colelitíase e a DHGNA são doenças de alta prevalência (Fabrinni *et al.*, 2010), mas a acurácia dos dados disponíveis em relação à sua frequência depende, fundamentalmente, do método utilizado para sua detecção (Adams e Lindor, 2007).

No presente estudo, utilizando o método histopatológico, obteve-se frequência de DHGNA em 39,1% dos pacientes, enquanto pelo exame de USs, o diagnóstico foi de aproximadamente de 23%. Esta diferença é explicável, segundo Saadeh *et al.* (2002), pela baixa sensibilidade do US à esteatose leve, que, nessa casuística, foi diagnosticado em 27,3% ao exame histopatológico.

Há várias décadas, estuda-se o fígado através de biópsia hepática em pacientes submetidos à colecistectomia. Em 1955, foi relatada a alteração gordurosa hepática em 29% dos 200 pacientes submetidos a esta intervenção cirúrgica (Savory *et al.*, 1955). No Chile, em 1993, em uma pequena casuística de 22 pacientes, 27% deles apresentavam DHGNA (Debandi *et al.*, 1993). Mais recentemente, Roesch-Dietlen *et al.* (2008), estudando 96 pacientes colecistectomizados, encontraram 54,7% de DHGNA. Comparados à literatura, nossos resultados, com cerca de 40% de DHGNA, confirmam a elevada associação de DHGNA com colelitíase.

A EHNA tem sido relatada com frequências variáveis (Ludwig *et al.*, 1980; Byron e Minuk, 1996). Em estudo norte-americano de necropsia com 351 pacientes aparentemente não alcoólicos, obesos e não obesos, a EHNA

foi encontrada em 2,7% dos indivíduos magros e 18,5% dos obesos (Wanless e Lentz, 1990) e no Japão a prevalência foi de 1% a 3% (Tobari *et al.*, 2009).

A variabilidade dos resultados pode ser explicada pela existência de controvérsias na literatura em relação aos critérios histopatológicos utilizados no diagnóstico da EHNA. Várias classificações utilizando diferentes parâmetros histopatológicos (Brunt *et al.*, 1999; Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003a; Freitas, 2005; Kleiner *et al.*, 2005) dificultam as análises comparativas (Bellentani *et al.*, 2004). Alguns estudos, utilizando a mesma classificação, demonstram baixos índices de reprodutibilidade interobservador em relação a algumas características histopatológicas necessárias para o diagnóstico de EHNA (El-Badry *et al.*, 2009). Apesar dos emergentes estudos tentando uniformizar uma caracterização histopatológica para a EHNA, este tem sido um tema muito debatido na literatura e ainda sem consenso (Brunt, 2004; Merat *et al.*, 2010).

Roesch-Dietlen *et al.* (2008) referem em uma casuística de 95 pacientes com colelitíase uma frequência de 26% de EHNA. Em nosso estudo, a frequência de EHNA foi de 7,4%, mostrando discordância com estes autores. Algumas diferenças na amostragem e metodologia podem justificar esta divergência de resultados. Como discutido anteriormente, a biópsia em cunha utilizada por estes autores, torna menos fidedigna a avaliação de EHNA do que a biópsia por agulha utilizada em nosso trabalho.

Outro ponto importante a ser analisada é a diferença das características das populações estudadas, como a alta frequência de

obesidade nos casos de Roesch-Dietlen *et al.* (2008) comparado ao presente estudo. Além disso, os critérios histopatológicos para definição de EHNA usados por estes autores, fundamentado em publicação de 2003 (Neuschwander-Tetri *et al.* 2003a) eram muito amplos, diferindo, pois, da rigidez da classificação mais recente e amplamente aceita no meio científico utilizada em nosso estudo (Kleiner *et al.*, 2005).

6.2 Características Clínico-Laboratoriais dos Pacientes com DHGNA e Colelitíase

Neste estudo, houve predominância do sexo feminino (85%), como ocorre em portadores de colelitíase relatado na literatura (Nakaie *et al.*, 1982; Coelho *et al.*, 1999; Torres *et al.*, 2005). A idade média dos pacientes foi 45 anos, corroborando com achados de outros autores (Machado *et al.*, 2001; Cardoso-Júnior e Savassi-Rocha, 2009). Os pacientes portadores de esteatose e EHNA apresentaram idade média de 47 e 54 anos, respectivamente. Esta diferença foi significativa e confirma achados de outros autores (Caballería *et al.*, 2007), que demonstraram a ocorrência de EHNA em faixa etária superior aos pacientes somente com esteatose.

Quanto aos exames laboratoriais, a alteração das aminotransferases é um achado comumente associado à DHGNA (Hultcrantz *et al.*, 1986; Teli *et al.*, 1995; Falck-Ytter *et al.*, 2001), mas sua elevação é flutuante e de pequena intensidade, não ultrapassando duas ou três vezes o valor máximo normal (Younossi, 2008). A enzima mais utilizada para rastreamento é a

ALT, como verificado em nosso estudo, que se mostrou mais sensível comparada à AST (Sanyal, 2002).

Contudo, a ALT está normal em mais de dois terços dos pacientes portadores de DHGNA (Abdelmalek e Diehl, 2007), como se pode observar neste trabalho, em que apenas 12,6% dos pacientes com DHGNA apresentavam alterações das aminotransferases.

Portanto, existe controvérsia na literatura sobre a importância das enzimas hepáticas como marcadores de lesão inflamatória. Sanai *et al.* (2008) e Mofrad *et al.* (2003), analisando pacientes com ALT elevada e comparando-os com pacientes com ALT normal, não encontraram diferenças entre os dois grupos quanto à graduação da atividade inflamatória e à intensidade de fibrose. Brunt *et al.* (2009), em estudo que analisam o infiltrado inflamatório portal crônico no diagnóstico e na progressão da DHGNA, relatam ausência de aumento da alanina aminotransferase.

Pudemos observar que 27/161 (16,8%) dos pacientes apresentaram alterações de FA e/ou GGT isoladamente ou associados a alterações das aminotransferases, entre estes 23/27 (85,2%) não apresentavam DHGNA. Em nosso estudo e de acordo com Debandi *et al.* (1993), a colelitíase pode cursar com aumentos pequenos e flutuantes destas enzimas, que pode ser explicado pela presença de colestase transitória subclínica.

Com relação aos exames laboratoriais que compõem a dislipidemia, houve dificuldade em comparar nossos resultados com a literatura, pois a maioria dos trabalhos relata apenas a frequência da dislipidemia, sem especificar separadamente as alterações de seus componentes ou apenas

descrevendo aqueles que fazem parte da definição da síndrome metabólica. (HDL-colesterol e triglicérides) (Sposito *et al.*, 2007). Poucos são os estudos que relatam o valor sérico do colesterol total.

Ludwig *et al.* (1980) relataram que 36% dos seus casos apresentaram hipercolesterolemia, o que é confirmado neste estudo com a incidência de 44,4%. Matteoni *et al.* (1999) mostraram que, em média, os pacientes com DHGNA têm níveis de colesterol acima dos considerados aceitáveis, qualquer que seja o estadiamento da doença. No nosso estudo o colesterol total revelou ser um componente importante no diagnóstico diferencial entre os pacientes sem esteatose e com esteato-hepatite, podendo ser considerado um fator de risco para a evolução da DHGNA.

As alterações de triglicérides e de HDL-colesterol estiveram presentes em nossa casuística, mas sem diferenças significativas entre os três grupos estudados, diferenciando se de alguns autores (Adams e Lindor, 2007; Rector *et al.*, 2008).

6.3 Prevalência das Comorbidades em Pacientes com Colelitíase e DHGNA

A presença e a progressão da DHGNA estão relacionadas com determinadas comorbidades, como: obesidade, resistência à insulina, DM tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia e síndrome metabólica. Estes fatores de risco também estão presentes na colelitíase (Ruhl e Everhart, 2000).

A prevalência de DHGNA em indivíduos obesos é de 76% comparada com 16% nos não obesos (Caballería *et al.*, 2007). Em nossa casuística, 26 (41,2%) dos pacientes com DHGNA eram obesos e oito (12,6%) apresentavam tinham peso normal, corroborando com a literatura. Os pacientes obesos são mais susceptíveis a desenvolver EHNA (Caballería *et al.*, 2007).

A obesidade central é considerada um fator de risco para a colelitíase (Torgeson *et al.*, 2003), assim como para o desenvolvimento de DHGNA, estando relacionado à presença de resistência insulínica e à sua progressão para EHNA, mesmo na ausência da síndrome metabólica (Park *et al.*, 2007).

Em nossa casuística, a obesidade central é um importante fator de risco no diagnóstico diferencial entre os pacientes sem esteatose e aqueles com esteatose e esteato-hepatite. Por esta razão, deve-se valorizar a medida da circunferência abdominal no exame físico pré-operatório nos pacientes com colelitíase. A obesidade central pode aumentar 337 vezes a chance de um desenvolver DHGNA (Sobhonslidsuk *et al.*, 2007; Khashab *et al.*, 2008).

A resistência insulínica foi avaliada em pacientes não diabéticos, através do índice de HOMA-IR. Marchesini *et al.* (2003) definiram o HOMA-

IR ≥ 3 no diagnóstico de RI, a população por eles avaliada consistia de indivíduos não diabéticos com IMC de 25 kg/m² a 35 kg/m². Outros autores referem níveis menores de HOMA-IR, de acordo com a população estudada. (Chitturi *et al.*, 2002; Schwimmer *et al.*, 2003). Genoleze *et al.* (2009) utilizaram o nível de corte de 2,7 em estudo populacional brasileiro.

Em nosso estudo, a RI apresentou diferença entre os pacientes sem esteatose e os portadores de esteatose e EHNA; todavia, não houve diferença entre estes dois últimos grupos, não podendo, portanto, ser considerado um indicador diferencial entre eles. Alguns autores confirmam que a RI é a causa e não o resultado da doença hepática (Caldwell *et al.*, 2001; Neuschwander-Tetri *et al.*, 2003a; Angelico *et al.*, 2003).

A prevalência de DM tipo 2 na DHGNA é de 30% a 50% e na EHNA, de 28% a 55% (Falck-Ytter *et al.*, 2001, Rector *et al.*, 2008). Roesch-Dietlen *et al.* (2008), em estudo com pacientes portadores de colelitíase associado à DHGNA, referem 17,3% de DM tipo 2 e 67,3% de obesidade, diferentemente da nossa casuística, que foi de 11% e 28%, respectivamente. A nossa incidência de DM tipo 2 é menor quando comparada à literatura provavelmente devido a nossa população apresentar menor índice de obesos (Sanyal, 2002; Falck-Ytter *et al.*, 2001). É importante salientar em nosso estudo que a DM tipo 2 foi mais frequente nos pacientes com DHGNA comparados com os indivíduos sem doença hepática gordurosa. No entanto, a presença desse fator não diferencia esteatose de EHNA.

A hipertensão arterial, componente da síndrome metabólica, tem sido descrita como responsável por aumentar 23 vezes a chance de desenvolver

DHGNA (Sobhonslidsuk *et al.*, 2007). Sendo que o controle medicamentoso reduz os marcadores histopatológicos, como a fibrose hepática (Khashab *et al.*, 2008). Em vários trabalhos da literatura, a frequência dos pacientes com hipertensão arterial é de aproximadamente 35% nos portadores de DHGNA e o nosso estudo corrobora com a literatura (Roesch-Dietlen *et al.*; 2008; Francanzani *et al.*, 2010).

Muitos são os autores que têm sugerido que a esteatose e a EHNA são manifestações hepáticas da síndrome metabólica (Marchesini *et al.*, 2001b; Ruhl e Everhart, 2003). Em estudo que incluiu os indivíduos de origem hispânica nos Estados Unidos, a prevalência desta síndrome na população americana foi de 20% a 24% e de 30% nos México-americanos (Meigs, 2003).

Marchesini *et al.* (2003) descreveram uma série de 304 pacientes não diabéticos, com diagnóstico histopatológico de DHGNA, em que a síndrome metabólica estava presente em 36% da população analisada. Em nosso trabalho, esta síndrome esteve presente, respectivamente, em 29% e 50% dos pacientes com esteatose e EHNA, coincidindo com dados da literatura quando comparados com estudos de população semelhante (Rector *et al.*, 2008), sendo um fator de diferenciação entre os pacientes sem esteatose e com esteato-hepatite.

6.4 Análise dos Exames de Imagem no Diagnóstico da DHGNA

Há estudos para o diagnóstico de DHGNA por meio de: ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética (Ma *et al.*, 2009). Estas técnicas têm sensibilidade e especificidade variáveis em decorrência de inúmeros fatores, entre eles, as anormalidades focais e vasculares do fígado, a dificuldade de reprodutibilidade interobservadores e intraobservador, além dos vários tipos de técnicas utilizadas na realização dos exames. Eles interferem na acurácia dos métodos de imagem utilizados no diagnóstico da DHGNA (Saadeh *et al.*, 2002; Ma *et al.*, 2009).

Na literatura, observa-se que o US apresenta baixa reprodutibilidade interobservador e intraobservador na avaliação da DHGNA (Saadeh, 2002; Ma *et al.*, 2009). Em nosso estudo, os dois exames de US realizados por operadores diferentes tiveram a mesma taxa de acurácia na avaliação qualitativa da esteatose, diferenciando-se apenas na avaliação quantitativa.

Os exames de imagem US e TC detectam, efetivamente, esteatose de graus moderado e acentuado (maior que 33% de esteatose) (Mishra e Younossi, 2007; Tobarí *et al.*, 2009). Mas a TC poderia ser considerada um método mais confiável e apresentar maior acurácia, conforme sugerido por Ma *et al.* (2009). Esta assertiva não ficou demonstrada em nosso estudo, pois a acurácia foi semelhante nos dois métodos de imagem (US e TC).

O exame de US é o padrão-ouro no diagnóstico de colelitíase e neste estudo a DHGNA foi um achado ocasional. Este exame, por ser de fácil disponibilidade e de preço acessível, tem ganho crescente espaço no diagnóstico qualitativo não invasivo da DHGNA (Joy *et al.*, 2003). No

entanto, apresenta as desvantagens de ser operador dependente, de sofrer influência de fatores como: obesidade, intensidade da esteatose e presença de fibrose, que reduzem a acurácia do método (Tobari *et al.*, 2009; Mishra e Younossi, 2007).

Muitos estudos têm avaliado a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivo e negativo do US na detecção da esteatose hepática. A sensibilidade do método é de 60% a 95%, entretanto, na obesidade grau IV, diminui para 40%, em virtude das dificuldades técnicas. A especificidade variou de 84% a 100% (Tobari *et al.*, 2009).

Em nosso trabalho, a baixa sensibilidade dos USs (57% e 59%) ocorreu em decorrência da alta incidência da esteatose de grau leve em nossa população diagnosticada pela histopatologia. Este fato ocasiona alta incidência de falso-negativo (43%). A especificidade e a acurácia coincidem com os dados encontrados na literatura (Schwenzer *et al.*, 2009).

Os ultrassonografistas não têm consenso na padronização acerca dos critérios utilizados no diagnóstico quantitativo desta doença na prática médica e, muitas vezes, a classificação é realizada de forma subjetiva (Saadeh, 2002; Ma *et al.*, 2009). Recentes trabalhos foram publicados com o firme propósito de definir os critérios de padronização para a classificação da intensidade da DHGNA através do US (Ma *et al.*, 2009).

Em nosso estudo, a análise quantitativa da esteatose no US I foi realizada tecnicamente de forma subjetiva, sem padronização prévia dos parâmetros, não sendo encontradas associação nem concordância entre os exames ultrassonográfico e histopatológico. Por outro lado, a utilização de

parâmetros específicos predeterminados no US II possibilitou o achado de associação e concordância na classificação quantitativa da esteatose hepática entre os dois métodos.

A tomografia tem sido utilizada para diagnosticar e classificar a intensidade da esteatose baseada na medida da atenuação hepática (Tobari *et al.*, 2009). Em nosso trabalho, a complementação com a TC teve como objetivo utilizar outro método que pudesse oferecer maior acurácia no diagnóstico qualitativo da esteatose quando comparado ao US e na avaliação quantitativa da esteatose de grau moderado e acentuado.

A introdução da TC na avaliação da DHGNA foi iniciada em 1970 e tem sido estudada por vários pesquisadores, na busca de melhor metodologia para o diagnóstico da esteatose hepática, notadamente de intensidade moderada e acentuada (Piekarski *et al.*, 1980). Entretanto, apresenta a desvantagem de estar exposto à irradiação (Schwenzer *et al.*, 2009).

Podem ser utilizados três tipos de índices no diagnóstico da DHGNA e aqueles com maior frequência na literatura são:

a) O cálculo entre a diferença de atenuação esplênica menos a hepática usando valores de corte maiores que 9 e 10 (Limanond *et al.*, 2004).

b) O cálculo da atenuação hepática sobre a esplênica utilizando valores de corte menores que 0,8 e 1 (Lee *et al.*, 2007; Tobari *et al.*, 2009; Park *et al.*, 2006).

Diversos estudos foram publicados para melhor definir o índice e o valor limítrofe de corte para o diagnóstico de esteatose moderada ou

acentuada (> 33% de esteatose), com a finalidade de excluir estes indivíduos como doadores de fígado (Lee *et al.*, 2007).

No Japão, a esteatose hepática é definida pela TC através do valor do índice de atenuação hepática/esplênica menor que 0,9 e a sensibilidade com este método atingiu 46,6% (Tobari *et al.*, 2009). Em nosso estudo, a sensibilidade chegou a 50%, não diferindo do trabalho de Tobari *et al.*

Park *et al.* (2006) utilizaram índices de TC distintos para o diagnóstico de esteatose moderada e acentuada, entre estes, a atenuação hepática sobre a esplênica, com valor de corte de 0,8 e a atenuação esplênica menos hepática com valor de corte de 9; a especificidade em ambos os índices foi de 82%. Em nosso trabalho, utilizando estes mesmos índices, a especificidade foi de aproximadamente 96%.

Considerados os diferentes resultados de sensibilidade, especificidade e acurácia nos dois níveis de corte, foi possível concluir que o índice TC 2 (h/e), com nível de corte menor que 1, apresentou a melhor acurácia no diagnóstico de esteatose, independente do seu grau de intensidade.

Várias modalidades de imagem estão surgindo, procurando fornecer informações detalhadas sobre o tecido hepático e pretendendo substituir a biópsia hepática. Entretanto, até o momento, nenhum exame de imagem é capaz de diferenciar esteatose de esteato-hepatite ou mesmo os tipos de esteatose (macrovesicular e microvesicular) (Schwenzer, *et al.*, 2009; Tobari *et al.*, 2009; Ma *et al.*, 2009).

6.5 Análise Comparativa Entre os Grupos Histopatológicos

Existe grande controvérsia na literatura com relação aos achados histopatológicos usados na caracterização da DHGNA, com o emprego de diferentes classificações baseadas na graduação, estadiamento ou sistema de escore (Brunt *et al.*, 1999; Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003b; Freitas, 2005; Kleiner *et al.*, 2005).

A esteatose macrovesicular é critério necessário no diagnóstico de DHGNA, podendo ser graduada quanto à sua intensidade em leve a acentuada. Em nosso trabalho, esta última forma predominou nos pacientes com EHNA. Esta distribuição coincide com dados da literatura (Brunt *et al.*, 2004; Adams e Angulo, 2005). Chalasani *et al.* (2008) relataram que as esteatose moderada e acentuada foram 1,7 e 1,6 vezes, respectivamente, mais frequentes na EHNA quando comparadas com a esteatose leve. Em nosso estudo estes índices foram 2,0 (esteatose moderada) e 3,0 (esteatose acentuada) vezes mais freqüentes na EHNA em relação à esteatose grau 1.

Alguns autores descrevem que a intensidade da esteatose não prediz prognóstico nem deve interferir na graduação da EHNA de forma isolada (Brunt *et al.*, 2004). Vale ressaltar que a intensidade da esteatose é inversamente proporcional à gravidade da doença, ou seja, quanto mais avançada a EHNA na presença de fibrose, menor a quantidade de esteatose (Mendler *et al.*, 2005). Tal fato tem também sido documentado em casos de cirrose atribuídos à EHNA (Bugianesi *et al.*, 2002).

No diagnóstico de EHNA, é necessário a associação da esteatose macrovesicular com outros componentes histológicos, como o infiltrado

inflamatório acinar e a balonização hepatocelular (Brunt, 2001 e 2004). A fibrose perissinusoidal e/ou perivenular e corpúsculo hialinos de Mallory são componentes usualmente presentes, mas não obrigatoriamente necessários para o diagnóstico, podendo estar associados a graus moderado e acentuado de EHNA (Matteoni *et al.*, 1999; Brunt, 2001; Hübscher, 2004).

Quanto aos tipos de esteatose, a macrovesicular é um parâmetro constantemente encontrado na EHNA, enquanto a esteatose microvesicular é mais rara, mas não é considerada uma característica incomum (Brunt, 2001).

No trabalho de Brunt *et al.* (1999), a presença da esteatose microvesicular associada a qualquer grau de esteatose macrovesicular classificava EHNA em grau moderado. Em 2001, a mesma autora considerava a predominância da esteatose macrovesicular sobre a microvesicular como um componente necessário para o diagnóstico de EHNA.

Em nossa casuística, a esteatose microvesicular ocorreu em apenas 23 (14,3%) dos casos, coincidindo com o trabalho de Kleiner *et al.* (2005), que relataram 10% de incidência na sua casuística.

Em vários trabalhos publicados, a taxa de atividade do infiltrado inflamatório acinar na DHGNA variou de 25% (Dixon *et al.*, 2001) a 97% (Diehl *et al.*, 1988) e Kleiner *et al.* (2005) observaram 86% de infiltrado inflamatório acinar, independentemente do tipo do componente celular. O nosso trabalho corrobora a literatura com frequência de 76%.

As características dos componentes celulares do infiltrado inflamatório acinar auxiliam na distinção de outras formas agudas e crônicas de injúria hepática (Brunt *et al.*, 2003). O infiltrado inflamatório acinar característico da

EHNA é tipo misto, conforme utilizado como critério de inclusão em nossa casuística.

Em nosso estudo, 42 (44%) dos pacientes sem esteatose apresentaram infiltrado inflamatório acinar predominantemente do tipo linfocitário. Esta alta frequência de inflamação no parênquima hepático nos pacientes com e sem DHGNA provavelmente deve-se às obstruções transitórias devidas à migração de cálculos ou por infecção ductal (vesícula e árvore biliar) de leve intensidade e de forma subclínica (Debandi *et al.*, 1993).

Como já evidenciado por diversos autores (Nasrallah *et al.*, 1981; Diehl *et al.*, 1988; Brunt *et al.*, 1999), os achados necroinflamatórios na EHNA são leves, envolvendo, notadamente, a zona acinar 2 ou 3.

Outras alterações necroinflamatórias são tidas como essenciais para o diagnóstico de EHNA; dentre elas, a balonização de hepatócitos, sendo considerada uma manifestação morfológica de agressão hepatocelular (Brunt, 2001).

Matteoni *et al.* (1999), em estudo de prognóstico da DHGNA, já haviam demonstrado a importância da balonização na detecção da EHNA e no seu potencial de evolução. Sua presença é considerada um indício de progressão para fibrose (Freitas, 2005).

Na literatura foram realizadas várias classificações histopatológicas de EHNA. Na proposta de Brunt *et al.* (1999), a balonização deveria ser semiquantificada em ocasional, frequente e acentuada. Esta autora e seus colaboradores, em 2001 realizaram nova classificação, na qual bastaria identificar sua presença, sem a necessidade de quantificá-la, por ser a

balonização considerada um componente fundamental para o diagnóstico de EHNA. Kleiner *et al.* (2005) propuseram uma classificação semiquantitativa (entre 0 e 2) para fazer parte do escore de atividade da DHGNA (NAS) para o diagnóstico de EHNA.

Na literatura, a incidência de balonização na DHGNA variou de 34,9% (Gramlich *et al.*, 2004) a 83,3% (Dixon *et al.*, 2001). O nosso estudo, com a presença de 51% de balonização na DHGNA, condiz com os estudos da literatura. Nos pacientes com EHNA, esta alteração histopatológica ocorreu em todos os casos por ter sido considerada critério de inclusão.

O infiltrado inflamatório portal (IP) é uma das características histopatológicas utilizadas por vários autores na graduação e classificação da EHNA (Brunt *et al.*, 1999; Neuschwander e Caldwell, 2003a; Hübscher, 2006), sendo também observada nas hepatites crônicas e na obstrução biliar incompleta (Hübscher, 2006). O infiltrado inflamatório portal na EHNA frequentemente está ausente ou é leve e quando intensa deve se considerar a coexistência de doença hepática de outra etiologia (Brunt *et al.*, 2009).

Brunt *et al.* (2009) revelam que a IP está relacionada com o diagnóstico definitivo e com a progressão da EHNA, mas não com a intensidade do infiltrado inflamatório acinar. Em nosso trabalho, a classificação utilizada para EHNA não incluiu o infiltrado inflamatório portal, porque esta variável poderia estar sobreposta em decorrência da concomitância com doença nas vias biliares, que propiciam também infiltrado inflamatório portal (Hübscher, 2006). Pôde-se observar que existiu diferença estatística significativa quanto à intensidade da IP entre o grupo

sem esteatose e aquele com EHNA, mostrando ser esta uma alteração histopatológica relevante no diagnóstico de EHNA.

