CACILDA PEDROSA DE OLIVEIRA

**Alterações hepáticas em grandes obesos:
avaliações clínico-laboratoriais e histopatológicas
antes do tratamento cirúrgico da obesidade**

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

Área de concentração: Patologia

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

**SÃO PAULO
2006**

Há diversos tipos de curiosidade; uma de interesse, que nos leva ao desejo de aprender o que nos pode ser útil, e outra, de orgulho, que provém do desejo de saber o que os outros ignoram.

Joseph Addison

Dedicatória

À minha família, pelo apoio incondicional em todas as fases da minha vida e por ser o grande estímulo para continuar a seguir em frente. Em especial, agradeço à minha mãe, meu pai e à minha tia Alcina, que me ensinaram a vencer as adversidades e a acreditar num futuro melhor.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves, Professor Titular da Disciplina de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo empenho em promover a melhora contínua da Pós-Graduação da Patologia, com uma visão sempre à frente do seu tempo. Minha eterna gratidão pela fundamental contribuição no desenvolvimento desta tese, assim como pelo incentivo e confiança em mim depositada.

Agradeço em especial à minha orientadora, Prof^a. Dra. Edna Strauss, que além de me guiar em todas as fases da realização deste curso de pós-graduação, reconheceu em mim a capacidade de levar este projeto adiante. Neste período de convivência, as qualidades da pesquisadora e ser humano que observei, me fizeram aumentar-lhe a estima e a admiração. Sou grata ainda pelo incentivo, paciência, carinho e apoio durante os momentos de ansiedade e incertezas que passei nos últimos quatro anos.

Ao Dr. Evandro Sobroza de Mello, responsável pelo estudo histológico desta tese, pela sua dedicação acadêmica e pelas inúmeras vezes que abdicou de seus sábados para que pudéssemos concluir esta jornada. É ainda com grande admiração e respeito que agradeço os conhecimentos de histologia hepática a mim transmitidos ao longo destes quatro anos, mudando a minha visão sobre a patologia.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos da Costa Gayotto (*in memoriam*), pelo inestimável exemplo de dedicação à formação acadêmica e pela herança de integridade e produção científica a nós deixado e reconhecido em todo mundo.

Ao Dr. Samir Mahmud Saviero, modelo de sucesso profissional, meu respeito, admiração e gratidão pela sua dedicação ao tratamento cirúrgico da obesidade, realizado sempre de forma muito criteriosa e visando o bem estar do paciente.

À Enf. Raquel Soares de Faria, pela colaboração no atendimento aos pacientes do presente estudo, auxílio na coleta dos dados e pela sua eficiência e dedicação aos pacientes obesos. Agradeço ainda a amizade e o incentivo a mim dispensados em vários momentos difíceis.

Agradeço, é claro, a todos da equipe do SICO (Serviço Integrado de Cirurgia de Obesidade), que ajudaram na coleta de dados para este trabalho e que me ensinaram a importância de se trabalhar em equipe.

Ao Dr. Leonardo Emílio e Silva, pela parceria e amizade durante toda minha vida profissional.

Às patologistas, Mariella Satonara Vianna, Yara R. Ximenes e Marise Amaral Rebouças Moreira, que muito contribuíram para viabilizar este trabalho e me incentivaram a vencer os obstáculos.

Aos funcionários da divisão de patologia da FMUSP, pelo apoio logístico que me deram em todas as fases da minha pós-graduação e pela presteza em processar os blocos de biópsias.

À secretária da pós-graduação, Liduvina da Silva Neta de Barros, pelo auxílio em manter os prazos e a burocracia institucional em ordem.

À Profa. Dra. Maria do Rosário Dias de Oliveira La Torre por sua inestimável colaboração na parte estatística e pela paciência demonstrada durante todo o período de desenvolvimento da tese.

À Sra. Maria Helena Vargas, pela paciência, carinho e dedicação à árdua tarefa de editoração desta tese.

À Diretoria do Hospital Geral de Goiânia e do Hospital Santa Genoveva, pelo incentivo ora dispensado à pesquisa, que possibilitou o desenvolvimento desta tese.

Aos meus amigos, que me ajudaram, de uma forma ou de outra, a chegar até aqui: Suelene Aires Franca, Hélivio M. Gervásio, Christiane Reis Kobal, Luciene Barbosa de Sousa, Maria Cristina Barbosa, Giovana Santana, Maria Elizabeth A. Freitas, Telma Noletto, Valéria P. Veloso, Ava Carolina, Simone Dias e Ciro Ricardo.

À Regina Gomes dos Santos, pelo seu apoio e exemplo de força, obrigada por ter sido a minha âncora em São Paulo.

A todos meus companheiros da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, pelo estímulo e confiança em mim depositado durante estes 10 anos de convívio.

Aos colegas e amigos do Hospital Santa Genoveva e do Hospital Geral de Goiânia, que souberam compreender as minhas ausências e me apoiaram ao longo destes quatro anos.

A todos os pacientes e seus responsáveis, que voluntariamente e despojados de qualquer outro interesse, senão o de contribuir com os avanços médicos participaram deste estudo.

Enfim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste 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 quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Summary	

1	INTRODUÇÃO.....	001
2	OBJETIVOS.....	006
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	008
3.1	Histórico, definição, classificação e epidemiologia.....	009
3.2	Patogênese	015
3.3	Diagnóstico Clínico Laboratorial, Imagenológico e Histológico.....	019
3.4	Tratamento e prognóstico	029
4	MÉTODOS.....	034
4.1	Delineamento e local do estudo	035
4.2	Considerações éticas.....	036
4.3	População de estudo.....	036
4.3.1	Critérios de seleção.....	037
4.4	Avaliação clínica, laboratorial e histológica.....	039
4.4.1	Avaliação clínica.....	039
4.4.2	Avaliação laboratorial	043
4.4.3	Análise histológica.....	044
4.5	Variáveis do estudo.....	049
4.6	Análise estatística	051
5	RESULTADOS	052
5.1	Caracterização clínico-laboratorial dos pacientes submetidos à biópsia hepática	053
5.2	Histologia	057
5.3	Fatores associados à presença de esteato-hepatite não-alcoólica em pacientes com IMC = 35 kg/m ²	069
5.3.1	Fatores associados à EHNA 1.....	069
5.3.2	Fatores associados à EHNA 2.....	072
5.3.3	Fatores associados à EHNA 3.....	075
5.4	Prevalência síndrome metabólica e sua influência sobre a histologia hepática.....	079
6	DISCUSSÃO.....	081
6.1	Prevalência da doença hepática gordurosa e esteato-hepatite não-alcoólica nos pacientes obesos com o IMC = a 35 kg/m ²	086
6.2	Histologia dos pacientes com o IMC = a 35 kg/m ²	090
6.3	Prevalência da síndrome metabólica em grandes obesos	101
6.4	Fatores associados à ocorrência da doença hepática gordurosa e esteato-hepatite não-alcoólica entre os pacientes com IMC = a 35 kg/m ²	103

7	CONCLUSÕES.....	112
8	ANEXOS.....	114
9	REFERÊNCIAS	132

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGL	Ácidos graxos livres
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HVC	Anticorpo antivírus da hepatite C
AST	Aspartato aminotransferase
BH	Biópsia hepática
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DHGA	Doença hepática gordurosa alcoólica
DHGNA	Doença hepática gordurosa não-alcoólica
DM Tipo II	<i>Diabetes mellitus</i> Tipo II
EHA	Esteato-hepatite alcoólica
EHNA	Esteato-hepatite não-alcoólica
FA	Fosfatase alcalina
Gama-GT	Gama-glutamil transferase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCC	Carcinoma hepatocelular
HDL-Colesterol	Lipoproteína de alta densidade
HE	Hematoxilina-eosina
HM	Hialinos de Mallory
HOMA-IR	“Homeostasis model assessment - Insulin resistance”
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de massa corpórea
LSN	Limite superior normal
RI	Resistência insulínica
RM	Ressonância magnética
ROC	“Receiver operating characteristic”
SM	Síndrome metabólica
TC	Tomografia computadorizada
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
US	Ultra-sonografia
VHC	Vírus da hepatite C
VLDL-Colesterol	Lipoproteína de muito baixa densidade

LISTA DE QUADOS

Quadro 1 -	Classificação proposta para a doença hepática gordurosa não-alcoólica.....	011
Quadro 2 -	Alterações histológicas que podem estar presentes na esteato-hepatite não-alcoólica	027
Quadro 3 -	Classificação histológica de esteato-hepatite não-alcoólica proposta por Brunt	028
Quadro 4 -	Características clínicas da síndrome metabólica, segundo o ATP III	042
Quadro 5 -	Estadiamento da esteato-hepatite não-alcoólica, conforme as alterações da arquitetura lobular.....	048
Quadro 6 -	Prevalência histológica de doença hepática gordurosa não alcoólica e esteato-hepatite não-alcoólica em vários estudos.....	089
Quadro 7 -	Prevalência das características histológicas da esteato-hepatite não-alcoólica.....	092
Quadro 8 -	Fatores preditivos de esteato-hepatite não-alcoólica.....	106

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Patogênese da DHGNA	018
Figura 2 -	Fluxograma de seleção dos pacientes do estudo.....	038
Figura 3 -	Esteato-hepatite com esteatose macrovesicular grau 2, associada a infiltrado inflamatório lobular mononuclear (grau 1) e balonização hepatocelular grau 1	062
Figura 4 -	Esteato-hepatite não-alcoólica estágio 0, com ausência de fibrose	062
Figura 5 -	Esteato-hepatite não-alcoólica com esteatose macrovesicular de intensidade grau 4, com balonização hepatocelular grau 2 e infiltrado inflamatório lobular mononuclear leve	063
Figura 6 -	Esteato-hepatite não-alcoólica com presença de fibrose perissinusoidal / pericelular de intensidade grau 2.....	064
Figura 7 -	Esteato-hepatite não alcoólica com presença de fibrose perissinusoidal (intensidade grau 2) e esteatose macrovesicular grau 4, de distribuição difusa	064
Figura 8 -	Composição diagnóstica da doença hepática gordurosa não-alcoólica e da esteato-hepatite.....	065
Figura 9 -	Esteato-hepatite não-alcoólica com vacuolização nuclear presente em grande número de células (grau 3).....	068
Figura 10 -	Esteato-hepatite não-alcoólica com esteatose macrovesicular, infiltrado inflamatório misto e hialino de Mallory.....	068