O infiltrado inflamatório portal, quando presente nos adultos com EHNA, é discreto e composto, sobretudo, por células mononucleares (Andersen *et al.*, 1991, Brunt *et al.*, 2009). A nossa amostra corrobora a literatura com predominância desse padrão. A intensidade da IP foi discreta na maioria dos pacientes com e sem esteatose, porém naqueles com EHNA predominou a intensidade moderada, coincidindo com trabalhos recentes que relacionam a presença de infiltrado inflamatório portal moderada com a progressão da fibrose associada à diminuição da esteatose e aumento da balonização (Brunt *et al.*, 2009).

O infiltrado inflamatório portal de intensidade moderada ou intensa é considerado um marcador histopatológico de doença avançada na EHNA (Tiniakos, 2010). Alguns autores sugerem a inclusão do infiltrado inflamatório portal no escore de atividade da DHGNA proposto por Kleiner *et al.* (2005) para caracterização diagnóstica da EHNA (Brunt *et al.*, 2009; Merat *et al.*, 2010).

A presença de corpúsculo hialino de Mallory é um indicador de estágio mais avançado da DHGNA, sendo frequentemente associada a algum grau de fibrose (Matteoni *et al.*, 1999).

Os corpúsculo hialino de Mallory podem ser de difícil detecção nas colorações habituais, podendo, portanto, ter sua frequência subestimada. Muitas vezes, para a detecção dos HMs, torna-se necessário o emprego de técnicas de imuno-histoquímica, que poderiam possibilitar melhor identificação desse marcador na EHNA (Banner *et al.*, 2000).

O achado de corpúsculo hialino de Mallory depende do grupo de pacientes analisados. Assim, na EHNA, sua frequência variou de 9,5% (Powell *et al.*, 1990) a 90% (Diehl *et al.*, 1988). Mas, a maior intensidade de HM, em geral, está associada a formas mais graves de EHNA ou à hepatite alcoólica (Hall, 1985; Brunt *et al.*, 1999; Matteoni *et al.*, 1999).

Em nosso estudo, entre os pacientes portadores de DHGNA, apenas quatro (2,5%) apresentaram corpúsculo hialino de Mallory e destes, três eram portadores de EHNA.

Desta feita, a menor prevalência de HM nesta amostra pode ser explicada pela menor gravidade dos casos de EHNA com ausência ou baixa intensidade de fibrose.

O padrão de distribuição da fibrose contribui, sobremaneira, para distinguir a esteato-hepatite de outras doenças hepáticas necroinflamatórias (Brunt *et al.*, 2003).

Uma das principais características da EHNA é a fibrose perissinusoidal e/ou perivenular, que, geralmente, se inicia na Zona 3 (Yeh e Brunt, 2007). Ela pode estar ausente em estágios iniciais ou serem necessárias colorações especiais para a sua detecção (Brunt, 2004). Quando a fibrose é densa, pode ser observada na coloração pela hematoxilina e eosina, mas é melhor detectada por colorações histoquímicas para colágeno, por exemplo, o tricrômico de Masson, impregnação da reticulina pela prata e o picrossírius. Estas duas últimas colorações evidenciam mais tipos de colágeno que o tricrômico de Masson. O uso destas colorações pode resultar em mais fibrose do que aquela detectada pelo tricrômico de Masson (Brunt, 2004).

Em nosso estudo, a coloração de HE foi complementada com o tricrômico de Masson e picrossírius e/ou impregnação de reticulina pela prata para avaliação da fibrose e distorção da arquitetura lobular.

A fibrose característica da EHNA ocorre, inicialmente, na área perissinusoidal, também na Zona 3 e progride para as regiões portal e periportal (Brunt *et al.*, 2009).

A fibrose perissinusoidal apóia o diagnóstico de EHNA (Brunt, 2007), portanto, a usamos como elemento de inclusão no diagnóstico de EHNA, quando o escore indicava lesão limítrofe (escore de Kleiner 4).

No presente estudo, a fibrose mais comum foi a portal, seguida da perivenular e perissinusoidal. A intensidade da fibrose portal foi leve e apresentou frequência de 31,6%, 43% e 83% nos pacientes respectivamente com ausência de doença gordurosa hepática, com esteatose e EHNA, podendo ser justificado por acompanhar o infiltrado inflamatório portal, como relatado por alguns autores (Brunt *et al.*, 2009).

Todos os tipos de fibrose apresentaram frequência predominante nos pacientes com EHNA, havendo diferença significativa entre este e os demais grupos. Neste estudo, não houve pacientes com fibrose septal ou cirrose.

A fibrose portal nos pacientes sem doença hepática gordurosa pode ser justificada pela presença de alterações flutuantes, quando houver possíveis complicações subclínicas da doença de base da vesícula biliar (Burdiles *et al.*, 1989).

Apesar disso, alguns autores relatam que a progressão da agressão hepatocelular na EHNA pode resultar em fibrose portal, com formação de

septos e, eventualmente, evoluindo para cirrose (Angulo *et al.*, 1999; Ratziu *et al.*, 2000; Brunt *et al.*, 2003). Neste caso, as características típicas da EHNA podem desaparecer, tornando o diagnóstico histopatológico da EHNA difícil ou mesmo impossível (Powell *et al.*, 1990; Caldwell *et al.*, 1999). Muitas vezes, apenas a correlação clínico-epidemiológica pode levantar a suspeita etiológica de EHNA na cirrose de etiologia indeterminada (Caldwell e Crespo, 2004).

A pseudoinclusão nuclear de glicogênio pode ser encontrada nos pacientes com DHGNA, mas não é essencial para o diagnóstico da EHNA (Brunt, 2001).

A importância de sua identificação reside no fato de que eles são muito mais comuns na DHGNA do que na hepatite alcoólica (Hübscher, 2004).

O conteúdo de glicogênio hepático varia com a dieta e o período pós-prandial. Após uma refeição rica em carboidratos, o glicogênio é depositado primeiramente na Zona 1 e, sequencialmente, nas demais zonas. Após o término da absorção, o glicogênio é, em parte, removido, iniciando-se pela Zona 3 (Lima, 2004). Isto explicaria o predomínio do PING na Zona 1, mas justificaria a sua presença em outras zonas (Brunt, 2001).

O PING foi descrito em pacientes diabéticos por Silverman *et al.* (1990), sendo considerado uma lesão característica da doença hepática do diabético (Nagore e Scheur, 1988). Nesta amostra, ele foi encontrado nos três grupos, com predominância nos portadores de DHGNA e havendo diferença estatística entre os pacientes sem doença gordurosa hepática e os portadores de esteatose e EHNA, comprovando os dados da literatura.

A siderose foi um achado histopatológico pouco frequente na população por nós estudada, apresentando intensidade leve e incidência de, aproximadamente, 16% em pacientes com DHGNA, coincidindo com a literatura (Ludwig *et al.*, 1980; Brunt *et al.*, 1999). O metabolismo de ferro na esteatose e esteato-hepatite tem sido muito debatido e ainda carece de novas pesquisas (Bacon *et al.*, 1994; Younossi *et al.*, 1999; Deguti *et al.*, 2003).

A alteração ductular foi encontrada em 19,2% dos pacientes estudados, sendo um achado similar ao visto em vários tipos de doenças do trato biliar. É usualmente de intensidade leve, como em nossa casuística, mas têm sido descrito reações mais intensas em estágios avançados da EHNA (Ayata *et al.*, 2002). Em nosso estudo, estas alterações ductulares não apresentaram relação com a intensidade do quadro clínico. A baixa incidência provavelmente deve-se aos nossos critérios de exclusão, pois os pacientes com antecedentes prévios de complicações da colelitíase não foram incluídos no estudo.

É importante enfatizar que a ausência de uma padronização universalmente aceita para o diagnóstico histopatológico da EHNA possibilita a utilização de variados critérios. Critérios amplos, definidos simplesmente como esteatose associada a pelo menos dois parâmetros - como infiltrado inflamatório acinar misto e balonização e/ou fibrose perissinusoidal - carecem de especificidade e pode estar incluindo indivíduos com alterações reacionais hepáticas inespecíficas, aumentando, assim, a frequência de EHNA.

O uso de critérios muito rígidos, que exijam a presença de fibrose perivenular e perissinusoidal (Brunt *et al.*, 2003), apesar de ganhar em especificidade, deixa de detectar pacientes com injúria hepatocelular mais discretas (Brunt *et al.*, 2003; Oliveira *et al.*, 2007). Desta forma, deve-se utilizar critérios histológicos precisos no diagnóstico de EHNA que permitam estimar a progressão da doença ao longo do tempo e orientar estratégias terapêuticas (Brunt, 2007; Oliveira *et al.*, 2007).

A classificação proposta por Kleiner *et al.* (2005), através da utilização de um escore de atividade da doença hepática gordurosa não alcoólica no qual cada variável é pontuada, sem a necessidade de utilização de colorações especiais no preparo histopatológico do fragmento hepático, tem demonstrado eficácia, sendo utilizada em publicações internacionais recentes (Francanzani *et al.*, 2010).

Os resultados encontrados neste estudo sustentam a proposta de Brunt *et al.* (2009) e Merat *et al.* (2010), que sugerem a ampliação do escore de atividade da DHGNA com a introdução do infiltrado inflamatório portal como mais uma relevante característica histopatológica no diagnóstico e na avaliação da evolução natural da DHGNA.

6.6 Indicação da Biópsia Hepática na Colelitíase Durante a Colectomia

A DHGNA, reconhecidamente, é a causa mais comum das doenças hepáticas em todo o mundo, especialmente em países industrializados (Tobari *et al.*, 2009). Ela é uma doença de amplo espectro, da qual 20% a 30% podem evoluir para EHNA (Yeh e Brunt, 2007). Esta, dependendo da associação de comorbidades clínicas e metabólicas, poderá evoluir com fibrose progressiva em 10% a 15% e destes, 2% a 5% poderão evoluir para cirrose e falência hepática e/ou carcinoma hepatocelular (Hübscher, 2006).

O diagnóstico da DHGNA está baseado em critérios clínicos, laboratoriais, de imagem e histopatológicos (Tiniakos *et al.*, 2010). Diversos estudos têm sido realizados a fim de construir um escore clínico, laboratorial e de imagem não invasivo, de alta sensibilidade e especificidade, para diagnosticar e acompanhar a evolução natural da DHGNA (Tiniakos *et al.*, 2010).

Várias modalidades de imagem estão surgindo, procurando fornecer informações detalhadas sobre o tecido hepático para substituir a biópsia hepática. Nenhum exame de imagem, hoje, é capaz de detectar todas as características obtidas pela histopatologia (Baranova e Younossi ZM, 2008). Portanto, não há método preciso não invasivo no diagnóstico da DHGNA e especificamente na EHNA (Joy *et al.*, 2003; Tobari *et al.*, 2009).

Existe controvérsia sobre o valor e a necessidade da biópsia hepática em indivíduos com suspeita de DHGNA, em decorrência de vários fatores. Entre eles, vale citar a natureza invasiva do método, o custo elevado do exame, a associação de possível morbi-mortalidade, o fragmento hepático

ser insuficiente para o diagnóstico, ausência de consenso no diagnóstico histopatológico com dificuldade de reprodutibilidade inter e intraobservador e a ausência de terapêutica com eficácia comprovada (Joy *et al.*, 2003; Tobari *et al.*, 2009).

Entretanto biópsia hepática ainda é considerada o “padrão-ouro” para graduar e estadiar a DHGNA, assim como estimar o prognóstico e nortear as terapêuticas disponíveis (Abdelmalek e Diehl; 2007).

Atualmente, a biópsia hepática é realizada em pacientes com suspeita de DHGNA associada a fatores de risco, como: idosos, obesos, diabéticos e/ou os pacientes que apresentam enzimas hepáticas alteradas (Ângulo, 2007; Tiniakos, 2010).

Todavia, existem muitos indivíduos sem estas características que apresentam progressão acentuada da doença. Assim, necessitaríamos de marcadores não invasivos com alta acurácia para identificar a evolução natural da doença, através do desenvolvimento de escores clínicos (Ratziu *et al.*, 2000)

Gaidos *et al.* (2008) sugerem uma baixa acurácia desses escores na avaliação da evolução natural da doença, justificando, assim, a indicação precoce da biópsia hepática na suspeita da DHGNA. Estes autores acreditam que a instalação do tratamento precoce guiado pelo resultado histopatológico reduz a progressão da doença.

Ao serem analisados os pacientes aqui estudados com colelitíase, que foram submetidos à intervenção cirúrgica, alguns aspectos relevantes foram observados, como:

- Ausência de aspectos clínicos, laboratoriais ou de imagem que diferenciam esteatose da esteato-hepatite.
- Alta incidência de fatores de risco de origem metabólica que pode atuar na progressão da DHGNA.
- Fácil execução no pré-operatório do diagnóstico dos fatores de risco para a DHGNA.
- A frequência de esteato-hepatite nesta população.
- Baixo custo da biópsia hepática quando associada ao procedimento primário (colecistectomia), utilizando a mesma internação e o mesmo tempo cirúrgico.
- Pequeno risco de acidente ou complicação da biópsia hepática (escolha do local da punção sob visão direta e disponibilidade de cauterização na vigência de sangramento).
- Obtenção de fragmento hepático adequado, podendo, se necessário, realizar mais de uma punção sem aumentar o índice de complicação.
- Ausência de dor no pós-operatório decorrente da punção.
- Não haver necessidade de aumentar o tempo de repouso e/ou afastamento das atividades habituais do paciente devido à biópsia hepática.

Em decorrência destas observações e pela análise de regressão logística, foi avaliada a probabilidade de os pacientes portadores de colelitíase apresentarem DHGNA, considerando as variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem significantes com alta sensibilidade e especificidade.

Sendo elas: aumento da circunferência abdominal, alterações da glicemia, do colesterol total e esteatose à ultrassonografia. Vale enfatizar que estas variáveis não alterarão a rotina pré-operatória hoje preconizada.

Com o propósito da utilização prática dos resultados aqui obtidos, verificou-se a relação entre a presença de fatores preditivos e o diagnóstico de DHGNA, utilizando o teste de qui-quadrado e de verossemelhança.

Esta análise estatística permitiu concluir que na presença de um ou dois fatores preditivos, não estaria indicada a realização de biópsia hepática pela menor probabilidade da presença da DHGNA (84%). No entanto, na presença de três ou quatro fatores preditivos, a probabilidade de DHGNA é de 91%, justificando a realização da biópsia hepática nestes pacientes no mesmo ato cirúrgico da colecistectomia.

Considerando a importância atual da DHGNA, sua grande frequência na população de pacientes com colelitíase e as consequências clínico-evolutivas desse processo, seu diagnóstico precoce torna-se necessário. Sendo assim, este estudo sugere a realização de biópsia hepática durante a colecistectomia nos pacientes com fatores preditivos de risco para DHGNA, que merece aprofundamento para comprovar sua efetividade, bem como os benefícios a longo prazo de atitudes terapêutico-profiláticas que evitem a evolução da doença.

7 CONCLUSÕES

a) A doença hepática gordurosa não alcoólica é freqüente em pacientes com colelitíase a serem submetidos à colecistectomia

b) O diagnóstico da doença hepática gordurosa não alcoólica é fundamentalmente realizado pela histopatologia;

c) A esteato-hepatite não alcoólica não pode ser diferenciada da esteatose por nenhum critério clínico, laboratorial ou de imagem. Apenas a histopatologia pode diferenciar estas duas fases da doença hepática gordurosa não alcoólica.

d) Dentre as variáveis histopatológicas relevantes não utilizadas para o diagnóstico de doença hepática gordurosa não alcoólica, deve-se destacar:

- Esteatose microvesicular e pseudoinclusão nuclear de glicogênio mostram-se mais frequentes na doença hepática gordurosa não alcoólica quando comparadas com o grupo sem esteatose.
- Corpúsculo hialino de Mallory e fibroses perissinusoidal, perivenular e portal são características relevantes no diagnóstico diferencial de esteatose e esteato-hepatite.
- Infiltrado inflamatório portal linfocitário revelou-se característica importante para o diagnóstico de esteato-hepatite nesta população.

- Os achados histopatológicos do presente estudo poderão contribuir com os debates internacionais atuais sobre o acréscimo de alguns critérios na proposta de uma nova classificação da doença hepática gordurosa não alcoólica.

e) O método de ultrassonografia apresenta baixa sensibilidade e alta especificidade no diagnóstico de doença hepática gordurosa não alcoólica. A quantificação da esteatose pelo US, quando obtida por critérios previamente padronizados, apresenta concordância com os achados histopatológicos.

f) O método de tomografia computadorizada sem contraste revelaba baixa sensibilidade e alta especificidade, atingindo melhor acurácia no diagnóstico de doença hepática gordurosa não alcoólica com o índice de atenuação hepática sobre a esplênica com valor < 1 .

g) Os fatores preditivos para doença hepática gordurosa não alcoólica na população com colelitíase são: glicemia alterada, aumento de colesterol total, obesidade central, e presença de esteatose ao US. Na existência de três ou mais fatores preditivos, preconiza-se a realização de biópsia hepática na mesma intervenção cirúrgica da colecistectomia.

Anexo A - Aprovação CAPPesq **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14/03/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0044/07**, intitulado: **"ESTUDO DAS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM PACIENTES PORTADORES DE COLELITÍASE COM ÊNFASE EM ESTEATOSE HEPÁTICA E ESTEATOHEPATITE"** apresentado pelo Departamento de **Patologia**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Prof.^a Dr^a. Edna Strauss

Pesquisador (a) Executante: Mônica Madeira Pinto

CAPPesq, 14 de março de 2007.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 3069 6442 Fax: 011 - 3069 6492 - e-mail: cappel@hcfmusp.br / secretariacappel@hcfmusp.br

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIMENTO

IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU SEU RESPONSÁVEL LEGAL

Paciente:

Nome:

Documento de identidade tipo:	Nº
-------------------------------	----

CPF: nº

Sexo: M ☐ - F ☐	Data de Nascimento:
---	---------------------

Endereço residencial:	Nº
-----------------------	----

Complemento

Cidade:	Estado:
---------	---------

CEP:	Telefone DDD ()
------	------------------

DAS EXPLICAÇÕES DO PSQUISADOR AO PACIENTE SOBRE A PESQUISA **Estudo das alterações hepáticas em portadores de colelitíase com ênfase em** **esteatose hepática e esteato-hepatite.**

- 1. JUSTIFICATIVA E OS OBJETIVOS DA PESQUISA:** Acreditamos que um considerável número de pessoas portadoras de cálculo biliar ou pedra na vesícula poderá apresentar associadamente alterações no fígado como depósito de gordura e inflamação que em alguns casos poderão evoluir para cirrose, sendo uma doença grave que poderá levar à morte. O objetivo desta pesquisa é diagnosticar e prevenir a evolução desta doença, para isto é preciso realizar uma retirada de um pedacinho do fígado (biópsia hepática) durante a cirurgia da retirada da vesícula.
- 2. PROCEDIMENOS QUE SERÃO UTILIZADO SE PROPÓSITOS, INCLUINDO A IDENTIFICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS QUE SÃO EXPERIMENTAIS:** Exames de laboratório e imagem (ultra-som) são NECESSÁRIOS PARA REALIZAR A CIRURGIA DA RETIRADA DA VESÍCULA. A tomografia computadorizada do abdômen realizada SEM CONTRASTE não causa nenhum risco de complicação, e serve para medir as alterações do fígado com maior detalhe. A biópsia hepática será realizada DURANTE a cirurgia da retirada da vesícula.
- 3. RISCOS ESPERADOS:** Necessidade de realizar a tomografia computadorizada no Hospital Jaraguá, mas este procedimento não causa risco, pois não será utilizado contraste. Durante a biópsia hepática poderá apresentar sangramento mínimo que SERÁ ESTANCADO SOB VISÃO DIRETA DURANTE O ATO DA RETIRADA DA **VESÍCULA**. A biópsia hepática NÃO CAUSARÁ DESCONFORTO MAIOR. O desconforto pós-operatório é causado pela cirurgia da retirada da vesícula.
- 4. BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS:** Diagnosticar problemas no fígado como depósito de gordura e/ou inflamação FORNECERÁ A **OPORTUNIDADE DE PREVENIR A PROGRESSÃO DA DOENÇA**, PODENDO EVITAR A EVOLUÇÃO PARA A CIRROSE, doença que poderá levar à morte.

- 5. PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS QUE POSSAM SER VANTAJOSOS PARA O INDIVÍDUO:** Os exames de sangue e de imagem poderão não revelar as alterações do fígado, que só aparecem na análise do fígado obtida por biópsia diagnóstico e a prevenção, assim como o tratamento.

ESCLARECIMENTO DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNADO:

- 1. ACESSO, A QUALQUER TEMPO, ÀS INFORMAÇÕES SOBRE PROCEDIMENTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS RELACIONAMENTOS À PESQUISA, INCLUSIVE PARA DIRIMIR EVENTUAIS DÚVIDAS:** Os pacientes serão acompanhados nos ambulatórios de cirurgia geral na grande São Paulo pertencentes à medicina do Grupo Amesp durante o pré e pós-operatório. A cirurgia será realizada no Hospital Jaraguá. O paciente receberá atendimento de qualquer intercorrência no serviço de urgência e emergência (PS) durante as 24 horas. No PS os médicos terão acesso AO RESPONSÁVEL PELA PESQUISA.
- 2. LIBERDADE DE RETIRAR SEU CONSENTIMENTO A QUALQUER MOMENTO E DE DEIXAR DE PARTICIPAR DO ESTUDO, SEM QUE ISTO TRAGA PREJUÍZO À CONTINUIDADE DA ASSISTÊNCIA:** A sua participação nesta pesquisa não é OBRIGATÓRIA, caso concorde em participar você poderá desistir a qualquer momento do seu tratamento. Sua decisão NÃO AFETARÁ OS CUIDADOS QUE VOCÊ RECEBERÁ NO TRATAMENTO REALACIONADO À CIRURGIA DA RETIRADA DA VESÍCULA.
- 3. SALVAGUARDA DA CONFIDENCIALIDADE, DE SIGILO E PRIVACIDADE:** Protegeremos as informações sobre você e sobre sua participação nesta pesquisa da melhor maneira possível. O seu nome não aparecerá em nenhum relatório. Entretanto, os médicos do Hospital das Clínicas e os membros da equipe de cirurgia do pesquisador podem, algumas vezes, olhar os seus registros relacionados com a pesquisa. Qualquer pessoa o Hospital das Clínicas pode querer fazer perguntas sobre a sua participação na pesquisa, mas você não precisa responder se não quiser.
Caso seja necessário entrar em contato com você por telefone, correio ou pessoalmente para programar visita ao hospital ou para qualquer outra providência para manutenção de sua privacidade, você não será identificado como participante da pesquisa.
- 4. DISPONIBILIDADE DE ASSISTÊNCIA NO HCFMUSP, POR EVENTUAIS DANOS À SAÚDE DECORRENTES DA PESQUISA:** Não serão realizados exames fora da rotina que possam levar a danos para a sua saúde. Pelo contrário, o tratamento, universalmente aceito, poderá beneficiá-lo.
- 5. VIABILIDADE DE INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS À SAÚDE DECORRENTES DA PESQUISA:** Você não receberá nenhum pagamento, porque você não tem obrigação de participar nesta pesquisa.
 - **SE TIVER ALGUM PROBLEMA OU SE TIVER OUTRAS PERGUNTAS:**
Se você tiver algum problema que pensa que pode estar relacionado com sua participação nesta pesquisa, ou se tiver qualquer pergunta sobre a pesquisa, ligue para o telefone: (11) 5542-8263.

- **ALTERNATIVAS PARA A PARTICIPAÇÃO:**

Você não tem a obrigação de participar na pesquisa, mas caso não participe, não poderemos afirmar se é ou não portador de inflamação no fígado. Neste caso, recomendamos que converse com seu médico e programe acompanhamento.

- **ABANDONO À PESQUISA:**

Você pode sair da pesquisa a qualquer momento. Se você escolher participar, pode mudar sua decisão a qualquer momento e abandonar a pesquisa.

Caso você decida sair da pesquisa depois desta ter começado, informe seu médico pesquisador por que você deseja sair.

Também é possível que você seja solicitado a sair da pesquisa se:

- ✓ O médico/grupo da clínica de pesquisa achar que é o melhor para você, ou
- ✓ Você não for capaz de seguir os procedimentos da pesquisa, ou
- ✓ Se a pesquisa for interrompida.

- **SEUS DIREITOS COMO PARTICIPANTE:**

Esta pesquisa foi revisada e aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e pela Comissão Nacional de Pesquisas com Seres Humanos. Se você tiver alguma pergunta sobre os seus direitos como participante da pesquisa, poderá entrar em contato no telefone: (11)5542-8263.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (ACORDO VOLUNTÁRIO)

Os benefícios, riscos e procedimentos da pesquisa intitulada **Estudo das Alterações Hepáticas em pacientes portadores de Colelitíase com ênfase em Esteatose Hepática e Esteato-hepatite** foram lidos e explicados. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas sobre a pesquisa, que foram respondidas satisfatoriamente. Eu estou de acordo em participar como voluntário.

Data

Assinatura ou marca do voluntário

Se o voluntário não puder ler o formulário, uma testemunha deve assinar aqui:

Eu estive presente enquanto os benefícios, riscos e procedimentos foram lidos ao voluntário.