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição da dose de álcool conforme o tipo de bebida e o volume.....	040
Tabela 2 -	Prevalência das condições clínicas associadas nos 146 pacientes obesos com IMC = 35 kg/m ²	053
Tabela 3 -	Análise descritiva das enzimas hepáticas dos 146 pacientes obesos com IMC = 35 kg/m ²	056
Tabela 4 -	Análise descritiva da histologia hepática nos 146 pacientes obesos com IMC = 35 Kg/m ²	059
Tabela 5 -	Análise histológica dos 111 pacientes obesos com doença hepática gordurosa não-alcoólica	061
Tabela 6 -	Distribuição dos diferentes parâmetros histopatológicos em 81 pacientes com esteato-hepatite não-alcoólica	066
Tabela 7 -	Número e percentagem de 81 pacientes com esteato-hepatite não alcoólica diagnosticada pelo critério amplo, segundo as características histológica.....	067
Tabela 8 -	Número e percentagem das características clínicas e laboratoriais dos pacientes obesos, conforme o diagnóstico histológico de esteato-hepatite não-alcoólica 1 (EHNA 1).....	070
Tabela 9 -	Análise multivariada dos fatores clínicos associados à esteato-hepatite não-alcoólica 1 (EHNA 1)*	071
Tabela 10 -	Análise multivariada dos fatores associados à esteato-hepatite não-alcoólica 1 (EHNA 1).....	071
Tabela 11 -	Análise multivariada dos fatores clínicos e laboratoriais associados à esteato-hepatite não-alcoólica 1 (EHNA 1)*, nos pacientes não diabéticos (HOMA-IR = 3).....	072
Tabela 12 -	Análise multivariada dos fatores clínicos e laboratoriais associados à esteato-hepatite não-alcoólica 1 (EHNA 1)*, nos pacientes não diabéticos (HOMA-IR = 4).....	072
Tabela 13 -	Número e percentagem das características clínicas e laboratoriais da população de obesos, conforme o diagnóstico histológico de esteato-hepatite não-alcoólica 2 (EHNA 2).....	073
Tabela 14 -	Análise multivariada dos fatores clínicos associados à esteato-hepatite não-alcoólica 2 (EHNA 2)*	074

Tabela 15 -	Análise multivariada dos fatores associados à esteato-hepatite não-alcoólica 2 (EHNA 2)*	074
Tabela 16 -	Análise multivariada dos fatores clínicos e laboratoriais associados à esteato-hepatite não-alcoólica 2 (EHNA 2)*	075
Tabela 17 -	Análise multivariada dos fatores clínicos e laboratoriais associados à esteato-hepatite não-alcoólica 2 (EHNA 2)*	075
Tabela 18 -	Número e percentagem das características clínico-laboratoriais da população de obesos, conforme o diagnóstico histológico de esteato-hepatite não alcoólica 3 (EHNA 3).....	076
Tabela 19 -	Análise multivariada dos fatores clínico-laboratoriais associados à esteato-hepatite não-alcoólica 3 (EHNA 3)*	077
Tabela 20 -	Análise multivariada dos fatores associados à esteato-hepatite não-alcoólica 3 (EHNA 3)*	077
Tabela 21 -	Análise multivariada dos fatores associados à esteato-hepatite não-alcoólica 3 (EHNA 3)*	078
Tabela 22 -	Análise multivariada dos fatores associados à esteato-hepatite não-alcoólica 3 (EHNA 3)*	078
Tabela 23 -	Graduação histológica das biópsias hepáticas na população de 110 pacientes com DHGNA, segundo a presença da síndrome metabólica.....	080

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Prevalência do número de critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica presente em 145 pacientes obesos com IMC = 35 kg/m ²	054
Gráfico 2 - Prevalência dos componentes da síndrome metabólica em 146 pacientes obesos submetidos à gastropastia	055
Gráfico 3 - Variação da média do HOMA-IR nos pacientes não-diabéticos com e sem síndrome metabólica.....	057
Gráfico 4 - Distribuição do diagnóstico histológico em 146 pacientes com IMC = 35 kg/m ²	060

RESUMO

Oliveira CP. *Alterações hepáticas em grandes obesos: avaliações clínico-laboratoriais e histopatológicas antes do tratamento cirúrgico da obesidade* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 158p.