Todas as perguntas foram respondidas e o voluntário concordou em participar na pesquisa.

Data

Assinatura da testemunha

Anexo C - Questionário Médico

Nº de ordem:

Iniciais: _____

Nome: _____

Data de nascimento: _____

Idade: _____

Sexo: _____

Profissão: _____

Endereço: _____

CEP: _____

Telefones:

Residência: _____ Comercial: _____ Celular: _____

Fax: _____ E-mail: _____

Contato de família: _____

Médico: Dra Mônica Madeira Pinto - CRM 54 607 data: _____

BIÓPSIA HEPÁTICA PORTADORES DE COLELITÍASE submetidos à COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA**1ª CONSULTA:**

DATA ULTRA/ TOMO: _____

2ª CONSULTA:

DATA LIBERAÇÃO: _____

DATA CIRURGIA: _____

DATA ANATOMOPATOLOGIA: _____

3ª CONSULTA:

DATA: _____

Grupo I: Fígado Normal ()

Grupo II: Esteatose Hepática ()

Grupo III: Esteato-hepatite ()

Grupo IV: Outras alterações Hepáticas ()

Grupo VI: Excluído

Observações:

Dados do Paciente:

Etnia: () 1. Branco () 2. Negro () 3. Pardo () 4. Amarelo

Peso:

Perca de peso: () não 0 () sim 1 Parâmetro: () 6 meses () 1 Ano

Ganho de peso: () não 0 () sim 1 Parâmetro: () 6 meses () 1 Ano

1. até 3 kg () 2. de 3 a 5 kg () 3. de 5 a 7 kg () 4. de 7 a 10 kg () 5. mais de 10 kg ()

6. Outros (descrever): _____

Doenças associadas: () não 0 () sim 1

1. () Dislipidemia

5. () Gastrite

9. () Hipotireoidismo

2. () DM

6. () HAS

10. () Nefrolitíase

3. () Doença Metabólica

7. () Hepatite

11. () Outras _____

4. () Esofagite

8. () Hipertireoidismo

Hábitos:

Etilismo: 0 () 1 () Tempo: 1. () de 6 meses a 1 ano () 2. de 1 a 3 anos () 3. de 3 a 6 anos
4. () mais de 6 anos

Abstinência: 0 () 1 () Tempo: 1. () de 6 meses a 1 ano () 2. de 1 a 3 anos () 3. de 3 a 6 anos
4. () mais de 6 anos

Tabagismo: 0 () 1 () Tempo: 1. () de 6 meses a 1 ano () 2. de 1 a 3 anos () 3. de 3 a 6 anos
4. () mais de 6 anos

Outros: _____ Tempo: 1. () de 6 meses a 1 ano () 2. de 1 a 3 anos () 3. de 3 a 6 anos
4. () mais de 6 anos

Uso de medicamentos: () não 0 () sim 1

Quais: 1. () Adalat

2. () Acidonicotino

3. () Amildarona

4. () Outros _____

Tempo: 1. () 1 ano

2. () 1 a 3 anos

3. () 3 a 5 anos

4. () mais de 5 anos

5. Outros: _____

Faz ou fez uso de dislipidêmico: () não 0 () sim 1

Qual: 1. () Provastatina

2. () Rosuvastatina

3. () Sivastatina

4. () Outros _____

Período: 1. () 1 ano

2. () 1 a 3 anos

3. () 3 a 5 anos

4. () mais de 5 anos

Contato com produto químico: () não 0 () sim 1

1. () Derivados petroquímicos

2. () Agrotóxicos

3. () Resíduos Industriais

4. () Outros

Hemotransfusão:

() não 0 () sim 1

Quando _____

Atividade Física:

() não 0 () sim 1

Qual _____

Frequência semanal: 1. () 1 vez 2. () 1 a 3 vezes 3. () diariamente

Antecedentes Familiares: () não 0 () sim 1 Qual(is) _____
(Doenças Hepáticas)

Antecedentes Cirúrgicos Abdominal : 0 () 1 () Qual(is): _____
Data ocorrência: _____

Antecedentes Ginecológicos: 1.- () G 2.- () P 3.- () A

Quadro Clínico

Dor abdominal: () não 0 () sim 1

Tempo da dor: 1. () até 3 meses 2. () de 3 a 6 meses 3. () de 6 a 12 meses
4. () de 12 a 24 meses 5. () de 24 a 48 meses 6. () + de 48 meses

Tipo da dor: 1. () cólica 2. () constante 3. () pontada
4. Outros : _____

Frequência: 1. () 1 x ao mês 2. () 2x ao mês 3. () 3x ao mês
4. () 4x ao mês. 5. () Diariamente 6. () Esporádico 7. () + que 4 vezes / mês

Topografia: 1. () epigástrico 2. () hipocôndrio D 3. () epigástrico/ hipocôndrio D
4. () Abdômen superior

Irradiação: 0 () 1 ()

Local: 1. () dorso 2. () epigástrico 3. () hipocôndrio D
4. () epigástrico/hipocôndrio D 5. () abdômen superior
6. () abdômen total.

Sintomas associados à dor abdominal:

1. () nenhum 2. () náuseas 3. () vômitos 4. () febre 5. () anorexia 6. () colúria
7. () acolia 8. () icterícia 9. () intolerância alimentos colicínéticos

10. Outros: _____

Na residência:

Uso de sintomáticos na residência ?: 0 () 1 ()

1. () Analgésico 2. () Antiespasmódicos 3. () Antiinflamatório.

Ficou em Observação no PS?: 0 () 1 ()

Frequência: 1. () semana 2. () mês 3. () frequência total

Uso de medicações? : 0 () 1 ()

0. () Não Utiliza 1. () Analgésico 2. () Antiespasmódicos 3. () Antiinflamatório.

Internação devido à colelitíase: 0 () não 1 () sim Período: _____

Motivo: _____

Uso de antibióticos? : 0 () 1 ()

Quanto e quais: 1. () Amicacina x Flagyl 2. () Rocefim x Flagyl 3. () Keflin

4. Outros : _____
Tempo: () dias

Pancreatite Aguda anterior: 0 () 1 () sim

Colecistite Aguda: 0 () 1 ()

Outros:

Exame Físico: Circunferência Abdominal

Circunferência abdominal*: _____ cm. **Peso :** _____ **IMC** _____

Altura: _____ **PA:** _____

Abdômen hepatomegalia : não () sim ()

Local da dor abdominal:

1. () epigástrico	2. () hipocôndrio D	3. () epigástrico/ hipocôndrio D
4. () abdômen superior	5. () abdômen total.	6. () Outros _____

Exames Radiológicos:

US * (/ /) :

Fígado:

Esteatose

1. () Leve 2. () Moderada 3. () Acentuada

Vesícula :

1. () parede normal 2. () parede espessa
3. () vesícula escleroatrófica 4. () hidrópica
5. () cálculos : 1. () único 2. () múltiplos
6. Outros: _____

Vias Biliares:

1. () normais 2. () dilatadas 3. Outros: _____

US - Protocolo (/ /)

Fígado:

- () não 0 () sim 1 **Esteatose** 0 () 1 ()
1.- () Leve 2.- () Moderada 3.- () Acentuada

Vesícula :

1. () parede normal 2. () parede espessa
3. () vesícula escleroatrófica 4.- () hidrópica
5. () cálculos : 1. () único 2. () múltiplos
6. Outros: _____

Vias Biliares:

1. () normais 2. () dilatadas 3. Outros: _____

TC

Índice I - Atenuação Esplênica - Atenuação Hepática

1. () > 9 HU 2. () > 10 HU:

Índice II Atenuação Hepática / atenuação Esplênica:

- 1.- () < 0,8 HU: 2.- () < 1 HU:

Laboratórios **Data:** _____

Hemograma: _____

1. () Glicemia jejum	7. () LDL-colesterol	13. () FA	19. () Bilirrubina indireta
2. () Insulina jejum	8. () HDL-colesterol	14. () GGT	20. () T3
3. () Uréia	9. () Albumina	15. () TAP	21. () T4
4. () Creatinina	10. () Prot. Totais	16. () INR	22. () TSH
5. () Triglicérides	11. () TGO	17. () Bilirrubina total	23. () Anti HCV
6. () Colesterol total	12. () TGP	18. () Bilirrubina direta	24. () HbsAg
			25. () FAN

Exames de imagens

DATA _____/_____/_____

US.

Esteatose:

0.	____	Ausente
1.	____	Leve
2.	____	Moderada
3.	____	Grave

Vesícula:

1.	____	Parede normal
2.	____	Parede espessa
3.	____	Vesícula Escleroatrofia
4.	____	Hidrópica

Cálculos:

1.	____	Único
2.	____	Múltiplos

Vias Biliares:

1.	____	Normais
2.	____	Dilatadas _____ CM

Outros _____

TC**ATENUAÇÃO HEPÁTICA**

HU	
HU	MÉDIA=
HU	

ATENUAÇÃO ESPLÊNICA

HU	MÉDIA=
HU	
HU	

Obsaerções _____

Cirurgia: Data : _____ Tempo cirúrgico: _____
Conversão: Não () Sim () Fita nº _____
Motivo: _____ Acidentes: _____

Colangiografia 0. () Normal 1 () Alterada
1. () coledocolitíase 2. () papilite
3. () dificuldade passagem duodeno

Resultado:

Nº de Biópsias: () 2. () 3.

Anátomo Patológico 1:

Vesícula Biliar: 1. () parede normal 2. () parede espessa
3. () Processo inflamatório crônico 4. () escleroatrófica

Biópsia Hepática: 1. () >10 2. () <10
Nº espaços portais:

Anexo D - Fórmula para a quantificação da ingestão alcoólica

Teor alcoólico

Bebida	Grau	Dose
Cerveja	4° - 8°	Copo - 250 mL Lata - 350 mL Garrafa - 660 mL
Cachaça	41° á 50°	Dose - 50 mL Litro - 1.000mL
Campari/Martini	22°	Cálice - 100 mL Garrafa - 660 mL
Vinho	12°	Taça - 150 mL Garrafa - 750 mL
Destilados (Whisky/ Vodka)	45°	Dose - 50 mL Litro - 1.000mL

Fórmula para Cálculo da Ingestão de Álcool

G/dia=volume (mL) x K constante x grau da bebida	
100	
K= 0,8	

Anexo E - Avaliação histopatológica

AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DA DOENÇA GORDUROSA DO FÍGADO

- 1) **ESTEATOSE MACROVESICULAR (Kleiner et al,2005)**
Intensidade: 0(<5%) [] 1+(5 – 33%) [] 2+ (33-66%) [] 3+(>66%) []
- 2) **ESTEATOSE MICROVESICULAR**
Ausência 0 [] Escassa 1 [] Presença 2 []
- 3) **BALONIZAÇÃO HEPATOCELULAR (Kleiner et al, 2005)**
Intensidade 0 [] 1+ [] 2+ []
- 4) **INFILTRADO INFLAMATÓRIO ACINAR (Kleiner et al, 2005)**
Intensidade 0 [] 1+(<2 focos por 200x) [] 2+ (2 – 4 focos por 200x) [] 3+ (>4 focos por 200x) []
Tipo: Linfocito [] Granulocítico [] Misto []
- 5) **INFILTRADO INFLAMATÓRIO PORTAL**
Intensidade: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []
Fenótipo celular: Linfocito [] Granulocítico [] Misto []
- 6) **FIBROSE**
Perlvenular: Intensidade 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []
Perissinusoidal: Intensidade 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []
Septal: Intensidade 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []
Portal: Intensidade 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []
- 7) **ESTADIAMENTO ARQUITETURAL**
Intensidade: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []
Estádio: Esteatose pura
Estádio 1: Fibrose limitada das áreas periventriculares (zonas 3)
Estádio 2: Fibrose perivascular com septos
Estádio 3: Septos fibrosos unindo estruturas vasculares com esboço de nódulos
Estádio 4: Cirrose
- 8) **SOBRECARGA DE FERRO**
Intensidade: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []
Hepatócitos [] Célis [] Kupffer [] Ductos []
- 9) **CORPÚSCULO HIALINO DE MALLORY**
Ausentes 0 [] Escassos 1+ [] Abundantes 2+ []
- 10) **PSEUDO-INCLUSÃO NUCLEAR DE GLICOGENIO**
Ausentes 0 [] Escassos 1+ [] Abundantes 2+ []

COMENTÁRIOS:

PATOLOGISTA: _____

Anexo F - Dados clínicos, laboratoriais e de imagem

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS										
Nº		Idade	Sexo	Nº lâmina	Etnia	DM	HAS	Dislipi.	Hipotir.	Tabag.
1	AGG	71	F	168359	Branco	Não	Não	Não	Não	Sim
2	AGMS	34	F	183704	Branco	Não	Sim	Não	Não	Não
3	ASR	26	F	177449	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
4	AXSNC	30	F	181652	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
5	AAOS	45	F	179168	Negro	Sim	Sim	Sim	Não	Não
6	AM	32	M	170120	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
7	ACSM	30	F	145223	Pardo	Não	Não	Não	Não	Não
8	ACG	58	F	177217	Branco	Não	Sim	Não	Não	Não
9	AJA	76	F	172661	Branco	Sim	Não	Não	Não	Não
10	MAS	33	F	170122	Branco	Não	Não	Não	Não	Sim
11	AMJS	62	F	179930	Branco	Sim	Sim	Sim	Não	Não
12	AC	37	F	156319	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
13	AMM	49	F	180609	Pardo	Não	Não	Não	Não	Não
14	ABNO	44	F	177216	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
15	ASA	45	F	144989	Branco	Sim	Não	Sim	Não	Não
16	AAS	63	M	144622	Branco	Não	Sim	Sim	Não	Não
17	AB	76	M	165535	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
18	ACM	42	M	190338	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
19	ACS	68	M	144157	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
20	AJL	48	M	168968	Branco	Não	Sim	Sim	Não	Não
21	AFTS	47	F	149501	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
22	AFBC	32	F	171139	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
23	AC	80	M	160534	Branco	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
24	BOA	57	M	179928	Branco	Não	Sim	Sim	Não	Não
25	BADA	42	F	166253	Branco	Não	Sim	Sim	Não	Não
26	CSS	52	F	155756	Pardo	Não	Não	Não	Sim	Não
27	CFFS	38	F	162195	Negro	Não	Sim	Não	Não	Não
28	CPS	44	F	181011	Pardo	Não	Não	Não	Não	Não
29	CTG	49	F	150243	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
30	CL	48	M	159178	Branco	Não	Não	Não	Não	Sim
31	DMS	23	F	173009	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
32	DPLS	36	F	147356	Pardo	Não	Não	Não	Não	Não
33	DAF	34	M	144245	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
34	DNA	30	F	151636	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
35	DRSCA	26	F	140367	Negro	Não	Não	Não	Não	Não
36	DS	29	F	161444	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
37	DMS	29	F	153403	Negro	Não	Não	Não	Não	Não
38	DMC	32	F	164301	Pardo	Não	Não	Não	Não	Não
39	DBS	57	M	162196	Negro	Não	Não	Sim	Não	Não
40	ETS	43	M	191069	Branco	Não	Não	Sim	Não	Não
41	EBN	31	F	168361	Negro	Não	Não	Não	Não	Não
42	ESF	42	F	178360	Pardo	Não	Não	Não	Não	Não
43	EBM	37	M	152913	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
44	EMF	73	F	154404	Branco	Sim	Não	Sim	Sim	Não
45	EPZ	26	F	144905	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
46	EPC	53	F	181651	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
47	ESP	44	M	176018	Branco	Não	Sim	Não	Não	Sim
48	EMSO	55	F	159392	Pardo	Não	Não	Não	Não	Sim
49	FNA	62	M	151637	Pardo	Sim	Sim	Não	Não	Não
50	FSS	27	F	155264	Pardo	Não	Não	Não	Não	Não

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS										
Nº		Idade	Sexo	Nº lâmina	Etnia	DM	HAS	Dislipi.	Hipotir.	Tabag.
51	FNG	28	F	137854	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
52	GSM	58	F	160443	Branco	Não	Sim	Não	Não	Não
53	GOS	43	M	178082	Branco	Não	Não	Sim	Não	Não
54	GRC	43	F	173581	Branco	Não	Não	Não	Não	Sim
55	GA	69	F	166769	Amarelo	Não	Não	Sim	Sim	Não
56	GPS	46	F	179929	Branco	Não	Sim	Não	Não	Não
57	GCSS	38	F	182238	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
58	GM	34	F	190348	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
59	HPAP	32	F	167318	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
60	HGS	45	F	175685	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
61	HMS	64	F	174732	Negro	Não	Sim	Não	Não	Não
62	ICV	58	F	155265	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
63	ICPM	53	F	154844	Branco	Não	Não	Sim	Não	Não
64	ISC	39	F	146031	Branco	Não	Não	Sim	Sim	Não
65	ITI	56	F	164409	Amarelo	Não	Não	Sim	Não	Não
66	ILG	52	F	150808	Branco	Não	Não	Sim	Não	Não
67	JGNC	23	F	190047	Branco	Não	Não	Sim	Não	Não
68	JCSB	31	F	176772	Branco	Não	Não	Não	Não	Sim
69	JMO	39	F	141562	Branco	Não	Não	Não	Não	Sim
70	JLG	50	F	163252	Branco	Não	Sim	Sim	Não	Não
71	JBAO	36	M	171427	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
72	JDB	52	M	173010	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
73	JAC	58	F	171138	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
74	JMUS	50	F	178361	Pardo	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
75	JOB	40	F	171266	Branco	Não	Não	Sim	Não	Não
76	JPR	47	M	163016	Pardo	Não	Sim	Não	Não	Sim
77	JAP	39	F	156525	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
78	JLC	35	F	171428	Pardo	Não	Não	Não	Não	Não
79	KCBS	34	F	164324	Branco	Não	Sim	Sim	Não	Não
80	KAT	23	F	145366	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
81	KBMCV	25	F	150807	Branco	Não	Não	Não	Sim	Não
82	LSF	56	F	153624	Pardo	Sim	Sim	Não	Não	Não
83	LT	27	F	191071	Branco	Não	Não	Não	Sim	Não
84	LSN	24	F	155919	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
85	LS	30	F	166770	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
86	LFSC	32	F	152912	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
87	LAS	60	F	170124	Branco	Sim	Sim	Sim	Não	Não
88	LRDH	55	F	161443	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
89	MRAP	43	F	167920	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
90	MOS	40	M	168358	Branco	Não	Não	Sim	Não	Não
91	MCS	36	F	144134	Branco	Não	Não	Sim	Não	Sim
92	MRM	38	F	177801	Branco	Não	Não	Não	Sim	Não
93	MMCV	67	F	143251	Branco	Não	Sim	Sim	Não	Sim
94	MSBS	65	F	164219	Pardo	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
95	MAPL	47	F	179453	Branco	Não	Sim	Não	Não	Não
96	MAMSE	41	F	182239	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
97	MASR	44	F	171140	Branco	Não	Sim	Não	Não	Não
98	MAFR	36	F	140104	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
99	MAF	43	F	143069	Negro	Não	Não	Não	Não	Não
100	MAFS	45	F	190045	Branco	Não	Não	Não	Não	Não

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS										
Nº		Idade	Sexo	Nº lâmina	Etnia	DM	HAS	Dislipi.	Hipotir.	Tabag.
101	MAP	54	F	168969	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
102	MCGM	58	F	162194	Branco	Não	Sim	Não	Não	Não
103	MCCS	46	F	174119	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
104	MDS	60	F	166771	Branco	Não	Sim	Sim	Não	Não
105	MFCGA	54	F	146405	Branco	Não	Sim	Sim	Não	Não
106	MFSO	35	F	175687	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
107	MFSBM	49	F	159418	Negro	Não	Não	Não	Sim	Não
108	MCSF	42	F	155755	Pardo	Não	Sim	Não	Sim	Não
109	MSN	56	F	153426	Branco	Não	Sim	Não	Não	Não
110	MEP	51	F	153402	Branco	Não	Sim	Não	Não	Não
111	MEOP	38	F	163218	Pardo	Não	Não	Não	Não	Não
112	MGL	42	F	175686	Branco	Sim	Não	Não	Não	Não
113	MHMS	25	F	154834	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
114	MLRO	58	F	182816	Branco	Não	Não	Não	Não	Sim
115	MNAQ	48	F	160462	Pardo	Não	Sim	Não	Não	Não
116	MRF	64	F	182815	Branco	Sim	Sim	Não	Não	Não
117	MRMV	63	F	163224	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
118	MSFO	58	F	149859	Branco	Não	Não	Sim	Não	Não
119	MMS	36	F	183800	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
120	MIMC	43	F	140547	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
121	MSN	42	F	155266	Amarelo	Não	Não	Não	Não	Não
122	MAVS	45	F	177802	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
123	MMCL	66	F	168966	Branco	Não	Não	Não	Não	Sim
124	MAG	19	F	145544	Amarelo	Não	Não	Não	Não	Não
125	MAJR	47	F	169063	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
126	MCM	38	F	154761	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
127	NALDS	34	F	165909	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
128	NSM	56	F	181010	Pardo	Não	Sim	Não	Não	Não
129	NSR	41	F	176019	Branco	Não	Não	Não	Não	Sim
130	NPS	66	F	191073	Branco	Sim	Sim	Não	Não	Não
131	ORC	59	M	182240	Branco	Sim	Sim	Não	Sim	Não
132	PAA	32	F	150854	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
133	RTS	68	F	174733	Branco	Não	Sim	Sim	Sim	Não
134	RS	56	M	190043	Negro	Não	Não	Não	Não	Não
135	RSA	41	F	144623	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
136	RFP	38	F	161441	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
137	RGN	56	M	173582	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
138	RAF	56	F	183705	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
139	RASS	59	F	190341	Branco	Não	Sim	Sim	Não	Não
140	RMR	25	F	173582	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
141	SSM	46	F	150564	Negro	Não	Não	Não	Não	Não
142	SMSO	51	F	174731	Branco	Não	Não	Não	Sim	Não
143	SCTS	20	F	145545	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
144	SSA	43	F	190239	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
145	SAR	38	F	156988	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
146	SSM	24	F	161442	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
147	SAM	35	F	151635	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
148	SS	40	F	168967	Pardo	Não	Não	Não	Não	Não
149	STS	58	F	170915	Branco	Não	Não	Sim	Sim	Não
150	TPN	56	F	153084	Pardo	Sim	Não	Não	Não	Sim

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS										
Nº		Idade	Sexo	Nº lâmina	Etnia	DM	HAS	Dislipi.	Hipotir.	Tabag.
151	TAL	65	F	139913	Branco	Não	Sim	Sim	Não	Não
152	TCLR	44	F	150238	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
153	TSDA	59	F	156317	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
154	VAP	45	F	174120	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
155	VMPM	48	F	169064	Branco	Não	Não	Sim	Não	Não
156	VBOF	51	F	168360	Branco	Sim	Não	Não	Não	Não
157	VLGT	58	F	178759	Branco	Não	Não	Não	Sim	Não
158	VD	66	F	162592	Branco	Não	Sim	Não	Não	Não
159	WJF	65	M	177448	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
160	WJPB	31	F	178760	Branco	Não	Não	Não	Não	Não
161	ZMS	29	F	173580	Branco	Não	Não	Não	Não	Não

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS							
Nº	Anticoncepcional	Uso Dislip.	Gesta (nº filhos)	Presença	Tempo (meses)	Tipo	Frequência (meses)
1	Não	Não	2	Sim	De 24 a 48	Cólica	1 vez/mês
2	Não	Não	2	Sim	Até 3	Cólica	1 vez/mês
3	Não	Não	1	Sim	De 6 a 12	Cólica	3 vezes/mês
4	Não	Não	0	Sim	De 12 a 24	Cólica	Diariamente
5	Não	Sim	3	Sim	De 24 a 48	Cólica	3 vezes/mês
6	Não	Não	0	Sim	De 6 a 12	Cólica	Esporádico
7	Sim	Não	0	Sim	De 6 a 12	Cólica	Diariamente
8	Não	Não	4	Sim	De 6 a 12	Cólica	1 vez/mês
9	Não	Não	13	Não	0	Assintomático	0
10	Não	Não	1	Não	0	Assintomático	0
11	Não	Sim	6	Sim	Até 3	Cólica	1 vez/mês
12	Não	Não	2	Sim	De 3 a 6	Cólica	2 vezes/mês
13	Não	Não	0	Sim	Até 3	Cólica	1 vez/mês
14	Não	Não	3	Sim	De 3 a 6	Cólica	Diariamente
15	Não	Não	3	Sim	De 12 a 24	Constante	Esporádico
16	Não	Não	0	Sim	+ 48	Cólica	1 vez/mês
17	Não	Não	0	Sim	De 24 a 48	Cólica	Esporádico
18	Não	Não	0	Sim	De 12 a 24	Cólica	2 vezes/mês
19	Não	Não	0	Sim	De 12 a 24	Cólica	Esporádico
20	Não	Sim	0	Sim	+ 48	Cólica	2 vezes/mês
21	Não	Não	2	Sim	De 3 a 6	Pontada	Esporádico
22	Não	Não	4	Sim	+ 48	Cólica	1 vez/mês
23	Não	Sim	0	Sim	De 24 a 48	Cólica	Esporádico
24	Não	Sim	0	Sim	Até 3	Cólica	1 vez/mês
25	Não	Não	3	Não	0	Assintomático	0
26	Não	Não	2	Sim	De 12 a 24	Queimação	4 vezes/mês
27	Não	Não	5	Sim	De 3 a 6	Cólica	Diariamente
28	Sim	Não	0	Sim	De 6 a 12	Cólica	Esporádico
29	Não	Não	2	Não	0	Assintomático	0
30	Não	Não	0	Sim	Até 3	Cólica	1 vez/mês
31	Não	Não	2	Sim	De 6 a 12	Cólica	4 vezes/mês
32	Sim	Não	2	Sim	De 12 a 24	Cólica	1 vez/mês
33	0	Não	0	Sim	De 3 a 6	Cólica	Esporádico
34	0	Não	1	Sim	De 12 a 24	Cólica	Diariamente
35	Sim	Não	1	Sim	De 6 a 12	Constante	1 vez/mês
36	Sim	Não	0	Sim	De 3 a 6	Cólica	Esporádico
37	Sim	Não	3	Sim	Até 3	Cólica	Esporádico
38	Sim	Não	1	Sim	De 24 a 48	Cólica	1 vez/mês
39	Não	Sim	0	Sim	De 6 a 12	Cólica	Esporádico
40	Não	Não	0	Sim	De 3 a 6	Cólica	1 vez/mês
41	Não	Não	0	Sim	De 6 a 12	Cólica	1 vez/mês
42	Não	Não	5	Sim	Até 3	Cólica	1 vez/mês
43	Não	Não	0	Sim	De 24 a 48	Cólica	Esporádico
44	Não	Sim	1	Não	0	Assintomático	0
45	Não	Não	0	Sim	Até 3	Cólica	Diariamente
46	Não	Não	3	Não	0	Assintomático	0
47	Não	Não	0	Sim	De 3 a 6	Cólica	1 vez/mês
48	Não	Não	5	Não	0	Assintomático	0
49	Não	Não	0	Sim	De 6 a 12	Cólica	1 vez/mês
50	Não	Não	1	Sim	De 24 a 48	Cólica	4 vezes/mês

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS							
Nº	Anticoncepcional	Uso Dislip.	Gesta (nº filhos)	Presença	Tempo (meses)	Tipo	Frequência (meses)
51	Sim	Não	1	Sim	De 6 a 12	Cólica	1 vez/mês
52	Não	Não	4	Sim	De 3 a 6	Cólica	Esporádico
53	Não	Não	0	Sim	De 3 a 6	Cólica	1 vez/mês
54	Não	Não	3	Sim	De 24 a 48	Cólica	1 vez/mês
55	Não	Sim	4	Sim	De 24 a 48	Cólica	1 vez/mês
56	Não	Não	1	Sim	De 3 a 6	Pontada	1 vez/mês
57	Não	Não	5	Sim	De 12 a 24	Cólica	Diariamente
58	Não	Não	0	Sim	Até 3	Cólica	Esporádico
59	Sim	Não	2	Sim	De 12 a 24	Cólica	4 vezes/mês
60	Sim	Não	0	Não	0	Assintomático	0
61	Não	Não	2	Sim	De 6 a 12	Cólica	1 vez/mês
62	Não	Não	1	Sim	De 6 a 12	Cólica	1 vez/mês
63	Não	Não	2	Não	0	Assintomático	0
64	Não	Não	2	Sim	De 3 a 6	Cólica	2 vezes/mês
65	Não	Não	3	Sim	De 6 a 12	Cólica	3 vezes/mês
66	Não	Sim	2	Não	0	Assintomático	0
67	Sim	Não	0	Sim	Até 3	Cólica	1 vez/mês
68	Não	Não	3	Sim	Até 3	Constante	Diariamente
69	Sim	Não	0	Sim	Até 3	Pontada	2 vezes/mês
70	Não	Não	2	Sim	De 6 a 12	Cólica	1 vez/mês
71	Não	Não	0	Sim	Até 3	Cólica	1 vez/mês
72	Não	Não	0	Sim	Até 3	Cólica	3 vezes/mês
73	Não	Não	7	Sim	De 24 a 48	Cólica	4 vezes/mês
74	Não	Sim	3	Sim	Até 3	Cólica	3 vezes/mês
75	Não	Não	2	Sim	De 6 a 12	Cólica	+4 vezes/mês
76	Não	Não	Não	Sim	Até 3	Cólica	2 vezes/mês
77	Não	Não	5	Sim	De 6 a 12	Cólica	Diariamente
78	Não	Não	1	Sim	De 3 a 6	Cólica	2 vezes/mês
79	Não	Sim	1	Sim	Até 3	Cólica	4 vezes/mês
80	Não	Não	0	Sim	Até 3	Cólica	Diariamente
81	Não	Não	1	Sim	De 3 a 6	Cólica	1 vez/mês
82	Não	Não	3	Não	0	Assintomático	0
83	Não	Não	1	Sim	De 3 a 6	Cólica	+4 vezes/mês
84	Não	Não	0	Sim	Até 3	Cólica	4 vezes/mês
85	Sim	Não	0	Sim	De 3 a 6	Cólica	2 vezes/mês
86	Sim	Não	5	Sim	De 3 a 6	Pontada	1 vez/mês
87	Não	Não	3	Sim	De 3 a 6	Cólica	2 vezes/mês
88	Não	Não	0	Não	0	Assintomático	0
89	Não	Não	3	Sim	Até 3	Cólica	1 vez/mês
90	Não	Sim	0	Sim	De 6 a 12	Constante	Esporádico
91	Não	Não	2	Sim	De 6 a 12	Cólica	3 vezes/mês
92	Não	Não	0	Sim	Até 3	Cólica	4 vezes/mês
93	Não	Não	0	Sim	De 3 a 6	Cólica	1 vez/mês
94	Não	Sim	3	Sim	De 24 a 48	Cólica	2 vezes/mês
95	Não	Não	4	Sim	De 12 a 24	Cólica	3 vezes/mês
96	Não	Não	4	Sim	Até 3	Cólica	4 vezes/mês
97	Não	Não	2	Sim	+ 48	Cólica	Esporádico
98	Não	Não	2	Sim	Até 3	Cólica	Esporádico
99	Não	Não	1	Sim	+ 48	Cólica	Esporádico
100	Não	Não	2	Não	0	Assintomático	0

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS							
Nº	Anticoncepcional	Uso Dislip.	Gesta (nº filhos)	Presença	Tempo (meses)	Tipo	Frequência (meses)
101	Não	Não	3	Sim	De 12 a 24	Cólica	Esporádico
102	Não	Não	2	Sim	De 6 a 12	Cólica	Diariamente
103	Não	Não	1	Sim	De 6 a 12	Cólica	Esporádico
104	Não	1	2	Sim	De 24 a 48	Cólica	1 vez/mês
105	Não	Não	2	Não	0	Assintomático	0
106	Sim	Não	2	Sim	De 12 a 24	Cólica	Esporádico
107	Não	Não	2	Sim	De 6 a 12	Cólica	Esporádico
108	Não	Não	1	Sim	De 6 a 12	Cólica	4 vezes/mês
109	Não	Não	3	Sim	De 24 a 48	Cólica	1 vez/mês
110	Não	Não	3	Sim	De 3 a 6	Cólica	1 vez/mês
111	Não	Não	3	Sim	De 3 a 6	Cólica	Esporádico
112	Não	Não	8	Sim	Até 3	Cólica	Esporádico
113	Não	Não	1	Sim	+ 48	Cólica	Esporádico
114	Não	Não	2	Não	0	Assintomático	0
115	Não	Não	3	Sim	De 3 a 6	Cólica	4 vezes/mês
116	Não	Não	2	Não	0	Assintomático	0
117	Não	Não	5	Não	0	Assintomático	0
118	Não	Sim	2	Sim	Até 3	Cólica	1 vez/mês
119	Não	Não	4	Sim	De 3 a 6	Cólica	+4 vezes/mês
120	Não	Não	2	Sim	De 6 a 12	Cólica	1 vez/mês
121	Não	Não	1	Sim	+ 48	Cólica	Esporádico
122	Sim	Não	2	Sim	Até 3	Cólica	1 vez/mês
123	Não	Não	5	Sim	Até 3	Cólica	Esporádico
124	Não	Não	0	Sim	De 12 a 24	Cólica	Esporádico
125	Não	Não	3	Sim	+ 48	Cólica	2 vez/mês
126	Não	Não	1	Sim	De 12 a 24	Cólica	Esporádico
127	Não	Não	1	Sim	De 24 a 48	Cólica	Esporádico
128	Não	Não	1	Sim	De 6 a 12	Cólica	1 vez/mês
129	Não	Não	3	Sim	De 6 a 12	Cólica	Esporádico
130	Não	Não	2	Sim	De 3 a 6	Cólica	1 vez/mês
131	Não	Não	0	Sim	De 6 a 12	Queimação	Diariamente
132	Sim	Não	0	Sim	De 3 a 6	Cólica	Esporádico
133	Não	Sim	3	Não	0	Assintomático	0
134	Não	Não	0	Sim	De 12 a 24	Cólica	Esporádico
135	Não	Não	1	Sim	De 6 a 12	Cólica	Esporádico
136	Não	Não	4	Sim	De 12 a 24	Cólica	1 vez/mês
137	Não	Não	0	Sim	De 12 a 24	Cólica	4 vezes/mês
138	Não	Não	5	Não	0	Assintomático	0
139	Não	Sim	9	Sim	Até 3	Cólica	Esporádico
140	Sim	Não	1	Sim	Até 3	Cólica	3 vezes/mês
141	Não	Não	0	Sim	De 3 a 6	Cólica	Esporádico
142	Não	Não	4	Não	0	Assintomático	0
143	Sim	Não	1	Sim	De 3 a 6	Cólica	1 vez/mês
144	Não	Não	2	Sim	Até 3	Cólica	Esporádico
145	Não	Não	2	Sim	De 12 a 24	Cólica	Diariamente
146	Sim	Não	0	Sim	De 24 a 48	Cólica	4 vezes/mês
147	Não	Não	2	Não	0	Assintomático	0
148	Não	Não	4	Sim	De 6 a 12	Cólica	3 vezes/mês
149	Não	Sim	3	Sim	Até 3	Cólica	Diariamente
150	Não	Não	4	Sim	Até 3	Cólica	Esporádico

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS							
Nº	Anticoncepcional	Uso Dislip.	Gesta (nº filhos)	Presença	Tempo (meses)	Tipo	Frequência (meses)
151	Não	Sim	3	Sim	De 6 a 12	Cólica	1 vez/mês
152	Não	Não	2	Sim	De 6 a 12	Cólica	Esporádico
153	Não	Não	4	Não	0	Assintomático	0
154	Não	Não	1	Sim	De 12 a 24	Cólica	2 vezes/mês
155	Não	Não	4	Sim	De 3 a 6	Cólica	1 vez/mês
156	Não	Não	3	Sim	De 6 a 12	Cólica	4 vezes/mês
157	Não	Não	3	Sim	De 3 a 6	Cólica	1 vez/mês
158	Não	Não	2	Não	0	Assintomático	0
159	Não	Não	0	Não	0	Assintomático	0
160	Sim	Não	1	Sim	Até 3	Cólica	3 vezes/mês
161	Sim	Não	1	Sim	De 12 a 24	Cólica	4 vezes/mês

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS			
Nº	Topografia	Irradiação	Local IRR 1
1	Epigástrico	Sim	Dorso
2	Epigástrico/Hipocôndrio D	Sim	Dorso
3	Hipocôndrio D	Não	0
4	Epigástrico	Não	0
5	Abdômen superior	Sim	Dorso
6	Epigástrico	Não	0
7	Epigástrico	Sim	Epigástrico/Hipocôndrio D
8	Hipocôndrio D	Não	0
9	Nenhum	Não	0
10	Nenhum	Não	0
11	Epigástrico/Hipocôndrio D	Não	0
12	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
13	Epigástrico/Hipocôndrio D	Sim	Abdômen total
14	Hipocôndrio D	Sim	Dorso + Epigástrico
15	Hipocôndrio D	Não	0
16	Hipocôndrio D	Não	0
17	Abdômen superior	Não	0
18	Epigástrico	Sim	Hipocôndrio E
19	Epigástrico/Hipocôndrio D	Não	0
20	Epigástrico	Sim	Dorso
21	Hipocôndrio D	Sim	Abdômen superior
22	Epigástrico	Sim	Hipocôndrio D
23	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
24	Epigástrico	Sim	Abdômen total
25	Nenhum	Não	0
26	Epigástrico	Não	0
27	Epigástrico	Sim	Dorso + Hipocôndrio D
28	Hipocôndrio D	Sim	Abdômen total
29	Nenhum	Não	0
30	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
31	Epigástrico	Sim	Hipocôndrio D
32	Epigástrico	Sim	Abdômen total
33	Epigástrico	Não	0
34	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
35	Epigástrico	Sim	Abdômen superior
36	Epigástrico	Sim	Dorso
37	Hipocôndrio D	Não	0
38	Hipocôndrio D	Não	0
39	Epigástrico/Hipocôndrio D	Não	0
40	Hipocôndrio D	Sim	Tóxax
41	Epigástrico	Sim	Dorso
42	Epigástrico	Sim	Dorso
43	Epigástrico	Sim	Dorso
44	Nenhum	Não	0
45	Epigástrico	Sim	Epigástrico/Hipocôndrio D
46	Nenhum	Não	0
47	Epigástrico	Não	0
48	Nenhum	Não	0
49	Epigástrico	Sim	Dorso
50	Epigástrico	Sim	Epigástrico

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS			
Nº	Topografia	Irradiação	Local IRR 1
51	Epigástrico	Sim	Dorso
52	Epigástrico/Hipocôndrio D	Sim	Epigástrico
53	Epigástrico	Não	0
54	Hipocôndrio D	Não	0
55	Hipocôndrio D	Não	0
56	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
57	Hipocôndrio D	Sim	Abdômen superior
58	Epigástrico	Não	0
59	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
60	Nenhum	Não	0
61	Epigástrico	Não	0
62	Epigástrico	Sim	Abdômen superior
63	Nenhum	Não	0
64	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
65	Epigástrico	Sim	Hipocôndrio D
66	Nenhum	Não	0
67	Epigástrico	Não	0
68	Hipocôndrio D	Sim	Hipocôndrio D
69	Hipocôndrio D	Sim	Dorso + Abdômen total
70	Hipocôndrio D	Não	0
71	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
72	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
73	Epigástrico/Hipocôndrio D	Sim	Dorso
74	Epigástrico	Sim	Dorso + Hepogástrico/Hipocôndrio D
75	Epigástrico	Sim	Abdômen superior
76	Hipocôndrio D	Sim	Epigástrico
77	Epigástrico	Sim	Dorso + Hipocôndrio D
78	Epigástrico	Sim	Dorso + Hipocôndrio D
79	Epigástrico	Sim	Dorso
80	Epigástrico	Sim	Dorso
81	Hipocôndrio D	Sim	Epigástrico/Hipocôndrio D
82	Nenhum	Não	0
83	Epigástrico	Sim	Dorso
84	Epigástrico	Sim	Dorso
85	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
86	Abdômen superior	Sim	Dorso
87	Hipocôndrio D	Não	0
88	Nenhum	Não	0
89	Epigástrico	Sim	Dorso
90	Hipocôndrio D	Não	0
91	Hipocôndrio D	Não	0
92	Epigástrico	Sim	Dorso + Hipocôndrio D
93	Hipocôndrio D	Sim	Epigástrico
94	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
95	Epigástrico	Sim	Abdômen superior
96	Hipocôndrio D	Sim	Epigástrico
97	Epigástrico	Não	0
98	Epigástrico	Sim	Dorso + Hipocôndrio D
99	Hipocôndrio D	Sim	Dorso + Epigástrico
100	Nenhum	Não	0

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS			
Nº	Topografia	Irradiação	Local IRR 1
101	Hipocôndrio D	Sim	Epigástrico/Hipocôndrio D
102	Epigástrico/Hipocôndrio D	Sim	Dorso
103	Epigástrico	Sim	Dorso + Hipocôndrio D
104	Abdômen superior	Não	0
105	Nenhum	Não	0
106	Epigástrico	Sim	Dorso + Hipocôndrio D
107	Hipocôndrio D	Sim	Abdômen total
108	Hipocôndrio D	Sim	Abdômen superior
109	Hipocôndrio D	Sim	Dorso + Epigástrico
110	Epigástrico	Sim	Epigástrico/Hipocôndrio D
111	Hipocôndrio D	Sim	Dorso + Abdômen superior
112	Hipocôndrio D	Sim	Dorso + Epigástrico
113	Hipocôndrio D	Não	0
114	Nenhum	Não	0
115	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
116	Nenhum	Não	0
117	Nenhum	Não	0
118	Epigástrico/Hipocôndrio D	Sim	Dorso
119	Epigástrico/Hipocôndrio D	Sim	Dorso
120	Hipocôndrio D	Não	0
121	Epigástrico	Sim	Hipocôndrio D
122	Epigástrico/Hipocôndrio D	Sim	Abdômen superior
123	Epigástrico/Hipocôndrio D	Sim	Dorso + Hipocôndrio D
124	Epigástrico	Sim	Dorso
125	Epigástrico	Não	0
126	Abdômen superior	Não	0
127	Epigástrico	Sim	Dorso
128	Abdômen superior	Não	0
129	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
130	Epigástrico/Hipocôndrio D	Não	0
131	Abdômen superior	Não	0
132	Hipocôndrio D	Sim	Epigástrico
133	Nenhum	Não	0
134	Epigástrico	Não	0
135	Epigástrico	Sim	Dorso
136	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
137	Hipocôndrio D	Sim	Dorso + Epigástrico
138	Nenhum	Não	0
139	Epigástrico/Hipocôndrio D	Não	0
140	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
141	Epigástrico	Sim	Abdômen superior
142	Nenhum	Não	0
143	Hipocôndrio D	Sim	Abdômen total
144	Epigástrico	Sim	Abdômen superior
145	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
146	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
147	Nenhum	Não	0
148	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
149	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
150	Hipocôndrio D	Não	0

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS			
Nº	Topografia	Irradiação	Local IRR 1
151	Hipocôndrio D	Sim	Epigástrico/Hipocôndrio D
152	Epigástrico	Não	0
153	Nenhum	Não	0
154	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
155	Hipocôndrio D	Sim	Dorso
156	Hipocôndrio D	Sim	Dorso + Epigástrico
157	Epigástrico	Sim	Abdômen superior
158	Nenhum	Não	0
159	Nenhum	Não	0
160	Hipocôndrio D	Sim	Epigástrico
161	Epigástrico	Não	0

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS		
Nº	Sintomas Associados	Medicamento na residência
1	Náuseas	Sim
2	0	Não
3	0	Sim
4	Intolerância a alimentos colicinéticos	Sim
5	Náuseas + Vômitos	Sim
6	Intolerância a alimentos colicinéticos	Não
7	Náuseas	Sim
8	Náuseas	Sim
9	0	Não
10	Vômitos	Não
11	Náuseas + Vômitos	Sim
12	Náuseas + Intolerância a alimentos colicinéticos	Sim
13	Vômitos	Não
14	Náuseas + Intolerância a alimentos colicinéticos	Não
15	Vômitos	Não
16	0	Sim
17	0	Não
18	0	Não
19	Febre	Não
20	Náuseas + Vômitos	Não
21	Náuseas + Vômitos + Intolerância a alimentos colicinéticos	Não
22	Náuseas + Vômitos + Intolerância a alimentos colicinéticos	Sim
23	0	Sim
24	Vômitos	Sim
25	0	Não
26	Náuseas + Intolerância a alimentos colicinéticos	Não
27	Febre + Intolerância a alimentos colicinéticos	Sim
28	Náuseas + Vômitos + Intolerância a alimentos colicinéticos	Sim
29	0	Não
30	0	Não
31	Vômitos + Intolerância a alimentos colicinéticos	Sim
32	Náuseas	Não
33	0	Sim
34	Vômitos + Febre	Sim
35	Náuseas	Sim
36	Náuseas + Vômitos + Colúria + Acolia	Sim
37	Náuseas + Vômitos + Colúria + Acolia	Sim
38	Náuseas	Sim
39	Obstipação intestinal	Sim
40	Intolerância a alimentos colicinéticos	Sim
41	0	Sim
42	Náuseas + Intolerância a alimentos colicinéticos	Não
43	Náuseas + Vômitos	Não
44	Empoachamento	Não
45	Vômitos	Sim
46	Náuseas	Não
47	Vômitos	Sim
48	Náuseas + Empoachamento	Não
49	Febre	Não
50	Vômitos	Sim

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS		
Nº	Sintomas Associados	Medicamento na residência
51	Náuseas	Não
52	Náuseas	Não
53	0	Não
54	Náuseas + Intolerância a alimentos gordurosos + Empachamento	Não
55	Náuseas	Não
56	Náuseas + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
57	Náuseas	Sim
58	0	Não
59	Náuseas + Colúria+ Acolia	Sim
60	Empachamento	Não
61	0	Não
62	Náuseas + Vômitos + Sudorese	Sim
63	0	Não
64	Náuseas	Sim
65	Náuseas	Sim
66	Vômitos	Não
67	Náuseas + Vômitos + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
68	Náuseas	Sim
69	0	Sim
70	Vômitos + Intolerância a alimentos gordurosos	Não
71	Náuseas + Intolerância a alimentos gordurosos	Não
72	Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
73	Náuseas	Sim
74	Intolerância a alimentos gordurosos	Não
75	Náuseas + Vômitos	Sim
76	Náuseas + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
77	Náuseas + Vômitos + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
78	Náuseas + Vômitos + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
79	Náuseas + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
80	Vômitos + Colúria + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
81	0	Sim
82	Vômitos	Não
83	0	Sim
84	Náuseas + Colúria	Sim
85	Intolerância a alimentos gordurosos	Não
86	Náuseas	Não
87	Náuseas	Não
88	Náuseas + Vômitos + Outros	Não
89	Vômitos	Não
90	Vômitos + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
91	Náuseas + Colúria + Azia	Sim
92	Náuseas + Vômitos + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
93	Náuseas + Obstipação	Sim
94	Náuseas + Vômitos + Colúria + Acolia+ Icterícia	Sim
95	Náuseas + Intolerância a alimentos gordurosos	Não
96	Náuseas + Vômitos + Intolerância a alimentos gordurosos	Não
97	Vômitos	Não
98	Náuseas	Sim
99	Náuseas	Sim
100	0	Não

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS		
Nº	Sintomas Associados	Medicamento na residência
101	Vômitos	Não
102	0	Sim
103	Náuseas + Vômitos + Colúria + Acolia + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
104	Náuseas	Não
105	0	Não
106	Vômitos + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
107	Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
108	Náuseas + Vômitos + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
109	Náuseas + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
110	Náuseas + Vômitos + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
111	Náuseas + Vômitos	Sim
112	Náuseas	Não
113	Cefaléia + Dor na perna	Não
114	0	Não
115	Náuseas + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
116	0	Não
117	0	Não
118	Náuseas + Vômitos + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
119	Náuseas + Vômitos	Sim
120	Náuseas + Vômitos + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
121	Náuseas + Vômitos	Não
122	Intolerância a alimentos gordurosos	Não
123	Náuseas + Vômitos + Intolerância a alimentos gordurosos	Não
124	Náuseas + Vômitos	Não
125	Náuseas + Intolerância a gordurosos	Sim
126	Náuseas + Vômitos	Sim
127	Náuseas	Não
128	Náuseas + Intolerância a gordurosos	Não
129	Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
130	Vômitos	Sim
131	0	Não
132	Náuseas+ Vômitos + Anorexia	Sim
133	0	Não
134	Náuseas	Não
135	Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
136	Náuseas + Colúria + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
137	Náuseas + Vômitos+ Colúria+ Acolia	Sim
138	0	Não
139	0	Não
140	Náuseas + Vômitos+ Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
141	Náuseas + Vômitos+ Intolerância a alimentos gordurosos	Não
142	0	Não
143	Vômitos + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
144	Vômitos	Não
145	Náuseas + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
146	Náuseas + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
147	Empachamento	Não
148	Náuseas + Intolerância a alimentos gordurosos	Não
149	Náuseas + Colúria + Acolia + Icterícia + Intolerância a alimentos gordurosos	Sim
150	Vômitos + Anorexia	Sim

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS		
Nº	Sintomas Associados	Medicamento na residência
151	Náuseas + Intolerância a alimentos colicínéticos	Sim
152	Intolerância a alimentos colicínéticos	Sim
153	0	Não
154	Náuseas + Vômito + Intolerância a alimentos colicínéticos	Sim
155	Vômitos	Sim
156	Náuseas + Alcolia	Sim
157	Intolerância a alimentos colicínéticos	Sim
158	0	Não
159	0	Não
160	Vômitos + Intolerância a alimentos colicínéticos	Sim
161	Vômitos + Intolerância a alimentos colicínéticos	Não