A obesidade tem aumentado em todo o mundo de forma epidêmica. No Brasil, a situação não é diferente. A obesidade afeta atualmente 8,9% dos homens adultos e 13,1% das mulheres adultas do País. Nesta população tem sido comum o achado clínico de alterações hepáticas, consistentes com a doença hepática gordurosa não-alcóolica (DHGNA). Esta foi descrita recentemente como uma hepatopatia de amplo espectro de apresentação, que vai desde uma simples esteatose até esteato-hepatite não-alcóolica (EHNA), com potencial evolutivo para cirrose e hepatocarcinoma. A DHGNA está comumente associada à obesidade grave e a outras doenças metabólicas. O diagnóstico desta desordem é baseado em critérios clínicos, laboratoriais, histológicos e de imagem. Não há ainda na literatura um consenso quanto à prevalência de DHGNA e EHNA, ou mesmo em relação às variáveis histológicas usadas para o diagnóstico histológico de EHNA. **Objetivos:** a. Definir a prevalência de DHGNA e EHNA em pacientes obesos, com índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 35 kg/m², encaminhados para tratamento cirúrgico da obesidade; b. Determinar a prevalência das variáveis histológicas observadas na biópsia hepática; c. Determinar a prevalência da Síndrome Metabólica (SM); d. Determinar os fatores associados à ocorrência de EHNA nesta população. **Métodos:** Dentre 325 pacientes obesos encaminhados à cirurgia bariátrica (IMC $\geq$ 35 kg m⁻²), 146 foram submetidos à análise histológica e avaliados quanto às suas características clínicas e laboratoriais. O diagnóstico histológico de EHNA foi realizado conforme parâmetros mais amplos em que a presença de esteatose devia estar associada à pelo menos duas das seguintes alterações: inflamação lobular, balonização (de qualquer grau) e/ou fibrose (pericelular e/ou perivenular); de forma mais restrita, em que era exigida ao menos balonização moderada e de forma ainda mais rígida, em que era necessária a presença de fibrose. A presença de fatores associados à EHNA foi avaliada por meio de análise multivariada. O valor do p considerado significativo foi < 0,050. **Resultados:** A prevalência de DHGNA foi de 76,0%; já a EHNA ocorreu em 55,5% dos pacientes quando os critérios diagnósticos foram amplos, em 41,1% quando se exigia ao menos a presença de balonização moderada, e de 25,3% quando o diagnóstico se restringiu àqueles com fibrose. Dentre as variáveis histológicas presentes na biópsia hepática, a esteatose macrovesicular (75,3%) e a inflamação lobular (88,4%) foram as mais freqüentes. Ocorreu balonização em 62,3% dos participantes da pesquisa e fibrose do tipo perisinusoidal em 23,3%. A SM esteve presente em 57,2% da população estudada, sendo que mesmo nos não-diabéticos foi de 47,9%. Na análise multivariada a alteração glicêmica (OR

8,4 $p<0,001$), caracterizada pela hiperglicemia ou diabetes foi considerada associada à presença de fibrose, assim como a idade acima de 30 anos (OR 5,5 $p=0,021$), o IMC acima de 42 Kg/m² (OR 3,4 $p=0,026$) e a AST elevada (OR 7,6 $p=0,001$). **Conclusões:** A prevalência de DHGNA foi alta e a da EHNA apesar de elevada, variou conforme os critérios histológicos utilizados para o diagnóstico. Dentre as características histológicas, as mais encontradas na amostra foram: esteatose macrovesicular, infiltrado inflamatório lobular, infiltrado inflamatório portal e balonização hepatocelular. A SM foi altamente prevalente nesta população. A idade acima de 30 anos, a alteração glicêmica e a SM foram os preditores universais de EHNA na população pesquisada.

Descritores: Obesidade, Fígado gorduroso, Fígado, Síndrome metabólica, Resistência à insulina.

SUMMARY

Oliveira CP. *Hepatic alterations in severe obesity: clinical, laboratory and histopathological alterations before the surgical treatment of obesity* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 158p.

Obesity has been growing worldwide as an epidemic. In Brazil, the situation is not different, affecting 8.9% of male adults and 13.1% of female adults in the country. In this population it has been common the clinical finding of hepatic alterations, consistent with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). This pathology has been recently described as a liver disorder of broad spectrum, ranging from pure steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), with potential to evolve to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. NAFLD is commonly associated to severe obesity and other metabolic diseases, such as metabolic syndrome (MS). The diagnosis of this disorder is based on clinical, laboratory, histological and imaging criteria. In the literature there is not a consensus as to the prevalence of NAFLD and NASH, or even in relation to the histological variables used to the histological diagnosis of NASH. **Objectives:** a. Define the prevalence of NAFLD and NASH in obese patients, with body mass index (BMI) higher than 35 kg/m^2 , going to surgical treatment of obesity; b. Determine the prevalence of histological variables observed on the biopsy. c. Estimate the prevalence of MS in severely obese individuals; d. Determine the associated factors for NASH occurrence in this population. **Methods:** We evaluated consecutively 325 obese patients going to bariatric surgery ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), from which 146 were submitted to clinical, laboratorial and histological analysis through liver biopsy. The occurrence of clinical conditions, such as HAS, Diabetes Mellitus type 2 (DM), hypertriglyceridaemia, low HDL-cholesterol, and MS were also determined. The histological diagnosis of NASH was performed according to broader parameters in which the presence of steatohepatitis should be associated to at least two of the following alterations: lobular inflammation, ballooning (any degree) and/or fibrosis (perisinusoidal and/or perivenular); in a more restricted form, in which it was demanded at least moderate ballooning and in a more rigid form, in which it was necessary the presence of fibrosis. Anthropometric, demographic, and biochemical variables were also obtained and correlated to the histological diagnosis. The presence of predictors of NASH was evaluated through multivariate analysis. It was considered significant $p < 0,050$. **Results:** The prevalence of NAFLD was 76.0%; NASH occurred in 55.5% of the patients, when the diagnosis criteria were broad, in 41.1% when it was demanded at least the presence of moderate ballooning, and 25.3% when the diagnosis was restricted to fibrosis. Among the histological variables present in hepatic biopsies. The macrovesicular steatosis (75,3%) and lobular inflammation (88,4%) were the most frequent ones. Ballooning occurred in 62,3% of the participants in this research, and perisinusoidal fibrosis in 23,3%. MS was present in 57.2% of this population and in 47.9% of the non-diabetic ones. The glycemic