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS						
Nº	Pronto Socorro			Internação devido à colelitíase		
	PS	Frequência	Uso de medicamento	Internação pela colelitíase	Período (dias)	Motivo
1	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
2	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
3	Sim	de 8 a 10 vezes	Sim	Não	0	0
4	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
5	Sim	de 8 a 10 vezes	Sim	Não	0	0
6	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
7	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
8	Sim	+ 10 vezes	Sim	Não	0	0
9	Não	0	Não	Não	0	0
10	Não	0	Não	Não	0	0
11	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
12	Sim	de 8 a 10 vezes	Sim	Não	0	0
13	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
14	Sim	1 vez	Não	Não	0	0
15	Sim	0	Sim	Sim	3	Cólica Biliar
16	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
17	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
18	Sim	de 8 a 10 vezes	Sim	Não	0	0
19	Não	0	Não	Não	0	0
20	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
21	Sim	+ 10 vezes	Sim	Não	0	0
22	Sim	+ 10 vezes	Sim	Não	0	0
23	Não	0	Não	Não	0	0
24	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
25	Não	0	Não	Não	0	0
26	Sim	+ 10 vezes	Sim	Não	0	0
27	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
28	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
29	Não	0	Não	Não	0	0
30	Não	0	Não	Não	0	0
31	Sim	de 8 a 10 vezes	Sim	Sim	2	Cólica Biliar
32	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
33	Não	0	Não	Não	0	0
34	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
35	Não	0	Não	Não	0	0
36	Sim	1 vez	Sim	Sim	2	Cólica Biliar
37	Sim	de 8 a 10 vezes	Sim	Não	0	0
38	Sim	de 8 a 10 vezes	Sim	Não	0	0
39	Não	0	Não	Não	0	0
40	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
41	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
42	Não	0	Não	Não	0	0
43	Não	0	Não	Não	0	0
44	Não	0	Não	Não	0	0
45	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
46	Não	0	Não	Não	0	0
47	Não	0	Não	Não	0	0
48	Não	0	Não	Não	0	0
49	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
50	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS						
Nº	Pronto Socorro			Internação devido à colelitíase		
	PS	Frequência	Uso de medicamento	Internação pela colelitíase	Período (dias)	Motivo
51	Não	0	Não	Não	0	0
52	Não	0	Não	Não	0	0
53	Sim	1 vez	Não	Não	0	0
54	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
55	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
56	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
57	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
58	Não	0	Não	Não	0	0
59	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
60	Não	0	Não	Não	0	0
61	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
62	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
63	Não	0	Não	Não	0	0
64	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
65	Sim	de 6 a 7 vezes	Sim	Não	0	0
66	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
67	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
68	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Sim	3	Cólica Biliar
69	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
70	Não	0	Não	Não	0	0
71	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
72	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
73	Sim	+ 10 vezes	Sim	Não	0	0
74	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
75	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
76	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
77	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
78	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
79	Sim	de 6 a 7 vezes	Sim	Não	0	0
80	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
81	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
82	Não	0	Não	Não	0	0
83	Não	0	Não	Não	0	0
84	Não	0	Não	Não	0	0
85	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
86	Não	0	Não	Não	0	0
87	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
88	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
89	Não	0	Não	Não	0	0
90	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
91	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
92	Sim	de 6 a 7 vezes	Sim	Não	0	0
93	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
94	Sim	de 8 a 10 vezes	Sim	Não	0	0
95	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
96	Não	0	Não	Não	0	0
97	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
98	Não	0	Não	Não	0	0
99	Sim	+ 10 vezes	Sim	Não	0	0
100	Não	0	Não	Não	0	0

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS						
Nº	Pronto Socorro			Internação devido à colelitíase		
	PS	Frequência	Uso de medicamento	Internação pela colelitíase	Período (dias)	Motivo
101	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
102	Não	0	Não	Não	0	0
103	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
104	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
105	Não	0	Não	Não	0	0
106	Sim	1 vez	Sim	Sim	3	Cólica Biliar
107	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
108	Sim	+ 10 vezes	Sim	Não	0	0
109	Sim	+ 10 vezes	Sim	Não	0	0
110	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
111	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
112	Não	0	Não	Não	0	0
113	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
114	Não	0	Não	Não	0	0
115	Não	0	Não	Não	0	0
116	Não	0	Não	Não	0	0
117	Não	0	Não	Não	0	0
118	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Sim	7	Cólica Biliar
119	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Sim	4	Cólica Biliar
120	Sim	de 8 a 10 vezes	Sim	Não	0	0
121	Não	0	Não	Não	0	0
122	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
123	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
124	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
125	Não	0	Não	Não	0	0
126	Não	0	Não	Não	0	0
127	Não	0	Não	Não	0	0
128	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
129	0	0	Não	Não	0	0
130	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
131	Não	0	Não	Não	0	0
132	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
133	Não	0	Não	Não	0	0
134	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
135	Sim	2 vezes	Sim	Não	0	0
136	0	0	Não	Não	0	0
137	Sim	+ 10 vezes	Sim	Não	0	0
138	Não	0	Não	Não	0	0
139	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
140	Sim	de 8 a 10 vezes	Sim	Não	0	0
141	Sim	2 vezes	Não	Não	0	0
142	Não	0	Não	Não	0	0
143	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
144	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
145	Sim	+ 10 vezes	Sim	Não	0	0
146	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
147	Não	0	Não	Não	0	0
148	Não	0	Não	Não	0	0
149	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
150	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS						
Nº	Pronto Socorro			Internação devido à colelitíase		
	PS	Frequência	Uso de medicamento	Internação pela colelitíase	Período (dias)	Motivo
151	Não	0	Não	Não	0	0
152	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
153	Não	0	Não	Não	0	0
154	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
155	Sim	1 vez	Sim	Não	0	0
156	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
157	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0
158	Não	0	Não	Não	0	0
159	Não	0	Não	Não	0	0
160	Sim	de 6 a 7 vezes	Sim	Não	0	0
161	Sim	de 3 a 5 vezes	Sim	Não	0	0

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS									
Nº	FAN	Glicemia		Insulina	Homa IR	Triglicérides	Colesterol Total	LDL	HDL
		Normal	Resultado						
1	Normal	Não	85	12,0	2,49	117	221	132	66
2	Normal	Não	89	21,0	4,57	120	182	121	37
3	Normal	Não	76	5,0	0,93	82	172	87	40
4	Normal	Não	80	19,0	3,72	69	173	115	44
5	Normal	Sim	110	31,0	.x.	133	184	106	35
6	Normal	Não	86	6,0	1,26	78	137	87	34
7	Normal	Não	95	10,0	2,32	103	170	109	90
8	Normal	Sim	119	10,0	2,91	87	165	95	53
9	Normal	Sim	130	10,0	.x.	130	267	191	50
10	Normal	Não	78	4,0	0,76	75	227	131	81
11	Normal	Não	101	30,0	.x.	266	148	58	37
12	Alterado	Não	95	2,0	0,46	58	168	110	46
13	Normal	Não	90	11,0	2,42	115	190	136	40
14	Normal	Não	100	14,0	3,42	95	184	115	50
15	Normal	Sim	162	14,0	.x.	203	184	102	35
16	Normal	Não	78	9,0	1,72	167	221	143	45
17	Normal	Não	84	2,0	0,41	107	238	173	44
18	Normal	Não	89	16,0	3,48	166	187	123	36
19	Normal	Não	106	8,4	2,18	79	206	122	47
20	Normal	Não	90	8,0	1,76	199	194	119	35
21	Normal	Não	99	18,0	4,36	188	199	112	49
22	Normal	Não	95	10,0	2,32	111	208	138	48
23	Normal	Não	105	10,0	.x.	139	143	87	28
24	Normal	Não	94	11,0	2,53	118	148	84	40
25	Normal	Não	95	6,0	1,39	68	160	103	43
26	Normal	Não	82	4,0	0,80	84	237	134	86
27	Normal	Não	91	13,0	2,89	175	202	132	35
28	Normal	Não	91	11,0	2,40	172	192	100	58
29	Normal	Não	105	5,0	1,28	46	252	169	37
30	Normal	Não	91	7,0	1,56	106	155	98	36
31	Normal	Não	84	14,0	2,87	77	202	109	35
32	Normal	Não	96	27,0	6,34	78	187	112	59
33	Normal	Não	90	5,0	1,10	64	173	113	47
34	Normal	Não	88	8,0	1,72	133	191	118	46
35	Normal	Não	90	6,0	1,32	71	185	123	47
36	Normal	Não	85	15,2	3,16	98	105	72	35
37	Normal	Não	82	9,0	1,80	52	167	104	53
38	Normal	Não	76	9,7	1,80	86	204	141	45
39	Normal	Não	99	2,0	0,48	129	170	95	37
40	Normal	Sim	113	15,0	4,14	1244	228	74	34
41	Normal	Não	85	11,8	2,45	75	153	89	49
42	Normal	Não	102	7,0	1,75	177	203	134	87
43	Normal	Não	87	7,0	1,49	149	198	118	50
44	Normal	Sim	116	6,0	.x.	307	240	155	42
45	Normal	Não	87	6,0	1,28	135	234	139	68
46	Normal	Não	92	7,0	1,57	108	252	161	69
47	Normal	Não	84	10,0	2,05	187	153	77	39
48	Normal	Não	83	9,0	1,83	235	271	181	43
49	Normal	Sim	223	5,0	.x.	160	218	149	37
50	Normal	Não	73	3,0	0,54	88	137	85	34

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS									
Nº	FAN	Glicemia		Insulina	Homa IR	Triglicérides	Colesterol Total	LDL	HDL
		Normal	Resultado						
51	Normal	Não	86	5,0	1,05	78	137	87	34
52	Normal	Não	86	4,0	0,84	153	172	97	44
53	Normal	Não	97	6,0	1,42	281	199	92	33
54	Normal	Não	85	4,0	0,83	85	134	84	33
55	Normal	Não	80	8,7	1,70	157	291	153	74
56	Normal	Não	93	16,0	3,64	102	163	96	34
57	Normal	Não	89	3,0	0,65	92	137	74	45
58	Normal	Não	86	3,0	0,63	55	181	87	59
59	Normal	Não	87	13,6	2,89	90	166	84	47
60	Normal	Não	82	5,0	1,00	100	146	88	46
61	Normal	Não	82	15,0	3,01	102	205	148	37
62	Normal	Não	100	6,0	1,47	101	249	166	63
63	Normal	Não	100	15,9	3,89	133	254	163	41
64	Normal	Não	95	6,0	1,39	67	193	128	52
65	Normal	Não	96	16,0	3,75	105	189	86	82
66	Normal	Não	96	26,0	6,10	172	210	135	41
67	Normal	Não	69	7,4	1,25	135	160	90	43
68	Normal	Não	93	9,0	2,05	118	139	73	42
69	Normal	Não	82	6,0	1,20	90	171	108	45
70	Normal	Não	90	4,0	0,88	71	191	141	36
71	Normal	Não	96	5,0	1,17	91	149	106	33
72	Normal	Não	88	11,0	2,37	248	188	106	32
73	Normal	Não	99	20,0	4,84	181	261	173	52
74	Normal	Não	101	4,0	.x.	230	227	155	55
75	Normal	Não	96	10,0	2,35	159	156	88	32
76	Normal	Não	85	34,0	7,06	176	162	101	26
77	Normal	Não	96	28,0	6,57	178	210	139	35
78	Normal	Não	88	9,0	1,94	74	149	90	44
79	Normal	Não	96	25,0	5,87	196	223	143	41
80	Normal	Não	80	3,0	0,59	44	144	84	48
81	Normal	Não	95	6,0	1,39	117	160	94	43
82	Normal	Sim	130	5,0	.x.	65	169	114	42
83	Normal	Não	84	11,0	2,26	44	107	62	36
84	Normal	Não	89	24,0	5,22	68	107	58	35
85	Normal	Não	79	9,0	1,74	52	142	86	46
86	Normal	Não	94	8,0	1,84	151	149	81	38
87	Normal	Não	95	8,0	.x.	181	202	119	47
88	Normal	Não	84	8,4	1,72	78	204	135	43
89	Normal	Não	82	2,6	0,52	95	157	84	56
90	Normal	Não	80	5,5	1,08	107	184	125,6	37
91	Normal	Não	89	8,0	1,74	129	184	115	26
92	Normal	Não	87	7,0	1,49	66	204	129	62
93	Normal	Não	89	4,0	0,87	176	196	117	44
94	Normal	Sim	122	11,0	.x.	1551	2534	169	53
95	Normal	Não	97	21,0	4,98	125	157	85	47
96	Normal	Não	81	13,0	2,57	183	226	146	27
97	Normal	Não	107	15,0	3,92	140	337	260	48
98	Normal	Não	93	13,0	2,96	121	169	102	43
99	Normal	Não	87	9,0	1,91	42	156	79	70
100	Normal	Não	82	7,0	1,40	89	175	99	58

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS									
Nº	FAN	Glicemia		Insulina	Homa IR	Triglicérides	Colesterol Total	LDL	HDL
		Normal	Resultado						
101	Normal	Não	93	9,0	2,05	135	235	143	77
102	Normal	Não	92	17,0	3,82	111	146	80	44
103	Normal	Não	80	8,0	1,56	74	161	105	41
104	Normal	Não	92	11,0	2,47	253	251	144	58
105	Normal	Não	83	8,0	1,62	251	273	147	43
106	Normal	Não	99	31,0	7,50	69	207	123	32
107	Normal	Não	89	4,0	0,87	171	185	128	47
108	Normal	Não	91	10,0	2,22	62	148	75	61
109	Normal	Não	108	17,0	4,49	108	201	134	45
110	Normal	Não	97	6,0	1,42	148	212	141	41
111	Normal	Não	91	11,0	2,45	166	204	135	36
112	Normal	Sim	113	7,0	.x.	260	162	56	40
113	Normal	Não	99	6,0	1,45	38	165	101	56
114	Normal	Não	106	17,0	4,40	85	200	122	61
115	Normal	Não	87	5,0	1,06	126	196	109	62
116	Normal	Não	102	44,0	.x.	90	196	128	50
117	Normal	Não	93	3,0	0,68	103	174	110	43
118	Normal	Não	101	17,0	4,20	111	245	177	46
119	Normal	Não	88	6,0	1,29	58	173	99	65
120	Normal	Não	81	10,0	1,98	230	206	136	38
121	Normal	Não	102	7,0	1,75	87	201	136	48
122	Normal	Não	106	8,5	2,20	170	137	117	42
123	Normal	Não	97	6,0	1,42	177	248	169	44
124	Normal	Não	87	7,0	1,49	57	142	99	32
125	Normal	Não	86	10,0	2,10	126	184	115	44
126	Normal	Não	92	7,0	1,57	96	165	102	41
127	Normal	Não	85	5,0	1,03	90	160	111	40
128	Normal	Não	95	17,0	3,95	49	161	92	59
129	Normal	Não	92	8,0	1,80	127	161	94	30
130	Normal	Não	98	7,0	.x.	168	269	151	84
131	Normal	Sim	117	23,0	.x.	80	150	95	39
132	Normal	Não	82	20,9	4,19	141	188	106	40
133	Normal	Não	85	6,0	1,25	75	194	110	69
134	Normal	Não	105	9,0	2,31	115	164	92	49
135	Normal	Não	85	3,0	0,62	89	222	137	67
136	Normal	Não	100	24,0	5,87	317	217	116	38
137	Normal	Não	97	4,0	0,95	136	191	127	37
138	Normal	Sim	117	15,7	4,49	72	204	181	49
139	Normal	Não	92	57,0	12,82	274	173	137	59
140	Normal	Não	81	14,0	2,77	95	184	71	50
141	Normal	Não	102	9,0	2,24	184	211	128	46
142	Normal	Não	98	18,0	4,31	54	170	85	74
143	Normal	Não	90	7,0	1,54	118	187	112	51
144	Normal	Não	93	8,5	1,93	109	177	116	39
145	Normal	Não	88	11,0	2,37	96	159	85	55
146	Normal	Não	80	3,0	0,59	72	214	157	42
147	Normal	Não	93	5,0	1,14	96	195	137	39
148	Normal	Não	96	13,0	3,05	75	151	88	48
149	Normal	Não	95	13,0	3,02	151	232	142	60
150	Normal	Sim	213	4,0	.x.	59	107	41	54

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS									
Nº	FAN	Glicemia		Insulina	Homa IR	Triglicérides	Colesterol Total	LDL	HDL
		Normal	Resultado						
151	Normal	Não	108	17,0	4,49	247	207	121	37
152	Normal	Não	94	14,0	3,22	63	161	111	37
153	Normal	Não	103	11,0	2,76	47	170	93	66
154	Normal	Não	82	7,0	1,40	139	165	100	37
155	Normal	Sim	110	6,0	1,61	46	193	123	16
156	Normal	Sim	115	6,0	.x.	59	175	107	56
157	Normal	Não	98	7,0	1,68	126	189	112	52
158	Normal	Não	94	11,1	2,55	236	178	68	34
159	Normal	Sim	110	25,0	6,72	118	177	115	38
160	Normal	Não	82	7,0	1,40	239	196	118	30
161	Normal	Não	83	17,0	3,45	55	135	94	54

OBS: .x. = Pacientes diabéticos que não foram incluídos na avaliação do Homa-IR

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS									
Nº	AST		ALT		FA		GGT		Circunferência abdominal
	Normal	Resultado	Normal	Resultado	Normal	Resultado	Normal	Resultado	
1	Não	21	Não	23	Sim	90	Não	39	99
2	Não	15	Não	43	Não	55	Não	28	114
3	Não	18	Não	21	Não	41	Não	19	82
4	Não	17	Não	33	Não	68	Não	26	124
5	Não	13	Não	18	Não	62	Não	29	118
6	Não	26	Não	32	Não	57	Não	55	97
7	Não	17	Não	55	Não	65	Não	28	116
8	Não	52	Não	53	Não	292	Não	161	112
9	Não	13	Não	16	Não	68	Não	24	87
10	Não	13	Não	12	Não	50	Não	19	87
11	Não	24	Não	25	Não	94	Não	40	119
12	Não	15	Não	18	Sim	72	Não	23	94
13	Sim	21	Não	25	Não	103	Sim	58	87
14	Não	19	Não	26	Não	58	Não	106	93
15	Não	17	Não	58	Não	62	Não	49	92
16	Não	33	Não	49	Não	88	Não	57	91
17	Não	14	Não	11	Não	143	Não	33	78
18	Não	30	Não	46	Não	50	Não	115	103
19	Não	18	Não	23	Não	70	Não	42	85
20	Não	22	Não	16	Não	71	Não	14	92
21	Não	26	Não	65	Sim	147	Não	75	115
22	Não	14	Não	19	Não	62	Não	38	96
23	Não	21	Não	16	Não	63	Sim	15	126
24	Não	23	Não	26	Não	56	Não	71	86
25	Não	18	Não	38	Não	43	Não	30	80
26	Não	20	Sim	38	Não	80	Sim	30	86
27	Não	17	Não	34	Não	48	Não	28	91
28	Não	15	Não	12	Não	88	Sim	64	83
29	Não	25	Não	38	Não	103	Não	75	98
30	Não	22	Não	47	Não	87	Não	44	106
31	Não	17	Não	20	Não	67	Não	12	95
32	Não	13	Não	33	Não	76	Sim	22	94
33	Sim	17	Sim	36	Não	73	Sim	89	88
34	Não	18	Não	37	Não	91	Não	23	99
35	Não	14	Não	39	Não	74	Não	100	87
36	Não	25	Não	89	Não	93	Não	66,7	99
37	Não	12	Não	27	Não	67	Não	33	90
38	Não	13	Não	15	Não	197	Não	26	79
39	Não	23	Não	40	Não	68	Não	40	95
40	Não	40	Não	94	Não	96	Não	43	95
41	Não	21	Não	10	Não	89	Não	21	82
42	Não	15	Não	20	Não	42	Não	35	90
43	Não	39	Não	76	Não	60	Não	130	93
44	Sim	30	Sim	45	Sim	90	Sim	47	82
45	Não	16	Não	30	Não	47	Não	25	96
46	Não	19	Sim	21	Não	112	Não	25	88
47	Não	31	Não	45	Não	56	Não	109	97
48	Não	19	Não	35	Não	88	Não	20	96
49	Não	32	Não	267	Não	149	Não	475	85
50	Não	27	Não	47	Não	70	Não	154	92

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS									
Nº	AST		ALT		FA		GGT		Circunferência abdominal
	Normal	Resultado	Normal	Resultado	Normal	Resultado	Normal	Resultado	
51	Não	30	Não	31	Não	74	Não	26	85
52	Não	17	Não	34	Não	91	Não	32	95
53	Não	26	Não	30	Não	59	Não	37	98
54	Não	17	Não	13	Não	47	Não	11	95
55	Não	17	Não	19	Não	197	Não	15	104
56	Não	16	Não	13	Não	53	Sim	26	98
57	Não	9	Não	8	Não	73	Sim	15	77
58	Não	21	Não	17	Não	53	Não	14	93
59	Não	18	Não	17	Não	43	Não	35	101
60	Não	14	Não	16	Não	37	Não	69	83
61	Não	20	Não	19	Não	67	Não	22	90
62	Não	20	Não	30	Não	62	Não	22	96
63	Não	29	Não	47	Não	53	Não	29	103
64	Não	11	Não	25	Não	45	Sim	14	79
65	Não	18	Não	23	Não	67	Não	28	87
66	Não	25	Não	52	Não	115	Não	78	100
67	Não	20	Não	19	Não	73	Não	39	79
68	Sim	12	Sim	17	Não	64	Não	76	61,8
69	Não	19	Não	33	Não	59	Sim	23	84
70	Não	17	Não	25	Sim	52	Sim	28	90
71	Não	17	Não	17	Não	54	Não	24	78
72	Não	32	Não	38	Não	99	Não	89	99
73	Não	43	Não	69	Não	55	Não	61	104
74	Não	14	Não	14	Não	76	Não	13	78
75	Não	17	Não	19	Não	69	Não	27	94
76	Não	19	Não	28	Não	118	Sim	72	90
77	Não	23	Não	44	Não	73	Não	56	98
78	Não	26	Não	27	Não	45	Não	29	87
79	Não	21	Não	41	Não	83	Não	77	105
80	Não	14	Não	31	Não	62	Não	20	93
81	Não	141	Não	95	Não	188	Sim	141	91
82	Não	15	Não	27	Não	56	Não	30	72
83	Não	17	Não	32	Não	57	Não	40	84
84	Não	35	Não	91	Não	82	Não	112	113
85	Não	15	Não	18	Não	58	Sim	15	100
86	Não	14	Não	29	Não	48	Não	28	76
87	Não	19	Não	12	Não	101	Sim	21	93
88	Não	29	Não	54	Não	57	Não	28	82
89	Não	10	Não	7	Não	53	Não	15	98
90	Não	21	Não	36	Não	68	Não	33	87
91	Não	13	Não	35	Não	48	Não	47	88
92	Não	22	Não	25	Não	88	Não	124	99
93	Não	15	Não	29	Não	88	Não	40	93
94	Não	14	Não	35	Não	128	Não	33	103
95	Não	19	Não	14	Não	20	Não	23	110
96	Sim	44	Sim	63	Sim	103	Sim	41	113
97	Não	40	Não	85	Não	138	Não	96	111
98	Não	30	Não	64	Não	279	Não	279	106
99	Não	22	Não	32	Não	59	Não	30	87
100	Não	16	Não	14	Não	45	Sim	11	92

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS									
Nº	AST		ALT		FA		GGT		Circunferência abdominal
	Normal	Resultado	Normal	Resultado	Normal	Resultado	Normal	Resultado	
101	Não	20	Não	44	Não	136	Não	42	98
102	Não	14	Não	41	Não	108	Não	64	104
103	Não	17	Não	11	Não	45	Não	22	73
104	Não	16	Não	17	Não	55	Não	31	100
105	Não	16	Não	29	Não	78	Não	23	75
106	Não	31	Não	26	Não	136	Não	136	85
107	Não	21	Não	33	Não	96	Não	35	91
108	Não	15	Não	24	Não	45	Não	36	97
109	Não	19	Não	40	Não	77	Não	35	96
110	Não	20	Sim	31	Sim	85	Sim	38	85
111	Não	19	Não	43	Não	76	Não	59	99
112	Não	30	Não	49	Não	83	Não	52	90
113	Não	12	Não	29	Não	72	Não	20	72
114	Não	15	Não	41	Não	90	Não	37	91
115	Não	16	Não	14	Não	40	Não	18	82
116	Sim	15	Sim	2	Não	53	Não	28	101
117	Não	14	Não	28	Não	78	Não	18	91
118	Não	35	Não	72	Não	56	Não	33	89
119	Não	22	Sim	28	Não	71	Não	48	87
120	Não	21	Não	40	Não	88	Não	35	103
121	Não	16	Não	37	Não	71	Não	21	62
122	Não	34	Não	1697	Não	97	Sim	18	93
123	Não	17	Não	16	Sim	90	Não	25	95
124	Não	22	Não	39	Sim	76	Não	19	104
125	Não	15	Não	17	Não	50	Não	9	86
126	Não	17	Não	44	Não	62	Não	54	95
127	Não	17	Não	38	Não	44	Sim	127	78
128	Não	16	Não	16	Sim	111	Não	95	99
129	Não	11	Não	13	Não	57	Sim	32	97
130	Não	15	Não	12	Não	80	Não	75	87
131	Não	27	Não	24	Sim	191	Sim	50	92
132	Não	13	Não	17	Não	72	Não	52	101
133	Não	25	Não	18	Não	34	Não	29	88
134	Não	16	Não	27	Não	76	Sim	37	60
135	Não	12	Não	26	Não	64	Não	26	89
136	Não	26	Não	55	Não	103	Não	31	114
137	Não	15	Não	19	Sim	66	Não	25	91
138	Não	34	Não	54	Não	84	Não	73	93
139	Sim	40	Não	43	Sim	76	Sim	48	114
140	Não	26	Não	30	Não	66	Sim	14	102
141	Não	11	Não	28	Não	100	Não	39	86
142	Não	27	Sim	21	Não	75	Sim	30	93
143	Não	20	Não	43	Não	91	Não	78	78
144	Não	26	Não	32	Não	102	Não	28	103
145	Não	14	Não	37	Não	74	Não	96	98
146	Não	24	Não	17	Não	69	Não	21	74
147	Não	27	Não	32	Não	64	Não	83	85
148	Não	19	Não	19	Não	62	Não	18	91
149	Não	19	Não	25	Não	89	Não	22	101
150	Não	14	Não	29	Não	78	Não	29	71

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS									
Nº	AST		ALT		FA		GGT		Circunferência abdominal
	Normal	Resultado	Normal	Resultado	Normal	Resultado	Normal	Resultado	
151	Não	19	Não	39	Não	99	Não	20	104
152	Não	20	Não	39	Não	49	Não	50	92
153	Não	14	Não	36	Não	111	Não	31	93
154	Não	18	Não	20	Não	78	Não	42	92
155	Não	28	Não	40	Não	100	Não	33	98
156	Não	696	Não	659	Não	314	Não	213	116
157	Não	28	Não	68	Não	160	Não	184	102
158	Não	21	Não	17	Não	147	Não	38	84
159	Não	18	Não	25	Não	81	Não	26	87
160	Não	13	Não	8	Não	76	Não	106	93
161	Não	27	Sim	56	Não	111	Sim	32	101

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS						
Nº	IMC		US I		US II	
	Classificação	Resultado	Normal	Classificação	Normal	Classificação
1	Sobrepeso	28,7	Sim	Leve	0	0
2	Obesidade II	39,5	Sim	Leve	Sim	Leve
3	Normal	23,0	Não	0	Não	0
4	Obesidade III	45,0	Sim	Leve	Não	0
5	Obesidade III	44,0	Sim	Leve	Sim	Moderado
6	Sobrepeso	28,9	Sim	Leve	Sim	Leve
7	Obesidade I	34,5	Não	0	Não	0
8	Obesidade I	34,4	Sim	Leve	Sim	Acentuado
9	Normal	22,9	Não	0	Não	0
10	Normal	22,1	Não	Leve	Não	Leve
11	Obesidade III	42,1	Sim	Leve	Sim	Moderado
12	Sobrepeso	28,2	Não	0	Não	0
13	Sobrepeso	28,0	Não	0	Não	0
14	Sobrepeso	28,0	Não	0	Não	0
15	Normal	24,3	Sim	Leve	Sim	Leve
16	Sobrepeso	26,4	Sim	Moderado	Sim	Moderado
17	Normal	21,7	Não	0	Sim	0
18	Obesidade I	30,2	Não	0	Não	0
19	Normal	23,7	Sim	Moderado	Sim	Moderado
20	Normal	24,3	Não	0	Não	0
21	Obesidade II	35,0	Sim	Leve	Sim	Moderado
22	Obesidade II	39,0	Não	0	Não	0
23	Obesidade II	39,6	Sim	Leve	Sim	Leve
24	Obesidade I	30,0	Sim	Acentuado	Sim	Moderado
25	Sobrepeso	26,4	Sim	Leve	Não	0
26	Sobrepeso	26,4	Não	0	Não	0
27	Sobrepeso	28,8	Não	0	Não	0
28	Normal	23,8	Não	0	Não	0
29	Obesidade I	30,5	Sim	Moderado	Sim	Leve
30	Sobrepeso	27,7	Sim	Leve	Não	0
31	Sobrepeso	28,3	Não	0	Não	0
32	Obesidade I	31,3	Não	0	Não	0
33	Normal	23,8	Não	0	Não	0
34	Normal	24,5	Sim	Moderado	Não	0
35	Sobrepeso	27,2	Não	0	Não	0
36	Sobrepeso	29,0	Sim	Leve	Não	Leve
37	Sobrepeso	25,6	Não	0	Não	0
38	Normal	21,4	Não	0	Não	0
39	Sobrepeso	29,3	Não	0	Não	0
40	Sobrepeso	26,4	Não	0	Sim	Leve
41	Normal	24,0	Não	0	Não	0
42	Sobrepeso	27,0	Não	0	Não	0
43	Sobrepeso	27,0	Não	0	Sim	Leve
44	Normal	23,0	Sim	Leve	Sim	Leve
45	Obesidade I	32,5	Não	0	Não	0
46	Sobrepeso	26,5	Não	0	Sim	Leve
47	Normal	24,8	Não	0	Não	0
48	Obesidade I	30,1	Sim	Acentuado	Não	0
49	Normal	24,2	Não	0	Sim	0
50	Normal	24,1	Não	0	Não	0

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS						
Nº	IMC		US I		US II	
	Classificação	Resultado	Normal	Classificação	Normal	Classificação
51	Obesidade I	30,5	Sim	Leve	Sim	Leve
52	Normal	22,5	Não	0	Não	0
53	Sobrepeso	27,0	Não	0	Não	0
54	Sobrepeso	27,6	Não	0	Não	0
55	Obesidade I	33,5	Não	0	Não	0
56	Obesidade II	38,8	Não	0	Não	0
57	Normal	22,0	Não	0	Não	0
58	Sobrepeso	26,6	Não	0	Não	0
59	Sobrepeso	29,7	Não	0	Não	0
60	Normal	23,8	Não	0	Não	0
61	Sobrepeso	25,7	Não	0	Não	0
62	Obesidade I	30,7	Não	0	Não	0
63	Sobrepeso	28,3	Sim	Leve	Sim	Leve
64	Normal	22,4	Não	0	Não	0
65	Sobrepeso	26,2	Não	0	Sim	Leve
66	Sobrepeso	29,6	Sim	Acentuado	Sim	Moderado
67	Normal	24,4	Não	0	Não	0
68	Obesidade I	30,5	Não	0	Não	0
69	Normal	23,8	Não	0	Não	0
70	Normal	22,5	Não	0	Não	0
71	Normal	22,8	Não	0	Não	0
72	Sobrepeso	26,6	Não	0	Não	0
73	Sobrepeso	29,8	Não	0	Sim	Leve
74	Normal	23,7	Não	0	Não	Leve
75	Obesidade I	32,1	Não	0	Não	0
76	Sobrepeso	27,4	Não	0	Não	0
77	Sobrepeso	28,5	Sim	Leve	Sim	Leve
78	Sobrepeso	25,7	Não	0	Não	0
79	Obesidade III	40,0	Sim	Moderado	Sim	Moderado
80	Sobrepeso	25,0	Não	0	Não	0
81	Normal	23,6	Não	0	Não	0
82	Normal	22,6	Não	0	Não	0
83	Normal	22,8	Não	0	Não	0
84	Obesidade I	34,1	Sim	Moderado	Sim	Moderado
85	Sobrepeso	29,6	Não	0	Não	0
86	Normal	19,2	Não	0	Não	0
87	Sobrepeso	29,1	Não	0	Não	0
88	Sobrepeso	25,1	Sim	Leve	Sim	Leve
89	Sobrepeso	27,0	Não	0	Não	0
90	Normal	24,8	Não	0	Não	0
91	Normal	24,1	Não	0	Não	0
92	Sobrepeso	29,1	Não	0	Não	0
93	Sobrepeso	29,0	Não	0	Não	0
94	Obesidade II	35,0	Sim	Leve	Sim	Leve
95	Obesidade II	36,6	Não	0	Não	0
96	Obesidade II	37,6	Não	0	Sim	Moderado
97	Sobrepeso	28,4	Sim	Acentuado	Sim	Acentuado
98	Obesidade I	31,6	Não	0	Sim	Leve
99	Sobrepeso	26,2	Não	0	Não	0
100	Sobrepeso	29,2	Não	0	Sim	Leve

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS						
Nº	IMC		US I		US II	
	Classificação	Resultado	Normal	Classificação	Normal	Classificação
101	Sobrepeso	29,3	Sim	Leve	Sim	Leve
102	Sobrepeso	28,3	Sim	Moderado	Sim	Moderado
103	Normal	21,2	Não	0	Não	0
104	Obesidade I	34,0	Não	0	Não	0
105	Normal	24,1	Não	0	Não	0
106	Normal	24,6	Não	0	Não	0
107	Obesidade I	30,6	Não	0	Não	0
108	Sobrepeso	29,0	Não	0	Não	0
109	Obesidade I	31,4	Sim	Acentuado	Sim	Leve
110	Sobrepeso	25,6	Não	0	Não	0
111	Obesidade II	35,6	Não	0	Não	0
112	Sobrepeso	26,6	Não	0	Não	0
113	Normal	19,3	Não	0	Não	0
114	Sobrepeso	26,6	Sim	Leve	Sim	Leve
115	Normal	24,3	Não	0	Não	0
116	Obesidade II	35,9	Sim	Leve	Sim	Leve
117	Sobrepeso	25,1	Não	0	Não	0
118	Sobrepeso	26,0	Não	0	Não	0
119	Normal	20,2	Não	0	Não	0
120	Sobrepeso	27,7	Sim	Moderado	Sim	Moderado
121	Sobrepeso	26,8	Não	0	Não	0
122	Sobrepeso	29,0	Não	0	Não	0
123	Sobrepeso	25,8	Não	0	Não	0
124	Sobrepeso	28,0	Não	0	Não	0
125	Sobrepeso	25,0	Não	0	Não	0
126	Sobrepeso	26,8	Não	0	Não	0
127	Normal	21,4	Não	0	Não	0
128	Obesidade I	31,9	Sim	Moderado	Sim	Leve
129	Sobrepeso	27,6	Não	0	Não	0
130	Sobrepeso	25,7	Não	0	Não	0
131	Sobrepeso	29,1	Sim	Moderado	Sim	Moderado
132	Obesidade I	34,1	Não	0	Sim	Leve
133	Sobrepeso	27,5	Sim	Moderado	Sim	Leve
134	Sobrepeso	27,8	Sim	Leve	Sim	Leve
135	Sobrepeso	27,4	Não	0	Não	0
136	Obesidade I	33,6	Sim	Leve	Sim	Leve
137	Sobrepeso	25,2	Não	0	Não	0
138	Sobrepeso	26,0	Não	0	Não	0
139	Obesidade II	36,0	Sim	Leve	Sim	Moderado
140	Obesidade I	31,1	Não	0	Não	0
141	Sobrepeso	25,5	Não	0	Não	0
142	Sobrepeso	26,4	Não	0	Não	0
143	Normal	23,5	Não	0	Não	0
144	Obesidade I	32,3	Sim	Leve	Não	0
145	Obesidade I	30,8	Sim	Acentuado	Não	0
146	Normal	21,1	Não	0	Não	0
147	Normal	23,6	Não	0	Não	0
148	Normal	24,8	Não	0	Não	0
149	Sobrepeso	28,8	Sim	Acentuado	Sim	Moderado
150	Normal	19,4	Não	0	Sim	Leve

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS						
Nº	IMC		US I		US II	
	Classificação	Resultado	Normal	Classificação	Normal	Classificação
151	Obesidade I	31,4	Não	0	Não	0
152	Obesidade I	32,9	Não	0	Não	0
153	Sobrepeso	28,6	Não	0	Não	0
154	Normal	21,6	Não	0	Não	0
155	Sobrepeso	28,5	Não	0	Não	0
156	Obesidade III	41,2	Não	0	Não	0
157	Obesidade I	32,5	Não	0	Não	0
158	Sobrepeso	25,2	Não	0	Não	0
159	Sobrepeso	25,6	Sim	Moderado	Não	0
160	Sobrepeso	26,6	Não	0	Não	0
161	Obesidade I	32,0	Não	0	Não	0

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS				
Nº	Dimensão > fragmento (cm)	Nº espaço portal	Complicações	Tratamento
1	1,5	18	Ausente	Não houve
2	2,0	26	Diarréia	Clínico
3	1,8	19	Ausente	Não houve
4	1,5	16	Ausente	Não houve
5	1,4	30	Infecção	Clínico
6	1,5	10	Ausente	Não houve
7	1,2	12	Ausente	Não houve
8	2,3	28	Ausente	Não houve
9	1,8	11	Ausente	Não houve
10	1,6	20	Ausente	Não houve
11	1,3	10	Ausente	Não houve
12	1,1	50	Ausente	Não houve
13	1,5	18	Ausente	Não houve
14	1,8	13	Diarréia	Clínico
15	1,1	10	Ausente	Não houve
16	1,2	14	Ausente	Não houve
17	1,4	17	Infecção	Clínico
18	2,0	20	Ausente	Não houve
19	1,0	12	Ausente	Não houve
20	1,7	20	Ausente	Não houve
21	2,0	13	Ausente	Não houve
22	0,8	20	Diarréia	Clínico
23	1,5	14	Ausente	Não houve
24	2,0	18	Ausente	Clínico
25	1,7	21	Ausente	Não houve
26	1,8	46	Ausente	Não houve
27	1,7	11	Ausente	Não houve
28	1,2	16	Ausente	Não houve
29	1,5	33	Ausente	Não houve
30	1,5	12	Ausente	Não houve
31	1,8	11	Ausente	Não houve
32	1,5	21	Ausente	Não houve
33	1,8	20	Ausente	Não houve
34	1,2	15	Ausente	Não houve
35	1,0	10	Ausente	Não houve
36	1,5	17	Ausente	Não houve
37	1,5	15	Ausente	Não houve
38	1,3	20	Ausente	Não houve
39	1,2	17	Ausente	Não houve
40	1,3	30	Diarréia	Clínico
41	1,0	10	Ausente	Não houve
42	1,6	15	Ausente	Não houve
43	1,5	14	Ausente	Não houve
44	1,5	11	Ausente	Não houve
45	1,0	12	Ausente	Não houve
46	1,5	15	Ausente	Não houve
47	1,6	16	Ausente	Não houve
48	1,0	14	Ausente	Não houve
49	1,2	10	Ausente	Não houve
50	1,8	23	Ausente	Não houve

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS				
Nº	Dimensão > fragmento (cm)	Nº espaço portal	Complicações	Tratamento
51	1,0	11	Ausente	Não houve
52	0,8	10	Ausente	Não houve
53	1,3	30	Ausente	Não houve
54	2,0	20	Ausente	Não houve
55	2,0	16	Ausente	Não houve
56	2,0	26	Ausente	Não houve
57	1,0	11	Ausente	Não houve
58	1,8	20	Ausente	Não houve
59	1,5	18	Ausente	Não houve
60	1,3	10	Ausente	Não houve
61	1,5	10	Abscesso	Não houve
62	2,1	16	Ausente	Não houve
63	1,4	16	Ausente	Não houve
64	1,5	26	Ausente	Não houve
65	1,9	27	Ausente	Não houve
66	1,6	17	Ausente	Não houve
67	1,7	18	Ausente	Não houve
68	2,0	18	Hematoma hepático	Clínico
69	1,3	12	Ausente	Não houve
70	1,5	13	Ausente	Não houve
71	1,7	15	Ausente	Não houve
72	1,8	21	Ausente	Não houve
73	1,5	10	Ausente	Não houve
74	1,5	31	Ausente	Não houve
75	1,2	19	Ausente	Não houve
76	1,3	13	Ausente	Não houve
77	1,5	14	Ausente	Não houve
78	0,8	22	Ausente	Não houve
79	1,8	34	Ausente	Não houve
80	0,6	12	Ausente	Não houve
81	2,0	21	Ausente	Não houve
82	1,5	16	Ausente	Não houve
83	1,3	15	Ausente	Não houve
84	1,5	15	Ausente	Não houve
85	1,3	19	Ausente	Não houve
86	1,5	17	Ausente	Não houve
87	1,0	27	Ausente	Não houve
88	1,6	20	Ausente	Não houve
89	1,2	21	Ausente	Não houve
90	2,0	20	Ausente	Não houve
91	1,4	20	Ausente	Não houve
92	1,5	20	Ausente	Não houve
93	1,3	12	Ausente	Não houve
94	1,8	21	Ausente	Não houve
95	1,8	26	Ausente	Não houve
96	1,3	21	Ausente	Não houve
97	2,0	25	Ausente	Não houve
98	2,5	16	Ausente	Não houve
99	0,9	10	Ausente	Não houve
100	1,7	10	Ausente	Não houve

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS				
Nº	Dimensão > fragmento (cm)	Nº espaço portal	Complicações	Tratamento
101	1,0	20	Ausente	Não houve
102	1,8	18	Ausente	Não houve
103	2,5	30	Ausente	Não houve
104	1,8	20	Ausente	Não houve
105	1,8	16	Ausente	Não houve
106	1,5	15	Ausente	Não houve
107	1,8	14	Ausente	Não houve
108	1,2	18	Ausente	Não houve
109	1,5	18	Ausente	Não houve
110	2,0	16	Ausente	Não houve
111	2,0	12	Ausente	Não houve
112	1,5	26	Ausente	Não houve
113	1,5	20	Ausente	Não houve
114	1,5	14	Ausente	Não houve
115	0,8	10	Ausente	Não houve
116	2,0	32	Ausente	Não houve
117	2,0	22	Ausente	Não houve
118	1,6	22	Ausente	Não houve
119	1,0	17	Ausente	Não houve
120	1,5	11	Ausente	Não houve
121	1,3	15	Ausente	Não houve
122	1,3	15	Ausente	Não houve
123	1,8	-	Ausente	Não houve
124	1,2	24	Ausente	Não houve
125	1,8	16	Ausente	Não houve
126	1,2	14	Ausente	Não houve
127	1,7	18	Ausente	Não houve
128	1,8	22	Ausente	Não houve
129	1,5	30	Ausente	Não houve
130	1,2	10	Ausente	Não houve
131	2,0	20	Ausente	Não houve
132	1,5	10	Ausente	Não houve
133	1,5	13	Ausente	Não houve
134	2,4	10	Ausente	Não houve
135	1,2	16	Ausente	Não houve
136	1,5	26	Ausente	Não houve
137	1,7	17	Diarréia	Clínico
138	2,0	18	Ausente	Não houve
139	1,5	25	Ausente	Não houve
140	1,8	17	Ausente	Não houve
141	1,3	17	Ausente	Não houve
142	1,3	18	Ausente	Não houve
143	1,1	21	Ausente	Não houve
144	1,8	33	Ausente	Não houve
145	1,5	10	Ausente	Não houve
146	0,6	18	Ausente	Não houve
147	1,3	10	Ausente	Não houve
148	1,5	11	Ausente	Não houve
149	1,8	20	Ausente	Não houve
150	2,0	17	Ausente	Não houve

Continua

Continuação

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS				
Nº	Dimensão > fragmento (cm)	Nº espaço portal	Complicações	Tratamento
151	0,6	10	Ausente	Não houve
152	1,0	15	Ausente	Não houve
153	1,7	16	Ausente	Não houve
154	0,6	20	Ausente	Não houve
155	1,6	25	Ausente	Não houve
156	1,3	15	Ausente	Não houve
157	1,7	11	Ausente	Não houve
158	1,6	13	Ausente	Não houve
159	0,5	15	Ausente	Não houve
160	4,0	26	Ausente	Não houve
161	1,5	15	Ausente	Não houve

DADOS DE IMAGEM						
Nº	US I		UI II		TC	
	Esteatose	Grau (nível)	Esteatose	Grau (nível)	Atenuação hepática	Atenuação esplênica
1	Sim	1	Não	0	56,0	35,6
2	Sim	1	Sim	1	56,0	43,0
3	Não	0	Não	0	56,6	47,6
4	Sim	1	Não	0	43,0	37,0
5	Sim	1	Sim	2	36,0	37,6
6	Sim	1	Sim	1	52,3	46,0
7	Não	0	Não	0	57,9	63,8
8	Sim	1	Sim	3	40,0	48,0
9	Não	0	Não	0	54,0	51,0
10	Não	1	Não	1	53,3	47,6
11	Sim	1	Sim	2	28,0	44,0
12	Não	0	Não	0	46,8	44,5
13	Não	0	Não	0	53,6	45,0
14	Não	0	Não	0	62,0	44,6
15	Sim	1	Sim	1	47,7	47,1
16	Sim	2	Sim	2	44,1	54,1
17	Não	0	Sim	0	60,9	49,3
18	Não	0	Não	0	53,3	46,3
19	Sim	2	Sim	2	60,8	47,1
20	Não	0	Não	0	67,3	49,3
21	Sim	1	Sim	2	27,2	49,5
22	Não	0	Não	0	46,0	41,6
23	Sim	1	Sim	1	48,3	47,3
24	Sim	3	Sim	2	42,3	46,5
25	Sim	1	Não	0	66,0	46,0
26	Não	0	Não	0	47,6	45,2
27	Não	0	Não	0	52,6	48,0
28	Não	0	Não	0	48,1	51,3
29	Sim	2	Sim	1	53,5	48,6
30	Sim	1	Não	0	62,3	47,3
31	Não	0	Não	0	56,6	45,6
32	Não	0	Não	0	53,4	50,6
33	Não	0	Não	0	60,3	51,7
34	Sim	2	Não	0	58,0	44,9
35	Não	0	Não	0	51,7	48,7
36	Sim	1	Não	1	49,6	44,4
37	Não	0	Não	0	56,4	50,3
38	Não	0	Não	0	58,0	49,3
39	Não	0	Não	0	54,0	46,0
40	Não	0	Sim	1	42,6	49,0
41	Não	0	Não	0	54,6	49,0
42	Não	0	Não	0	53,0	46,0
43	Não	0	Sim	1	51,1	50,4
44	Sim	1	Sim	1	17,7	46,8
45	Não	0	Não	0	56,4	48,6
46	Não	0	Sim	1	65,1	57,5
47	Não	0	Não	0	58,6	44,3
48	Sim	3	Não	0	65,4	50,7
49	Não	0	Sim	0	58,3	50,3
50	Não	0	Não	0	48,5	53,7

Continua

Continuação

DADOS DE IMAGEM						
Nº	US I		UI II		TC	
	Esteatose	Grau (nível)	Esteatose	Grau (nível)	Atenuação hepática	Atenuação esplênica
51	Sim	1	Sim	1	56,0	43,0
52	Não	0	Não	0	69,0	51,0
53	Não	0	Não	0	51,3	43,0
54	Não	0	Não	0	58,0	50,0
55	Não	0	Não	0	63,2	41,1
56	Não	0	Não	0	53,6	37,6
57	Não	0	Não	0	51,1	53,5
58	Não	0	Não	0	49,0	38,5
59	Não	0	Não	0	54,3	51,0
60	Não	0	Não	0	47,6	44,6
61	Não	0	Não	0	62,3	48,6
62	Não	0	Não	0	65,4	44,7
63	Sim	1	Sim	1	12,0	51,0
64	Não	0	Não	0	65,0	50,9
65	Não	0	Sim	1	56,6	54,0
66	Sim	3	Sim	2	50,2	56,5
67	Não	0	Não	0	45,6	42,6
68	Não	0	Não	0	64,7	50,4
69	Não	0	Não	0	63,0	56,1
70	Não	0	Não	0	59,9	49,4
71	Não	0	Não	0	58,6	52,0
72	Não	0	Não	0	50,3	47,3
73	Não	0	Sim	1	49,9	48,7
74	Não	0	Não	1	58,0	46,3
75	Não	0	Não	0	56,3	45,0
76	Não	0	Não	0	54,3	48,0
77	Sim	1	Sim	1	46,9	48,7
78	Não	0	Não	0	53,0	50,0
79	Sim	2	Sim	2	42,0	47,6
80	Não	0	Não	0	62,1	51,5
81	Não	0	Não	0	61,3	61,0
82	Não	0	Não	0	55,8	46,7
83	Não	0	Não	0	65,6	54,7
84	Sim	2	Sim	2	9,2	45,5
85	Não	0	Não	0	51,6	43,3
86	Não	0	Não	0	55,8	47,8
87	Não	0	Não	0	56,6	47,3
88	Sim	1	Sim	1	51,4	43,4
89	Não	0	Não	0	58,6	47,6
90	Não	0	Não	0	57,3	47,3
91	Não	0	Não	0	63,2	51,1
92	Não	0	Não	0	63,6	53,0
93	Não	0	Não	0	60,0	49,1
94	Sim	1	Sim	1	38,0	49,8
95	Não	0	Não	0	53,0	42,0
96	Não	0	Sim	2	25,5	39,0
97	Sim	3	Sim	3	10,6	45,6
98	Não	0	Sim	1	40,2	53,3
99	Não	0	Não	0	50,7	46,4
100	Não	0	Sim	1	59,7	47,1