alteration (OR 8,4 $p<0,001$), characterized as hyperglycemia or DM was associated to the presence of fibrosis. It was also predictors of fibrosis: age higher than 30 years (OR 5,5 $p=0,021$), high AST (OR 7,6 $p=0,001$) and BMI higher than 42 kg/ m² (OR 3,4 $p=0,026$). **Conclusions:** Prevalence of NAFLD and NASH in severely obese individuals is high, however not differing from other parts of the world. Prevalence of NASH varied according to the histological criteria used for the diagnosis. Among the histological markers, macrovesicular steatosis, inflammation (lobular and portal) and ballooning were the more frequent findings. MS was highly prevalent in this patients. Age higher than 30 years and hyperglycemia or DM were universal predictors of NASH in the population studied.

Descriptors: Obesity, Fatty liver, Liver, Metabolic syndrome, Insulin resistance

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), é assim denominada por apresentar acúmulo de gordura nos hepatócitos, na ausência de ingestão de álcool (Schaffner e Thaler, 1986), ela tem um amplo espectro de apresentação, podendo ou não se associar com inflamação ou fibrose, caracterizando a esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA) (Ludwig *et al.*, 1980). A DHGNA foi descrita inicialmente como condição presente em obesos (Zelman, 1952) e em pacientes submetidos a grandes ressecções intestinais. No mundo inteiro, a DHGNA vem sendo diagnosticada com frequência cada vez maior, sendo hoje considerada uma das importantes causas de cirrose (Caldwell *et al.*, 1999), podendo progredir para o hepatocarcinoma (Ratziu *et al.*, 2002; Soresen *et al.*, 2003).

A etiologia da DHGNA é variada, indo desde causas primárias relacionadas à resistência insulínica até causas secundárias, como o uso de medicações, cirurgias de ressecção intestinal e nutrição parenteral, dentre outras (Adams *et al.*, 2005).

A obesidade e outras doenças, como o *diabetes mellitus* Tipo 2 (DM Tipo 2), a hiperlipidemia e a hipertensão arterial sistêmica (HAS), são reconhecidas como fazendo parte da síndrome metabólica e têm como denominador comum a resistência insulínica (Bloomgarden, 2003). Esta síndrome tem na DHGNA o seu componente hepático (Cortez-Pinto *et al.*, 1999),

que pode resultar em doença hepática terminal com uma evolução insidiosa e assintomática (Caldwell *et al.*, 1999). A patogênese da DHGNA está intrinsecamente ligada à resistência insulínica (Sanyal *et al.*, 2001; Pagano *et al.*, 2002).

A obesidade tem crescido em todo o mundo de forma epidêmica (WHO, 2000). No Brasil, o cenário não é diferente e ela tem se tornado um problema de saúde pública. Nas três últimas décadas, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE tem registrado um expressivo aumento do sobrepeso e, atualmente, a obesidade afeta cerca de 8,9% dos homens adultos e 13,1% das mulheres adultas do País (IBGE-POF 2000-2003).

Na população obesa tem sido comum o achado clínico de alterações hepáticas, consistentes com a DHGNA, em todas as faixas etárias, inclusive no grupo pediátrico (Angulo, 2002). Esta condição assume especial importância nos obesos mórbidos, onde a prevalência da DHGNA chega, em alguns estudos, a acometer mais de 90% da população (Dixon *et al.*, 2001; Beymer *et al.*, 2003). A EHNA, forma evolutiva da DHGNA, também tem prevalência aumentada neste subgrupo e traz consigo uma grande preocupação em relação à sua evolução (Beymer *et al.*, 2003). Nas próximas décadas, ela pode se tornar a principal causa de morbimortalidade relacionada ao fígado (Marchesini *et al.*, 2003).

Muitos pesquisadores têm procurado definir a prevalência da DHGNA e da esteato-hepatite 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).

Apesar dos emergentes estudos tentando uniformizar uma caracterização histológica para a DHGNA e a EHNA (Brunt *et al.*, 1999; Matteoni *et al.*, 1999), este ainda é um assunto controverso. A descrição histológica precisa desta condição é de fundamental importância para que se possa adequar o diagnóstico, prognosticar a doença e tecer estratégias de tratamento (Adams *et al.*, 2005).

Uma outra informação relevante no cenário da DHGNA é o conhecimento dos fatores associados a maior risco de má evolução destes pacientes (Marceau *et al.*, 1999; Angulo *et al.*, 1999; Dixon *et al.*, 2001). Tal conhecimento possibilitaria a tomada de decisões quanto às intervenções a serem feitas e ao prognóstico da doença, podendo, assim, influir na sua história natural.