Continua

Continuação

DADOS DE IMAGEM						
Nº	US I		UI II		TC	
	Esteatose	Grau (nível)	Esteatose	Grau (nível)	Atenuação hepática	Atenuação esplênica
101	Sim	1	Sim	1	58,8	52,0
102	Sim	2	Sim	2	38,0	32,0
103	Não	0	Não	0	64,6	58,0
104	Não	0	Não	0	52,3	42,6
105	Não	0	Não	0	58,0	47,9
106	Não	0	Não	0	54,6	48,3
107	Não	0	Não	0	58,9	51,6
108	Não	0	Não	0	58,5	49,0
109	Sim	3	Sim	1	42,1	50,5
110	Não	0	Não	0	59,3	47,8
111	Não	0	Não	0	51,6	46,2
112	Não	0	Não	0	48,0	40,3
113	Não	0	Não	0	61,5	48,1
114	Sim	1	Sim	1	37,6	49,5
115	Não	0	Não	0	57,0	44,3
116	Sim	1	Sim	1	63,0	57,0
117	Não	0	Não	0	66,3	50,3
118	Não	0	Não	0	62,0	53,0
119	Não	0	Não	0	51,3	42,5
120	Sim	2	Sim	2	32,0	50,1
121	Não	0	Não	0	59,1	52,2
122	Não	0	Não	0	49,0	38,0
123	Não	0	Não	0	59,0	46,0
124	Não	0	Não	0	56,0	49,2
125	Não	0	Não	0	62,3	52,3
126	Não	0	Não	0	66,1	53,2
127	Não	0	Não	0	62,5	44,9
128	Sim	2	Sim	1	49,3	42,3
129	Não	0	Não	0	56,0	45,6
130	Não	0	Não	0	61,4	46,6
131	Sim	2	Sim	2	55,7	48,9
132	Não	0	Sim	1	48,8	52,6
133	Sim	2	Sim	1	39,3	44,6
134	Sim	1	Sim	1	47,0	53,0
135	Não	0	Não	0	66,7	50,3
136	Sim	1	Sim	1	42,3	42,3
137	Não	0	Não	0	57,3	42,6
138	Não	0	Não	0	54,3	49,6
139	Sim	1	Sim	2	13,6	43,1
140	Não	0	Não	0	48,0	43,0
141	Não	0	Não	0	59,6	41,3
142	Não	0	Não	0	64,0	49,6
143	Não	0	Não	0	54,3	46,3
144	Sim	1	Não	0	45,3	42,6
145	Sim	3	Não	0	63,7	46,1
146	Não	0	Não	0	61,3	50,4
147	Não	0	Não	0	62,0	46,2
148	Não	0	Não	0	61,0	48,3
149	Sim	3	Sim	2	45,0	46,6
150	Não	0	Sim	1	62,5	49,6

Continua

Continuação

DADOS DE IMAGEM						
Nº	US I		UI II		TC	
	Esteatose	Grau (nível)	Esteatose	Grau (nível)	Atenuação hepática	Atenuação esplênica
151	Não	0	Não	0	51,5	61,3
152	Não	0	Não	0	53,2	51,6
153	Não	0	Não	0	58,0	50,1
154	Não	0	Não	0	53,6	47,6
155	Não	0	Não	0	50,6	50,0
156	Não	0	Não	0	48,3	40,0
157	Não	0	Não	0	61,3	46,6
158	Não	0	Não	0	62,6	49,0
159	Sim	2	Não	0	47,0	47,0
160	Não	0	Não	0	55,3	56,6
161	Não	0	Não	0	45,0	42,6

Anexo G - Análise histopatológica

Nº	Nº Lâmina	Arquit.	Fibrose				Infiltrado Portal	
			Perivenular	Perissinusoidal	Septal	Portal	intensidade	tipo
1	168359	0	0	0	0	1	2	Lin
2	183704	0	0	0	0	1	2	Lin
3	177449		0	0	0	1	1	Lin
4	181652		0	0	0	1	1	Lin
5	179168	0	0	0	0	1	2	mis
6	170120		0	0	0	0	1	lin
7	145223		0	0	0	0	1	Lin
8	177217	1	1	1	0	2	1	Lin
9	172661		0	0	0	0	1	Lin
10	170122		0	0	0	0	1	lin
11	179930	1	1	0	0	2	2	mis
12	156319		0	0	0	1	1	Lin
13	180609		0	0	0	1	1	lin
14	177216		0	0	0	1	1	lin
15	144989		0	0	0	0	1	lin
16	144622		0	0	0	1	1	Lin
17	165535		0	0	0	0	1	lin
18	190338		0	0	0	1	1	lin
19	144157		0	0	0	1	2	mis
20	168968		0	0	0	0	1	lin
21	149501		0	0	0	1	1	Lin
22	171139		1	0	0	2	2	lin
23	160534		1	1	0	1	2	Lin
24	179928		0	0	0	1	1	Lin
25	166253		0	0	0	1	1	lin
26	155756		0	0	0	1	1	lin
27	162195	0	0	0	0	1	1	lin
28	181011		0	0	0	0	1	Lin
29	150243		0	0	0	2	3	Lin
30	159178		0	0	0	1	1	Lin
31	173009		0	0	0	1	1	Lin
32	147356		0	0	0	0	1	Lin
33	144245		0	0	0	1	1	Lin
34	151636		0	0	0	0	2	Lin
35	140367		0	0	0	0	1	Lin
36	161444		0	0	0	0	1	mis
37	153403		0	0	0	0	1	Lin
38	164301		1	0	0	1	1	Lin
39	162196		0	0	0	2	1	mis
40	191069		0	0	0	0	2	mis
41	168361		0	0	0	1	1	Lin
42	178360		0	0	0	0	1	Lin
43	152913		0	0	0	1	1	Lin
44	154404	1	1	1	0	1	2	Lin
45	144905		0	0	0	1	1	Lin
46	181651		0	0	0	1	1	Lin
47	176018		0	0	0	1	1	Lin
48	159392		1	0	0	2	1	Lin
49	151637		0	0	0	0	1	mis
50	155264		0	0	0	0	1	mis

Continua

Continuação

Nº	Nº Lâmina	Arquit.	Fibrose				Infiltrado Portal	
			Perivenular	Perissinusoidal	Septal	Portal	intensidade	tipo
51	137854		0	0	0	1	1	Lin
52	160443		0	0	0	1	1	Lin
53	178082		0	0	0	0	1	Lin
54	173581		0	0	0	2	2	mis
55	166769		0	0	0	1	1	mis
56	179929		0	0	0	1	1	mis
57	182238		0	0	0	1	1	Lin
58	190348		0	0	0	0	0	
59	167318		0	0	0	0	0	
60	175685		0	0	0	0	1	Lin
61	174732		0	0	0	0	0	
62	155265		0	0	0	0	2	Lin
63	154844	1	1	1	0	1	2	mis
64	146031		0	0	0	0	1	Lin
65	164409		0	0	0	0	1	Lin
66	150808		0	0	0	0	1	mis
67	190047		0	0	0	0	1	Lin
68	176772		0	0	0	0	1	Lin
69	141562		0	0	0	0	1	Lin
70	163252		0	0	0	0	1	Lin
71	171427		0	0	0	0	1	Lin
72	173010		0	0	0	1	1	Lin
73	171138		0	0	0	1	1	Lin
74	178361		0	0	0	1	1	Lin
75	171266		0	0	0	0	1	Lin
76	163016		0	0	0	1	1	Lin
77	156525		0	0	0	0	1	Lin
78	171428		0	0	0	0	1	Lin
79	164324		0	0	0	0	2	Lin
80	145366		0	0	0	0	1	Lin
81	150807		0	0	0	0	1	Lin
82	153624		0	0	0	0	1	mis
83	191071		0	0	0	0	2	Lin
84	155919		1	1	0	1	2	Lin
85	166770		0	0	0	2	1	Lin
86	152912		0	0	0	0	1	Lin
87	170124		0	0	0	0	1	Lin
88	161443		0	0	0	1	1	Lin
89	167920		0	0	0	0	1	Lin
90	168358		0	0	0	0	1	Lin
91	144134		0	0	0	0	2	mis
92	177801		0	0	0	0	1	Lin
93	143251		0	0	0	0	2	mis
94	164219		0	0	0	0	1	Lin
95	179453		0	0	0	0	1	Lin
96	182239	0	0	0	0	0	1	Lin
97	171140	0	0	0	0	0	2	mis
98	140104	0	0	0	0	0	2	Lin
99	143069		0	0	0	0	1	Lin
100	190045		0	0	0	0	1	Lin

Continua

Continuação

Nº	Nº Lâmina	Arquit.	Fibrose				Infiltrado Portal	
			Perivenular	Perissinusoidal	Septal	Portal	intensidade	tipo
101	168969	0	0	0	0	1	2	mis
102	162194		0	0	0	0	1	mis
103	174119		0	0	0	0	1	Lin
104	166771		0	0	0	0	1	Lin
105	146405		0	0	0	0	1	Lin
106	175687		0	0	0	1	0	
107	159418		0	0	0	0	1	Lin
108	155755		0	0	0	0	2	mis
109	153426		0	0	0	1	1	lin
110	153402		0	0	0	0	1	mis
111	163218		0	0	0	0	1	Lin
112	175686		0	0	0	0	1	mis
113	154834		0	0	0	0	1	mis
114	182816		0	0	0	0	2	Lin
115	160462		0	0	0	0	1	Lin
116	182815	1	1	1	0	2	2	mis
117	163224		0	0	0	0	1	Lin
118	149859		0	0	0	1	1	mis
119	183800		0	0	0	0	2	lin
120	140547		0	0	0	0	1	lin
121	155266		0	0	0	0	1	lin
122	177802		0	0	0	0	1	lin
123	168966		0	0	0	0	1	Lin
124	145544		0	0	0	0	1	lin
125	169063		0	0	0	0	1	lin
126	154761		0	0	0	0	1	lin
127	165909		0	0	0	1	1	Lin
128	181010		0	0	0	0	1	Lin
129	176019		0	0	0	0	1	Lin
130	191073		0	0	0	0	1	lin
131	182240		0	0	0	0	1	Lin
132	150854		0	0	0	0	1	Lin
133	174733		0	0	0	0	1	Lin
134	190043		0	0	0	1	1	lin
135	144623		0	0	0	0	1	lin
136	161441		0	0	0	0	1	lin
137	173582		0	0	0	0	1	lin
138	173582		0	0	0	0	1	Lin
139	183705		0	0	0	0	1	Lin
140	190341	0	0	0	0	1	1	Lin
141	150564		0	0	0	0	1	Lin
142	174731		0	0	0	0	1	Lin
143	145545		0	0	0	0	1	Lin
144	190239		0	0	0	0	2	Lin
145	156988		0	0	0	0	1	Lin
146	161442		0	0	0	1	1	Lin
147	151635		0	0	0	0	1	Lin
148	168967		0	0	0	0	1	Lin
149	170915		0	0	0	1	1	mis
150	153084		0	0	0	1	1	Lin

Continua

Continuação

Nº	Nº Lâmina	Arquit.	Fibrose				Infiltrado Portal	
			Perivenular	Perissinusoidal	Septal	Portal	intensidade	tipo
151	139913		0	0	0	0	1	Lin
152	150238		0	0	0	0	1	Lin
153	156317		0	0	0	0	0	
154	174120		1	0	0	1	2	Lin
155	169064		0	0	0	1	2	Lin
156	168360		0	0	0	1	0	
157	178759		0	0	0	1	1	Lin
158	162592		0	0	0	0	1	Lin
159	177448		0	0	0	0	1	Lin
160	178760		1	0	0	2	2	mis
161	173580		0	0	0	0	1	Lin

Nº	Nº Lâmina	Infiltrado Acinar		Balon	Est macro		Est mic		Ferro	
		Intensidade	Tipo						H	CK
1	168359	1	mis	2	2	50%	0	0%	2	2
2	183704	1	mis	2	1	20%	1	5%	0	0
3	177449	0		0	0	1%	0	0%	0	0
4	181652	0		0	1	10%	0	0%	0	0
5	179168	1	mis	2	1	20%	0	0%	0	0
6	170120	1	lin	0	0	2%	0	0%	0	0
7	145223	0		0	0	0%	0	0%	0	0
8	177217	2	mis	2	3	70%	1	15%	0	0
9	172661	0		0	1	20%	0	0%	0	0
10	170122	0		0	0	1%	0	0%	0	0
11	179930	1	mis	1	2	50%	1	5%	0	0
12	156319	0		0	0	2%	0	0%	0	0
13	180609	0		0	0	1%	0	0%	0	0
14	177216	0		0	0	0%	0	0%	0	0
15	144989	1	lin	0	1	25%	1	10%	1	1
16	144622	1	lin	1	3	70%	1	10%	0	0
17	165535	0		0	0	2%	0	0%	0	0
18	190338	0		0	1	5%	0	0%	2	2
19	144157	1	lin	0	0	0%	0	0%	0	0
20	168968	0		0	0	0%	0	0%	0	0
21	149501	1	lin	1	3	70%	1	10%	0	0
22	171139	0		0	0	2%	0	0%	0	0
23	160534	1	lin	0	1	20%	1	10%	0	0
24	179928	1	lin	1	2	50%	1	10%	3	3
25	166253	0		0	0	3%	0	0%	0	0
26	155756	0		0	0	1%	0	0%	0	0
27	162195	1	mis	2	2	40%	1	5%	0	0
28	181011	0		1	1	5%	0	0%	0	0
29	150243	1	lin	0	1	25%	0	0%	0	0
30	159178	1	lin	0	1	10%	0	0%	2	2
31	173009	1	lin	0	1	8%	0	0%	0	0
32	147356	0		0	0	0%	0	0%	0	0
33	144245	1	lin	0	1	8%	0	0%	0	0
34	151636	1	lin	0	1	8%	0	0%	0	0
35	140367	0		0	0	0%	0	0%	0	0
36	161444	0		0	0	1%	0	0%	0	0
37	153403	0		0	0	1%	0	0%	0	0
38	164301	0		0	0	0%	0	0%	0	0
39	162196	0		0	0	1%	0	0%	1	1
40	191069	1	lin	1	1	20%	1	5%	0	0
41	168361	1	lin	0	0	0%	0	0%	0	0
42	178360	1	lin	0	0	1%	0	0%	0	0
43	152913	0		1	2	40%	1	5%	0	0
44	154404	1	mis	2	3	70%	1	10%	1	1
45	144905	1	lin	0	0	1%	0	0%	0	0
46	181651	1	lin	0	1	15%	0	0%	0	0
47	176018	1	lin	0	0	1%	0	0%	1	1
48	159392	1	lin	1	1	5%	0	0%	1	1
49	151637	2	mis	1	0	0%	0	0%	1	1
50	155264	1	mis	0	0	0%	0	0%	0	0

Continua

Continuação

Nº	Nº Lâmina	Infiltrado Acinar		Balon	Est macro		Est mic		Ferro	
		Intensidade	Tipo						H	CK
51	137854	0		1	0	3%	0	0%	0	0
52	160443	1	lin	0	0	1%	0	0%	1	1
53	178082	1	mis	0	0	1%	0	0%	0	0
54	173581	1	mis	0	0	2%	0	0%	1	1
55	166769	1	mis	0	0	1%	0	0%	1	1
56	179929	2	lin	0	1	5%	0	0%	0	0
57	182238	1	lin	0	0	0%	0	0%	0	0
58	190348	0		0	0	1%	0	0%	0	0
59	167318	1	lin	0	0	1%	0	0%	0	0
60	175685	0		0	0	1%	0	0%	0	0
61	174732	0		1	0	0%	0	0%	0	0
62	155265	1	lin	0	0	1%	0	0%	1	1
63	154844	1	mis	2	3	70%	0	0%	0	0
64	146031	1	lin	0	0	1%	0	0%	0	0
65	164409	1	lin	0	1	10%	0	0%	0	0
66	150808	1	lin	0	1	10%	0	0%	0	0
67	190047	1	lin	0	0	0%	0	0%	0	0
68	176772	1	lin	0	0	1%	0	0%	0	0
69	141562	0		0	0	0%	0	0%	0	0
70	163252	0		0	0	2%	0	0%	0	0
71	171427	0		0	0	0%	0	0%	0	0
72	173010	0		0	1	8%	0	0%	0	0
73	171138	0		0	0	3%	0	0%	0	0
74	178361	0		0	0	1%	0	0%	0	0
75	171266	1	lin	0	0	2%	0	0%	0	0
76	163016	1	lin	0	0	2%	0	0%	1	1
77	156525	0		0	2	40%	0	0%	0	0
78	171428	0		0	0	1%	0	0%	0	0
79	164324	0		1	1	10%	0	0%	0	0
80	145366	1	lin	0	0	0%	0	0%	0	0
81	150807	0		1	0	0%	0	0%	0	0
82	153624	1	lin	0	1	5%	1	2%	0	0
83	191071	1	lin	0	0	0%	0	0%	0	0
84	155919	1	lin	2	3	80%	0	0%	0	0
85	166770	1	lin	0	0	1%	0	0%	0	0
86	152912	1	lin	0	0	0%	0	0%	0	0
87	170124	0		0	1	5%	0	0%	0	0
88	161443	0		0	1	20%	0	0%	0	0
89	167920	1	lin	0	0	2%	0	0%	0	0
90	168358	0		1	0	1%	0	0%	2	2
91	144134	0		0	0	1%	0	0%	0	0
92	177801	0		0	0	1%	0	0%	0	0
93	143251	0		0	0	0%	0	0%	0	0
94	164219	0		0	1	15%	0	0%	1	1
95	179453	0		1	1	10%	1	2%	0	0
96	182239	2	lin	2	1	30%	0	0%	0	0
97	171140	2	mis	2	3	70%	1	5%	0	0
98	140104	2	mis	1	1	30%	1	2%	0	0
99	143069	1	lin	0	0	0%	0	0%	0	0
100	190045	1	lin	0	0	3%	0	0%	0	0

Continua

Continuação

Nº	Nº Lâmina	Infiltrado Acinar		Balon	Est macro		Est mic		Ferro	
		Intensidade	Tipo						H	CK
101	168969	2	mis	2	1	20%	1	2%	0	0
102	162194	1	lin	0	1	20%	0	0%	1	1
103	174119	0		0	0	0%	0	0%	0	0
104	166771	0		0	0	2%	0	0%	0	0
105	146405	1	lin	0	0	1%	0	0%	0	0
106	175687	0		0	0	1%	0	0%	0	0
107	159418	1	lin	0	0	2%	0	0%	0	0
108	155755	1	lin	0	0	0%	0	0%	0	0
109	153426	1	lin	0	2	50%	0	0%	0	0
110	153402	1	mis	0	0	0%	0	0%	0	0
111	163218	1	lin	0	2	40%	0	0%	0	0
112	175686	1	lin	0	1	15%	0	0%	0	~~
113	154834	1	lin	0	1	15%	0	0%	0	0
114	182816	1	lin	0	1	15%	0	0%	1	1
115	160462	1	lin	0	0	0%	0	0%	0	0
116	182815	1	mis	1	2	40%	0	0%	0	0
117	163224	0		1	1	5%	0	0%	0	0
118	149859	1	lin	0	2	60%	0	0%	0	0
119	183800	1	lin	0	0	0%	0	0%	0	0
120	140547	0		0	2	40%	0	0%	0	0
121	155266	1	lin	1	1	20%	0	0%	0	0
122	177802	1	lin	0	1	15%	1	5%	0	0
123	168966	3	lin	2	0	1%	0	0%	2	2
124	145544	0		1	0	0%	0	0%	0	0
125	169063	0		0	0	2%	0	0%	0	0
126	154761	0		0	0	1%	0	0%	0	0
127	165909	1	mis	0	0	1%	0	0%	0	0
128	181010	0		1	1	10%	0	0%	0	0
129	176019	1	lin	0	0	2%	0	0%	0	0
130	191073	0		0	0	2%	0	0%	0	0
131	182240	1	lin	0	1	5%	0	0%	0	0
132	150854	1	lin	1	1	30%	1	5%	0	0
133	174733	1	lin	0	1	20%	1	5%	0	0
134	190043	0		0	0	3%	0	0%	2	2
135	144623	0		0	0	0%	0	0%	0	0
136	161441	0		1	1	10%	0	0%	0	0
137	173582	0		0	0	0%	0	0%	0	0
138	173582	2	mis	0	0	0%	0	0%	1	1
139	183705	0		0	0	3%	0	0%	0	0
140	190341	2	mis	2	3	80%	0	0%	0	0
141	150564	0		0	0	0%	0	0%	0	0
142	174731	1	lin	0	0	2%	0	0%	0	0
143	145545	0		0	0	0%	0	0%	0	0
144	190239	1	lin	0	0	0%	0	0%	0	0
145	156988	0		0	0	0%	0	0%	0	0
146	161442	0		0	0	0%	0	0%	0	0
147	151635	1	lin	0	0	0%	0	0%	0	0
148	168967	0		0	0	1%	0	0%	0	0
149	170915	1	lin	1	1	20%	0	0%	0	0
150	153084	0		0	0	1%	1	1%	0	0

Continua

Continuação

Nº	Nº Lâmina	Infiltrado Acinar		Balon	Est macro		Est mic		Ferro	
		Intensidade	Tipo						H	CK
151	139913	0		0	0	1%	0	0%	0	0
152	150238	1	lin	0	1	5%	0	0%	0	0
153	156317	0		0	0	3%	0	0%	0	0
154	174120	1	lin	0	0	1%	0	0%	0	0
155	169064	2	mis	0	1	5%	1	2%	0	0
156	168360	0		0	0	1%	0	0%	0	0
157	178759	0		0	0	1%	0	0%	0	0
158	162592	0		0	0	2%	0	0%	0	0
159	177448	0		0	1	5%	0	0%	0	0
160	178760	1	mis	0	0	1%	0	0%	0	0
161	173580	0		0		1%	0	0%	0	0

Nº	Nº Lâmina	Mallory	PING	Ductos		
				Proliferação	Fibrose	Inflamação
1	168359	1	0	ausente	0	0
2	183704	0	0	moderada	1	2
3	177449	0	0	ausente	0	0
4	181652	0	0	ausente	0	0
5	179168	1	0	leve	1	1
6	170120	0	1	ausente	0	0
7	145223	0	0	leve	0	1
8	177217	1	1	ausente	0	0
9	172661	0	0	ausente	0	0
10	170122	0	0	ausente	0	0
11	179930	0	0	ausente	0	0
12	156319	0	0	Leve	1	1
13	180609	0	1	ausente	0	0
14	177216	0	0	ausente	0	0
15	144989	0	0	ausente	0	0
16	144622	0	1	ausente	0	0
17	165535	0	0	ausente	0	0
18	190338	0	0	leve	1	1
19	144157	0	0	leve	1	1
20	168968	0	0	ausente	0	0
21	149501	0	0	ausente	0	0
22	171139	0	0	moderada	1	2
23	160534	0	1	moderada	1	2
24	179928	0	0	ausente	0	0
25	166253	0	0	ausente	0	0
26	155756	0	0	ausente	0	0
27	162195	0	2	ausente	0	0
28	181011	0	0	ausente	0	0
29	150243	0	2	Leve	0	0
30	159178	0	0	leve	1	1
31	173009	0	0	ausente	0	0
32	147356	0	0	ausente	0	0
33	144245	0	1	ausente	0	0
34	151636	0	2	ausente	0	0
35	140367	0	0	ausente	0	0
36	161444	0	0	ausente	0	0
37	153403	0	0	ausente	0	0
38	164301	0	2	ausente	0	0
39	162196	0	0	ausente	0	0
40	191069	0	1	ausente	0	0
41	168361	0	0	ausente	0	0
42	178360	0	1	ausente	0	0
43	152913	0	0	ausente	0	0
44	154404	0	1	leve	1	2
45	144905	0	1	leve	0	0
46	181651	0	1	ausente	0	0
47	176018	0	0	ausente	0	0
48	159392	0	0	moderada	2	2
49	151637	0	1	ausente	1	1
50	155264	0	0	Leve	1	1

Continua

Continuação

Nº	Nº Lâmina	Mallory	PING	Ductos		
				Proliferação	Fibrose	Inflamação
51	137854	0	0	ausente	0	0
52	160443	0	0	Leve	1	1
53	178082	0	0	ausente	0	0
54	173581	0	0	ausente	0	0
55	166769	0	0	ausente	0	0
56	179929	0	1	ausente	0	0
57	182238	0	0	moderada	1	1
58	190348	0	0	ausente	0	0
59	167318	0	0	ausente	0	0
60	175685	0	0	ausente	0	0
61	174732	0	0	ausente	0	0
62	155265	0	1	ausente	0	0
63	154844	1	0	ausente	0	0
64	146031	0	0	ausente	0	0
65	164409	0	1	ausente	0	0
66	150808	0	0	ausente	0	0
67	190047	0	0	leve	0	0
68	176772	0	0	ausente	0	0
69	141562	0	0	ausente	0	0
70	163252	0	0	ausente	0	0
71	171427	0	0	ausente	0	0
72	173010	0	0	ausente	0	0
73	171138	0	1	ausente	0	0
74	178361	0	0	ausente	0	0
75	171266	0	0	leve	0	1
76	163016	0	1	ausente	0	0
77	156525	0	1	ausente	0	0
78	171428	0	0	leve	0	1
79	164324	0	0	ausente	0	0
80	145366	0	0	leve	1	1
81	150807	0	0	ausente	0	0
82	153624	0	0	ausente	0	0
83	191071	0	0	ausente	0	0
84	155919	0	0	ausente	0	0
85	166770	0	0	leve	1	1
86	152912	0	2	ausente	0	0
87	170124	0	0	ausente	0	0
88	161443	0	1	ausente	0	0
89	167920	0	0	ausente	0	0
90	168358	0	0	ausente	0	0
91	144134	0	1	ausente	0	0
92	177801	0	0	ausente	0	0
93	143251	0	1	ausente	0	0
94	164219	0	1	ausente	0	0
95	179453	0	0	ausente	0	0
96	182239	0	1	ausente	0	0
97	171140	0	0	leve	0	1
98	140104	0	0	moderada	1	1
99	143069	0	1	ausente	0	0
100	190045	0	0	ausente	0	0

Continua

Continuação

Nº	Nº Lâmina	Mallory	PING	Ductos		
				Proliferação	Fibrose	Inflamação
101	168969	0	0	ausente	0	0
102	162194	0	1	ausente	0	0
103	174119	0	0	ausente	0	0
104	166771	0	0	ausente	0	0
105	146405	0	0	ausente	0	0
106	175687	0	0	ausente	0	0
107	159418	0	1	ausente	0	0
108	155755	0	0	ausente	0	0
109	153426	0	1	leve	1	0
110	153402	0	0	ausente	0	0
111	163218	0	1	ausente	0	0
112	175686	0	1	ausente	0	0
113	154834	0	1	moderada	0	1
114	182816	0	0	leve	0	1
115	160462	0	0	leve	0	1
116	182815	0	2	ausente	0	0
117	163224	0	0	ausente	0	0
118	149859	0	0	ausente	0	0
119	183800	0	0	ausente	0	0
120	140547	0	0	ausente	0	0
121	155266	0	0	ausente	0	0
122	177802	0	2	ausente	0	0
123	168966	0	0	ausente	0	0
124	145544	0	0	ausente	0	0
125	169063	0	0	ausente	0	0
126	154761	0	0	ausente	0	0
127	165909	0	0	ausente	0	0
128	181010	0	0	ausente		
129	176019	0	0	ausente	0	0
130	191073	0	1	ausente	0	0
131	182240	0	2	ausente	0	0
132	150854	0	0	ausente	0	0
133	174733	0	0	ausente	0	0
134	190043	0	0	ausente	0	0
135	144623	0	0	ausente	0	0
136	161441	0	1	ausente	0	0
137	173582	0	0	ausente	0	0
138	173582	0	0	ausente	0	0
139	183705	0	0	ausente	0	0
140	190341	0	1	ausente	0	0
141	150564	0	1	ausente	0	0
142	174731	0	0	ausente	0	0
143	145545	0	1	ausente	0	0
144	190239	0	0	ausente	0	0
145	156988	0	0	ausente	0	0
146	161442	0	0	leve	1	0
147	151635	0	0	ausente	0	0
148	168967	0	0	ausente	0	0
149	170915	0	0	leve	1	0
150	153084	0	1	ausente	0	0

Continua

Continuação

Nº	Nº Lâmina	Mallory	PING	Ductos		
				Proliferação	Fibrose	Inflamação
151	139913	0	0	ausente	0	0
152	150238	0	0	ausente	0	0
153	156317	0	0	ausente	0	0
154	174120	0	0	ausente	0	0
155	169064	0	1	moderada	1	2
156	168360	0	0	ausente	0	0
157	178759	0	0	ausente	0	0
158	162592	0	0	ausente	0	0
159	177448	0	1	ausente	0	0
160	178760	0	0	ausente	0	0
161	173580	0	0	ausente	0	0

9 REFERÊNCIAS

Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am.* 2007; 91(6):1125-49.

ADA - American Diabetes Association. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2002; 25(1):S5-20.

Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med.* 2005; 22(9):1129-33.

Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol.* 2007; 17(11):863-9.

Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40 Suppl 1:S34-8.

Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med.* 1979; 67(5):811-6.

Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol.* 1991; 12(2):224-9.

Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Maccioni D, Antonini TM, Alessandri C. Non-alcoholic fatty liver syndrome: a hepatic consequence of common metabolic diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18(5):588-94.

Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999; 30(6):1356-62.

Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(8):883-9.

Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346(16):1221-31.

Araújo LM, De Oliveira DA, Nunes DS. Liver and biliary ultrasonography in diabetic and non-diabetic obese women. *Diabetes Metab*. 1998; 24(5):458-62.

Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, Khettry U. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol*. 2002; 33(11):1098-104.

Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994; 107(4):1103-9.

Banner BF, Savas L, Zivny J, Tortorelli K, Bonkovsky HL. Ubiquitin as a marker of cell injury in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Pathol*. 2000; 114(6):860-6.

Baranova A, Younossi ZM. The future is around the corner: Noninvasive diagnosis of progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2008; 47(2):373-5.

Barbara L, Sama C, Morselli Labate AM, Taroni F, Rusticali AG, Festi D, Sapio C, Roda E, Banterle C, Puci A, Formentini F, Colasanti S, Nardin F. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study. *Hepatology*. 1987; 7(5):913-7.

Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38(6):1449-57.

Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C. The epidemiology of fatty liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 16(11):1087-93.

Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000; 132(2):112-7.

Brasca AP, Pezzotto SM, Berli D, Villavicencio R, Fay O, Gianguzzo MP, Poletto L. Epidemiology of gallstone disease in Argentina: prevalences in the general population and European descendants. *Dig Dis Sci*. 2000; 45(12):2392-8.

Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001; 344(7):495-500.

Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(9):2467-74.

Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network. A list of members of the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network can be found in the Appendix. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology*. 2009; 49(3):809-20.

Brunt EM, Ramrakhiani S, Cordes BG, Neuschwander-Tetri BA, Janney CG, Bacon BR, Di Bisceglie AM. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Mod Pathol*. 2003; 16(1):49-56.

Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2004; 24(1):3-20.

Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis*. 2001; 21(1):3-16.

Brunt EM. Pathology of fatty liver disease. *Mod Pathol*. 2007; 20 Suppl 1:S40-8.

Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, De Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002; 123(1):134-40.

Burdiles P, Csendes A, Díaz JC, Smok G, Bastias J, Palominos G, et al. Histological analysis of liver parenchyma and choledochal wall, and external diameter and intraluminal pressure of the common bile duct in controls and patients with common bile duct stones with and without acute suppurative cholangitis. *Hepatogastroenterology*. 1989; 36(3):143-6.

Byron D, Minuk GY. Clinical hepatology: profile of an urban, hospital-based practice. *Hepatology*. 1996; 24(4):813-5.

Caballería L, Auladell MA, Torán P, Miranda D, Aznar J, Pera G, et al. Prevalence and factors associated with the presence of non alcoholic fatty liver disease in an apparently healthy adult population in primary care units. *BMC Gastroenterol*. 2007; 5;7:41.

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

Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(2):519-25.

Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*. 1999; 29(3):664-9.

Cardoso-Júnior A, Savassi-Rocha PR. Colecistopatia crônica calculosa. In Kopes AC. *Tratado de clínica médica*. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 1353-62

Chalasani N, Wilson L, Kleiner DE, Cummings OW, Brunt EM, Unalp A; NASH Clinical Research Network. Relationship of steatosis grade and zonal location to histological features of steatohepatitis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008; 48(5):829-34.

Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002; 35(2):373-9.

Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(5):960-7.

Cleeman J. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285(19):2486-97.

Coelho JC, Bonilha RG, Pitaki SA, Cordeiro RM, Salvalaggio PR, Bonin EA, Hahn CG, Soares RV, Milcheski DA. Prevalence of gallstones in a Brazilian population. *Int Surg*. 1999; 84(1):25-8.

Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol*. 2003; 39(2):239-44.

Contos MJ, Sanyal AJ. The clinicopathologic spectrum and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Anat Pathol*. 2002; 9(1):37-51.

Cortez-Pinto H, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoça A, de Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci*. 1996; 41(1):172-9.

Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr*. 1999; 18(6):353-8.

Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998; 114(4):842-5.

Debandi AL, Braghetto IM, Ibarra AV, Bastías JR, Korn OB. Biópsia hepática durante colecistectomía laparoscópica: hallazgos histológicos en controles y en pacientes con leve alteración en la pruebas hepáticas. *Rev Chil Cir*. 1993; 45(5):482-5.

Deguti MM, Sipahi AM, Gayotto LC, Palácios SA, Bittencourt PL, Goldberg AC, Laudanna AA, Carrilho FJ, Cançado EL. Lack of evidence for the pathogenic role of iron and HFE gene mutations in Brazilian patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(6):739-45.

Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology.* 1988; 95(4):1056-62.

Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology.* 2001; 121(1):91-100.

Edlund Y, Ekholm R. Microstructure and ultrastructure of the human pancreas. *Acta Chir Scand.* 1957 Oct 12;113(6):469-71.

Eisenberg E, Konopniki M, Veitsman E, Kramskay R, Gaitini D, Baruch Y. Prevalence and characteristics of pain induced by percutaneous liver biopsy. *Anesth Analg.* 2003; 96(5):1392-6,

El-Badry AM, Breitenstein S, Jochum W, Washington K, Paradis V, Rubbia-Brandt L, Puhan MA, Slankamenac K, Graf R, Clavien PA. Assessment of hepatic steatosis by expert pathologists: the end of a gold standard. *Ann Surg.* 2009; 250(5):691-7.

Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology.* 2010; 51(2):679-89.

Fahel E. *Manual de atualização em cirurgia geral - Diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Atheneu, 2001.

Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis*. 2001; 21(1):17-26.

Farrell GC, Liddle C. Drugs and the liver updated, 2002. *Semin Liver Dis*. 2002; 22(2):109-13.

FBG - Federação Brasileira de Gastroenterologia. *Condutas em Gastroenterologia*. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.

Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Tanai M, Burgart LJ, Lindor KD, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2003; 125(2):437-43.

Feldstein AE. Pathophysiology of fatty liver: implications for treatment. *Postgraduated Course AASLD*. 2007; 55-60.

Fishbein MH, Stevens WR. Rapid MRI using a modified Dixon technique: a non-invasive and effective method for detection and monitoring of fatty metamorphosis of the liver. *Pediatr Radiol*. 2001; 31(11):806-9.

Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003; 26(3):575-81.

Foster KJ, Griffith AH, Dewbury K, Price CP, Wright R. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *Postgrad Med J*. 1980; 56(661):767-72.

Francanzani AL, Massetti C, Valenti L, Marchesini G, Miele L, Grieco A, Russello M, Bellia A, Fargion S. Gallstone in nonalcoholic fatty liver disease: a possible risk factor for NASH [abstract]. In AASLD 2010. *Hepatology*. 2010; Supl. Oct.:630A.

Freitas LAR. CC-2 Curso curto em patologia hepática. Cirrose hepática: vias etiopatogênicas e seus marcadores histológicos. Esteato-hepatites alcoólica e não alcoólica. Congresso Brasileiro de Patologia, Natal, 2005.

Gaidos JK, Hillner BE, Sanyal AJ. A decision analysis study of the value of a liver biopsy in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2008; 28(5):650-8.

Garfis A. Forensic Pathology Forum. Disponível em <<http://forensicpathologyforum.blogspot.com>>. Acesso em 5 jul 2010.

Gayotto LCC, Alves VAF, Cerski CTS, Escanhoela CA, Nekkim ES, Freitas Lar & Comitê SBP/SBH. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. *GED*. 2000; 19:137-40.

Gayotto LCC. Biópsia hepática. In Gayotto LCC, Alves AAF. *Doenças do fígado e vias biliares*. Vol. 1. São Paulo: Atheneu, 2001a. p. 151-63.

Gayotto LCC. Esteato-hepatite não-alcoólica. In Gayotto LCC, Alves AAF. *Doenças do fígado e vias biliares*. Vol. 1. São Paulo: Atheneu, 2001b. p. 413-20.

Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, Tambascia MA; BRAMS Investigators. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53(2):281-7.

Graif M, Yanuka M, Baraz M, Blank A, Moshkovitz M, Kessler A, Gilat T, Weiss J, Walach E, Amazeen P, Irving CS. Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: correlation with histology in diffuse liver disease. *Invest Radiol*. 2000; 35(5):319-24.

Gramlich T, Kleiner DE, McCullough AJ, Matteoni CA, Boparai N, Younossi ZM. Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hum Pathol*. 2004; 35(2):196-9.

Ground KE. Liver pathology in aircrew. *Aviat Space Environ Med*. 1982; 53(1):14-8.

Hall PD. The pathological spectrum of alcoholic liver disease. *Pathology*. 1985; 17(2):209-18.

Hernández HR, Miranda SL, Martínez MVR, Gonzáles JL, Anguiano LFS, Aguilar GM. Análisis de la experiencia en biópsia hepática en un hospital regional. *Rev Invest Clin*. 2002; 54(2):139-44.

Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, Dalgaard JB. Liver histology in a 'normal' population-examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol*. 1977; 12(5):593-7.

Hübscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology*. 2006; 49(5):450-65.

Hübscher SG. Role of liver biopsy in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 16:1107-15.

Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, Nilsson LH. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol*. 1986; 21(1):109-13.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24(4):683-9.

Jacobs JE, Birnbaum BA, Shapiro MA, Langlotz CP, Slosman F, Rubesin SE, Horii SC. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 171(3):659-64.

Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. *Ann Intern Med*. 1993; 118(2):96-8.

Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15(5):539-43.

Khashab MA, Liangpunsakul S, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008; 10(1):73-80.

Klatskin G, Conn HO. Histopatology of the liver. New York: Oxford University Press; 1993. p. 3-8.

Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41(6):1313-21.

Ko CW, Lee SP. Dietary carbohydrates and gallstones: is there a link? *Gastroenterology*. 2005; 129(1):373-5.

Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol*. 1989; 20(6):594-8.

Lee SW, Park SH, Kim KW, Choi EK, Shin YM, Kim PN, Lee KH, Yu ES, Hwang S, Lee SG. Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index. *Radiology*. 2007; 244(2):479-85.

Levenson H, Greensite F, Hoefs J, Friloux L, Applegate G, Silva E, Kanel G, Buxton R. Fatty infiltration of the liver: quantification with phase-contrast MR imaging at 1.5 T vs biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 1991; 156(2):307-12.

Lima, MLRP. *Histologia hepática na obesidade mórbida por ocasião do bypass gastric* [dissertação]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2004. 83 p.

Limanond P, Raman SS, Lassman C, Sayre J, Ghobrial RM, Busuttil RW, Saab S, Lu DS. Macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings. *Radiology*. 2004; 230(1):276-80.

Loguercio C, De Girolamo V, de Sio I, Tuccillo C, Ascione A, Baldi F, Budillon G, Cimino L, Di Carlo A, Di Marino MP, Morisco F, Picciotto F, Terracciano L, Vecchione R, Verde V, Del Vecchio Blanco C. Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern Italy: main clinical, histological, and pathophysiological aspects. *J Hepatol*. 2001; 35(5):568-74.

Lopes AC (Org.). *Tratado de Clínica Médica*. Vol. I. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2009.

López-Bermejo A, Botas P, Funahashi T, Delgado E, Kihara S, Ricart W, Fernández-Real JM. Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 60(2):256-63.

Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 12(5):398-403.

Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980; 55(7):434-8.

Ma X, Holalkere NS, Kambadakone R A, Mino-Kenudson M, Hahn PF, Sahani DV. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. *Radiographics*. 2009; 29(5):1253-77.

Machado MAC, Penteado S, Cunha JEM, Jukemura J, Machado MCC. Colecistite crônica calcusosa. In Gayotto LCC, Alves VAF. *Doenças do fígado e vias biliares*. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 1065-73.

Mantovani M, Leal RF, Fontelles MJ. Incidência de colelitíase em necropsias realizadas em hospital universitário no município de Campinas-SP. *Rev Col Bras Cir*. 2001; 28(4):259-63.

Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(5):1513-7.

Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001a; 50(8):1844-50.

Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2001b; 358(9285):893-4.

Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999; 107(5):450-5.

Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003; 37(4):917-23.

Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Olzinski AT, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA, Sterling RK, Olbrisch ME, Posner MP. Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation. *Transplantation*. 2000; 69(11):2410-5.

Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999; 116:1413-9.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7):412-9.

McGill DB, Humpherys SR, Baggenstoss AH, Dickson ER. Cirrhosis and death after jejunoileal shunt. *Gastroenterology*. 1972; 63(5):872-7.

McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*. 1990; 99(5):1396-400.

Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep*. 2003; 3(1):73-9.

Mendler MH, Kanel G, Govindarajan S. Proposal for a histological scoring and grading system for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2005; 25(2):294-304.

Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology*. 1958; 35(2):190-9.

Merat S, Khadem-Sameni F, Nouraie M, Derakhshan MH, Tavangar SM, Mossaffa S, Malekzadeh R, Sotoudeh M. A modification of the Brunt system for scoring liver histology of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Iran Med*. 2010; 13(1):38-44.

Mincis M. Doença hepática alcoólica. In Federação Brasileira de Gastroenterologia. *A gastroenterologia no Brasil*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 77-92.

Misciagna G, Centonze S, Leoci C, Guerra V, Cisternino AM, Ceo R, Trevisan M. Diet, physical activity, and gallstones - A population-based, case-control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(1):120-6.

Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(12):2716-7.

Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003; 37(6):1286-92.

Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17(11):1136-43.

Myers RP. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2009; 8(Suppl 1):S25-33.

Nagore N, Scheuer PJ. The pathology of diabetic hepatitis. *J Pathol.* 1988; 156(2):155-60.

Nakaie M, Bevilacqua RG, Birolini D, Oliveira MR. Incidência de colelitíase em autópsias no município de São Paulo. *Rev Paul Med.* 1982; 100:11-5.

Nasrallah SM, Wills CE Jr, Galambos JT. Hepatic morphology in obesity. *Dig Dis Sci.* 1981; 26(4):325-7.

Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology.* 2003a; 38(4):1008-17.

Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2003b; 37(5):1202-19.

NHBPEP - National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003; 289:2560-72.

Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med.* 1988; 27(2):142-9.

Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M, Kobayashi K, Takeda Y, Takeda R. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn*. 1992; 27(4):521-8.

Olinto MTA, Nácul LC, Dias-da-Costa JS, Gigante DP, Menezes AMB, Macedo S. Níveis de intervenção para obesidade abdominal: prevalência e fatores associados. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22(6):1207-15.

Oliveira CP, de Mello ES, Alves VA, Saviero SM, Strauss E. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. *Ann Hepatol*. 2007; 6(4):255-61.

Oliveira e Silva A, D'Albuquerque LAC, Molina LFR, Costa Filho CFF, Gurgel JM, Santos TE, Santo GC, Gama-Rodrigues J. Hematoma intra-hepático e subcapsular do fígado após biópsia hepática sob visão laparoscópica: contribuição ao seu estudo através da ultra-sonografia. *Arq Gastroenterol*. 1989; 26(1/2):3-8.

Padoin AV. *Biópsia hepática em cunha com agulha bariátrica convencional* [dissertação]. Porto Alegre: PUCRS, 2005.

Parise ER, Salgado ALFA, Secaf R, Cerri L, Cerri G. Prevalência de esteatose hepática em ultrassonografia de abdome. *GED*. 2003; 22(6):235-7.

Park SH, Kim BI, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, Sung IK, Sohn CI, Kim H, Keum DK, Kim HD, Park JH, Kang JH, Jeon WK. Body fat distribution and insulin resistance: beyond obesity in nonalcoholic fatty liver disease among overweight men. *J Am Coll Nutr*. 2007; 26(4):321-6.

Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, Ha HK, Lee MG, Hwang S, Lee SG, Yu ES, Cho EY. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006; 239(1):105-12.

Payne JH, Dewind LT, Commons RR. Metabolic observations in patients with jejunocolic shunts. *Am J Surg*. 1963; 106:273-89.

Peters RL, Gay T, Reynolds TB. Post-jejunoileal-bypass hepatic disease. Its similarity to alcoholic hepatic disease. *Am J Clin Pathol*. 1975; 63(3):318-31.

Piekarski J, Goldberg HI, Royal SA, Axel L, Moss AA. Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease. *Radiology*. 1980; 137(3):727-9.

Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990; 11(1):74-80.

Ratzu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, Khalil L, Turpin G, Opolon P, Poynard T. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 2000; 118(6):1117-23.

Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(2):185-92.

Ricci C, Longo R, Gioulis E, Bosco M, Pollesello P, Masutti F, Crocè LS, Paoletti S, de Bernard B, Tiribelli C, Dalla Palma L. Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in human liver. *J Hepatol*. 1997; 27(1):108-13.

Roesch-Dietlen F, Dorantes-Cuéllar A, Carrillo-Toledo MG, Martínez-Sibaja C, Rojas-Carrera S, Bonilla-Rojas QC, Uchino-Higueras V, Lagunas T, Carrasco-Arróniz MA, Soler-Leal B, León-Valdivieso J, Cid-Juárez S, Martínez JA. Frecuencia del hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con síndrome metabólico estudiado en la Ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Mx*. 2006; 71(4):446-52.

Roesch-Dietlen F, Pérez-Morales A, Melo-Santisteban G, Díaz-Blanco F, Martínez-Fernández S, Martínez JA, Cid-Juárez S. Frequency and clinical, biochemical and histological characteristics of nonalcoholic fatty liver disease in patients with gallstone disease. *Cir & Cir*. 2008; 76(1):37-42.

Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology*. 2000; 31(2):299-303.

Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology*. 2003; 124(1):71-9.

Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 123(3):745-50.

Salim MT, Citait R. Complicações da cirurgia videolaparoscópica no tratamento de doenças da vesícula e vias biliares. *Arq Bras Cir Dig.*, 2008; 21(4):153-7.

Sanai FM, Benmoussa A, Al-Hussaini H, Ashraf S, Alhafi O, Abdo AA, Alameri HF, Akbar HO, Bzeizi KI. Is serum alanine transaminase level a reliable marker of histological disease in chronic hepatitis C infection? *Liver Int.* 2008; 28(7):1011-8.

Santos JS, Sankarankutty AK, Salgado Júnior W, Kemp R, Módena JL`P, Elias Júnior J, Silva Júnior OC. Colectomia: aspectos técnicos e indicações para o tratamento da litíase biliar e das neoplasias. *Medicina Ribeirão Preto.* 2008; 41(4):449-64.

Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001; 120(5):1183-92.

Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002; 123(5):1705-25.

Savory PB, Shively JA, Talbert PC, Caylor HD. Biliary system inflammation and cholecystitis; a study of 200 liver biopsies done at cholecystectomy. *Am J Surg.* 1955; 90(4):562-7.

SBCBM - Sociedade Brasileira de cirurgia Bariátrica e Metabólica. Consenso Bariátrico. Disponível em <http://www.sbcbm.org.br/pacientes_consenso_bariatrico.php>. Acesso em 20 nov 2010.

Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis.* 1986; 8:283-98.

Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009; 51(3):433-45.

Schwesinger WH, Diehl AK. Changing indications for laparoscopic cholecystectomy. Stones without symptoms and symptoms without stones. *Surg Clin North Am.* 1996; 76(3):493-504.

Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr.* 2003; 143(4):500-5.

Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, Norris HT, Caro JF. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol.* 1990; 85(10):1349-55.

Sobhonslidsuk A, Jongjirasiri S, Thakkestian A, Wisedopas N, Bunnag P, Puavilai G. Visceral fat and insulin resistance as predictors of non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(26):3614-8.

Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Terracciano ML, Vecchione R, Gargiulo G, Gennarelli N, Lobello R. Silent non-alcoholic fatty liver disease-a clinical-histological study. *J Hepatol*. 2004; 41(5):751-7.

Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(Supl.1):2-19.

Strauss E. Doença hepática alcoólica - Diagnóstico e apresentação clínica. In Gayotto LCC, Alves AFF. *Doenças do fígado e vias biliares*. Vol. 1. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 689-98.

Szego T. Análise crítica da via de acesso da vídeo-cirurgia para intervenções sobre o aparelho digestivo. In Margarido NF. *Vídeo Cirurgia do Colégio Brasileiro de Cirurgiões - Capítulo São Paulo*, Tomo IV. São Paulo: Robe Editorial, 1994. p. 191-202.

Tarantino G, Pizza G, Colao A, Pasanisi F, Conca P, Colicchio P, Finelli C, Contaldo F, Di Somma C, Savastano S. Hepatic steatosis in overweight/obese females: new screening method for those at risk. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(45):5693-9.

Taylor KJ, Riely CA, Hammers L, Flax S, Weltin G, Garcia-Tsao G, Conn HO, Kuc R, Barwick KW. Quantitative US attenuation in normal liver and in patients with diffuse liver disease: importance of fat. *Radiology*. 1986; 160(1):65-71.

Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*. 1995; 22(6):1714-9.

Thomsen C, Becker U, Winkler K, Christoffersen P, Jensen M, Henriksen O. Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging*. 1994; 12(3):487-95.

Tiniakos DG. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 22(6):643-50.

Tobari M, Hashimoto E, Yatsuji S, Torii N, Shiratori K. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. *Intern Med*. 2009; 48(10):739-46.

Torgerson JS, Lindroos AK, Näslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(5):1032-41.

Torres OJM, Barbosa ES, Pantoja PB, Diniz MCS, Silva JRS, TBC-MA, et al. Prevalência ultra-sonográfica de litíase biliar em pacientes ambulatoriais. *Rev Col Bras Cir*. 2005; 32(1):47-9.

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas. Disponível em <<http://anatpat.unicamp.br/lamdegn5.html>>. Acesso em 5 jul 2010.

Wallace S, Medellin H, Nelson RS. Angiographic changes due to needle biopsy of the liver. *Radiology*. 1972; 105(1):13-8.

Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990; 12(5):1106-10.

Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med*. 1999; 341(6):427-34.

Yeh MM, Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol*. 2007; 128(5):837-47.

Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, Matteoni CA, Boparai N, O'Neill R, McCullough AJ. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 1999; 30(4):847-50.

Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(1):2-12.

Younossi ZM. The effect of steatosis on other liver diseases. *Postgraduated Curso AASLD*. 2007; 61-7.

Zelman S. The liver in obesity. *Arch Intern Med*. 1952; 90:141-56.

Zeng MD, Fan JG, Lu LG, Li YM, Chen CW, Wang BY, Mao YM; Chinese National Consensus Workshop on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases. *J Dig Dis*. 2008; 9(2):108-12.