Ao revisar a literatura sobre o assunto, observa-se que um grande número de estudos procura responder estas dúvidas (Brunt, 2004). Quase todos eles estão restritos a grupos específicos de pacientes, com utilização de diferentes protocolos em relação aos critérios de seleção dos pacientes e de estabelecimento de critérios diagnósticos. A maioria das séries estudadas foi em centros localizados na América do Norte e/ou Europa, havendo escassez de referências na América do Sul, especialmente no Brasil (Zamin *et al.*, 2002; Oliveira *et al.*, 2005).

Dessa forma, este estudo foi delineado com a finalidade de se conhecerem as taxas de prevalência da DHGNA e da EHNA nos pacientes grandes obesos no Brasil e os fatores associados a um maior risco de evolução para formas mais avançadas de hepatopatia. Procurou-se ainda

determinar as características histológicas desta doença e as variáveis que mais contribuem para o seu diagnóstico. Nossa expectativa é que os resultados aqui obtidos permitam comparações com as estatísticas internacionais e, sobretudo, que possibilitem planejar e implementar estratégias de tratamento e prevenção neste grupo crescente de paciente, que são os obesos mórbidos.

2 OBJETIVOS

a) Definir as prevalências da doença hepática gordurosa e da esteato-hepatite não-alcoólica em pacientes obesos com o índice de massa corpórea maior ou igual a 35 kg/m^2 , encaminhados para o tratamento cirúrgico da obesidade.

b) Determinar a prevalência das variáveis histológicas mais freqüentes em biópsia hepática dos pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

c) Determinar a prevalência da síndrome metabólica nesta população de obesos.

d) Determinar os fatores associados à ocorrência de esteato-hepatite não-alcoólica entre os pacientes com índice de massa corpórea maior ou igual a 35 kg/m^2 , encaminhados para gastroplastia como tratamento da obesidade.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Histórico, Definição, Classificação e Epidemiologia

A descrição de doença hepática gordurosa remonta aos achados histológicos da doença hepática gordurosa alcoólica (DHGA), conhecidos há várias décadas (Brunt *et al.*, 1974). No entanto, as desordens gordurosas não-associadas ao uso do álcool foram descritas, inicialmente, nas décadas de 60 e 70 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.* descreveram 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 inflamação lobular, o que denominou de esteato-hepatite não-alcoólica. A maioria dos indivíduos desta série era obesa (90%), do sexo feminino (60%) e com doenças associadas, como dislipidemia e DM Tipo 2.

Posteriormente, lesões similares foram evidenciadas em várias séries com indivíduos obesos mórbidos submetidos à perda de peso sem cirurgia (Lee, 1995) e em pacientes com *diabetes mellitus* Tipo 2 (Nagore e Scheur, 1988).

Mais recentemente, as alterações gordurosas do fígado não-relacionadas ao uso de álcool foram classificadas como doença hepática gordurosa não-alcoólica (Schaffner e Thaler, 1986), compreendendo um amplo espectro de apresentação clínico e histológico. O termo DHGNA engloba desde a esteatose pura até a esteato-hepatite e a cirrose. Já a EHNA tem sido usada para designar o conjunto de achados histológicos, como a esteatose macrovesicular, a balonização hepatocelular, o infiltrado inflamatório e a fibrose perissinusoidal (Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003).

Assim sendo, a utilização desta nomenclatura deveria ser precedida de uma avaliação histológica compatível com os achados acima descritos, não prescindindo da correlação com os dados clínicos.

Quanto à sua etiologia, a DHGNA é didaticamente dividida em:

- **Primária**, quando associada à síndrome de resistência insulínica.
- **Secundária**, se associada a drogas, cirurgias de obesidades, nutrição parenteral e síndromes genéticas, dentre outros fatores (Falck-Ytter *et al.*, 2001) (Quadro 1).

A história natural, a patogênese e mesmo a resposta à terapia podem variar conforme a etiologia.

Quadro 1 - Classificação proposta para a doença hepática gordurosa não-alcoólica

Primária	Condições associadas à síndrome de resistência insulínica: DM Tipo 2, obesidade, HAS, hipertrigliceridemia
Secundária	
- Drogas	Corticóides, estrógenos, amiodarona, perhexilina, nifedipina, diltiazem, verapamil, tamoxifeno, cloroquina, methotrexate, cocaína, anti-retrovirais
- Procedimentos cirúrgicos	“Bypass” Jejunoileal, ressecção intestinal extensa, cirurgias bariátricas
- Outras condições	Nutrição parenteral total, toxinas (<i>Bacillus cereus</i>), Doença de Weber-Christian, Disbetalipoproteinemia e Lipodistrofia. Exposição ambiental (derivados de petróleo e fósforo). Sobrecrecimento bacteriano intestinal (diverticulose)
- Condições incertas	Sobrecarga de ferro, Hepatite C (genótipo 3)

Do ponto de vista epidemiológico, a real incidência e a prevalência da DHGNA ainda não são conhecidas. Os estudos publicados geralmente avaliam subgrupos de pacientes, como os indivíduos obesos, diabéticos ou pacientes internados (Nasrallah *et al.*, 1981; Anderson *et al.*, 1984; Teli *et al.*, 1995; Garcia-Monzon *et al.*, 2000), o que representa possíveis vieses de seleção. Já nos estudos populacionais, que têm usado primariamente a imagenologia (Nomura *et al.*, 1988) ou as alterações de enzimas hepáticas (Clark *et al.*, 2002; Ruhl e Everhart, 2003), é feito o diagnóstico da desordem gordurosa, mas sem possibilidade de estabelecer a presença da esteato-hepatite. A biópsia hepática (BH) é mandatória para a confirmação desta última.

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,

ou nos obesos com IMC maior que 30 kg/m² (Wanless e Lentz, 1990). Na população de obesos mórbidos, os índices podem alcançar mais de 90% dos fígados submetidos à biópsia (Marceau *et al.*, 1999; Dixon *et al.* 2001).

A prevalência da doença hepática gordurosa nos pacientes com DM Tipo 2 é menos documentada; mas em um estudo com pacientes diabéticos, a esteatose esteve presente em quase 25% dos pacientes (Foster *et al.*, 1980b).

A esteato-hepatite não-alcoólica tem sido reportada em todo o mundo, embora com variável prevalência. 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).

Em uma série americana de 126 adultos jovens, avaliados como doadores de fígado para transplante (Marcos *et al.*, 2000), foram excluídos 20% devido à esteatose. Outro estudo norte-americano de autópsia corrobora estes resultados. Dos 351 pacientes aparentemente não-alcoólicos, obesos e não-obesos, em que foi realizada autópsia, a esteato-hepatite foi encontrada em 2,7% dos indivíduos magros e 18,5% dos obesos (Wanless e Lentz, 1990).

Os fatores epidemiológicos mais importantes para a ocorrência de EHNA são: obesidade, DM Tipo 2 ou hiperglicemia e hiperlipidemia (Marchesini *et al.*, 1999; Reid, 2001). A obesidade é descrita em 40% a 60% dos indivíduos com EHNA (Lee, 1989; Bacon *et al.*, 1994).

Em estudo com 100 pacientes morbidamente obesos, submetidos à cirurgia bariátrica, a esteato-hepatite foi diagnosticada em 36%

(Silverman *et al.*, 1990). Outros estudos têm documentado a EHNA em 9% a 26% dos pacientes obesos (Nasrallah *et al.*, 1981; Brailon *et al.*, 1985). A relação da prevalência de EHNA com o aumento de peso também já está bem estabelecida (Anderson *et al.*, 1984; Tominaga *et al.*, 1995; Araujo *et al.*, 1998; Bellentani *et al.*, 2000). A distribuição da gordura corporal do tipo visceral ou central tem sido considerada por alguns autores como um fator significativo para o desenvolvimento de esteatose hepática (Matsuzawa *et al.*, 1995). Assim, a medida da cintura e a relação cintura-quadril desempenham importante papel como determinantes do grau de gordura visceral (Kral *et al.*, 1993).

A esteato-hepatite tem sido associada com o DM Tipo 2 e a hiperglicemia, com ou sem obesidade. Estima-se que a prevalência de alterações glicêmicas nos pacientes com esteato-hepatite não-alcoólica varia de 20% a 75% (Powell *et al.*, 1990; Bacon *et al.*, 1994). Esta associação está especialmente evidenciada nos pacientes morbidamente obesos.

A dislipidemia é freqüentemente 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 esteato-hepatite (Marchesini *et al.*, 1999; Cortez-Pinto *et al.*, 1999).

Na maioria dos pacientes com DHGNA e EHNA, estas condições metabólicas superpõem-se, dando origem à chamada síndrome metabólica, evidenciando um denominador comum entre elas, que é a resistência insulínica (Sanyal *et al.*, 2001; Marchesini *et al.*, 2001a; Chitturi *et al.*, 2002).

Embora a DHGNA tenha sido demonstrada em todas as faixas etárias, incluindo as crianças, a prevalência é variável na população pediátrica, indo de 2,6% (Tominaga *et al.*, 1995) até 52,8% em crianças obesas (Franzese *et al.*, 1997), podendo progredir para fibrose ou cirrose em alguns casos de obesidade infantil (Rashid e Roberts, 2000). Estima-se que 1% a 10% da população pediátrica apresente a DHGNA, notadamente quando associada à obesidade (Lavine e Schwimmer, 2004). Em um estudo retrospectivo de biópsias hepáticas em criança na fase pré-puberal, dentre 14 biópsias, 13 apresentavam fibrose de moderada à acentuada e todas estas eram crianças obesas (Baldrige *et al.*, 1995). Já uma outra pesquisa encontrou 54% de fibrose em 11 biópsias de crianças obesas (Kinugasa *et al.*, 1984).

A despeito das limitações dos dados publicados, algumas generalizações podem ser inferidas em relação à DHGNA, como, por exemplo:

- ocorre em todas as faixas etárias;
- a prevalência aumenta com o aumento do IMC, estando presente em mais de 90% dos obesos mórbidos.

3.2 Patogênese

É reconhecido que a maioria dos casos de DHGNA está associada à resistência insulínica (RI), ou seja, ela representa uma manifestação hepática da resistência aos efeitos fisiológicos da insulina (Contos e Sanyal, 2002). As manifestações da síndrome metabólica (SM) incluem: obesidade, DM Tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e hipertrigliceridemia. Destes, a obesidade é a condição mais comumente associada à DHGNA.

Como visto anteriormente, a prevalência de DHGNA/EHNA aumenta com o aumento do IMC. A relação com os demais componentes desta síndrome é variável. A obesidade e a DM Tipo 2 estão intimamente relacionadas à resistência insulínica, hiperinsulinemia, com a aumentada disponibilidade de ácidos graxos livres (AGL) e a hipertrigliceridemia (Sanyal, 2002a).

A patogênese da DHGNA ainda não está totalmente elucidada; todavia, a teoria mais aceita proposta por Day e James em 1998 é a hipótese dos dois estímulos (“hits”), onde o primeiro consiste no acúmulo de gordura (triglicéride e ácidos graxos) no fígado. A partir do momento que a esteatose se desenvolveu, outros fatores tornam o hepatócito vulnerável, levando à necrose ou apoptose e subsequente inflamação. O segundo estímulo possivelmente corresponde à liberação de citocinas e ao estresse oxidativo, em associação com fatores ambientais e genéticos. Vários mediadores estão envolvidos na patogênese do primeiro e segundo estímulos, tendo a RI no papel principal.

A insulina tem importante efeito no metabolismo dos carboidratos e lipídios, que pode mediar o desenvolvimento da esteatose hepática e da

esteato-hepatite. O desenvolvimento da DHGNA está intrinsecamente relacionado à reduzida sensibilidade tecidual à insulina. Elevados níveis de insulina promovem efeitos diversos no adipócito e no hepatócito. No adipócito, a insulina leva à lipólise, resultando em aumento de AGL transportados ao fígado. No hepatócito, ela estimula a síntese e inibe a oxidação dos AGL. Ainda secundária à hiperinsulinemia, a degradação de apolipoproteína B100 está aumentada, levando à redução da excreção hepática de triglicéride, sob a forma de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-Colesterol). Desta forma, grandes quantidades de triglicérides são estocadas no fígado (Contos e Sanyal, 2002).

No primeiro estímulo, as anormalidades metabólicas, que levam ao acúmulo de lipídios no fígado resultantes da RI, consistem em alterações na disponibilidade, síntese, degradação com β -oxidação dos ácidos graxos livres e diminuição da secreção de AGL na forma de VLDL-Colesterol. Tanto a obesidade quanto fatores genéticos primários podem estar envolvidos neste processo (Day e Saksena, 2002; Adams *et al.*, 2005). O aumentado influxo de AGL no fígado pode decorrer: pelo aumento da liberação de AGL dos adipócitos periféricos ou abdominais, pelo excesso de gordura na dieta e por aumentada síntese endógena de AGL no fígado. A gordura visceral abdominal pode ser uma fonte de AGL para o fígado via veia porta (Day e Saksena, 2002).

Uma variedade de peptídeos – como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), o angiotensinogênio, o ativador plasminogênio-inibidor-1, componentes do complemento e a leptina – está envolvida na regulação da sensibilidade à insulina e pode participar tanto do desenvolvimento da

esteatose, como da sua progressão para a esteato-hepatite caracterizando o segundo estímulo (Browning e Horton, 2004).

O TNF- α está envolvido em todas as fases de lesão hepática na DHGNA. Ele promove a esteatose, estimulando a lipogênese nos hepatócitos, e aumenta a liberação de AGL pelos adipócitos e seu aporte para o fígado. O TNF- α , através de mecanismos de injúria mitocondrial, reduz as citocinas antiinflamatórias e os compostos antioxidantes. Além disso, ele induz diretamente a apoptose dos hepatócitos e participa do processo de ativação de células estreladas, contribuindo para o desenvolvimento de fibrose hepática (Day e Saksena, 2002).

O estresse oxidativo ocorre quando a produção de substâncias oxidativas excede o processo antioxidante hepático, podendo causar a peroxidação lipídica, levando à ativação das células estreladas e à morte dos hepatócitos; contribui, assim, para a injúria hepatocelular e fibrose, outras substâncias, além das citocinas e do TNF- α , que podem colaborar para o estresse oxidativo e para a RI, através da ativação do inibidor de Kappa Kinase- β (Contos e Sanyal, 2002). A aumentada disponibilidade de ácidos graxos livres, em adição à RI, também pode ser diretamente hepatotóxica, levando à injúria celular (Browning e Horton, 2004).

A leptina, o hormônio da saciedade, sintetizada pelo tecido adiposo, é encontrada em níveis elevados na maioria dos pacientes com EHNA (Uygun *et al.*, 2000) e parece participar do desenvolvimento da fibrose em pacientes com EHNA mediante a ativação das células estreladas (Saxena *et al.*, 2002; Ikejima *et al.*, 2002). Este último seria um possível terceiro estímulo (Festi *et al.*, 2004) (Figura 1).

Figura 1 - Patogênese da DHGNA

3.3 Diagnóstico Clínico Laboratorial, Imagenológico e Histológico

A maioria dos pacientes com DHGNA é assintomática. Esta é uma condição geralmente diagnosticada incidentalmente durante a investigação de outras doenças, como a HAS, DM Tipo 2, dislipidemia ou obesidade, que podem apresentar alteração de enzimas hepáticas. Um outro meio freqüente de diagnóstico desta doença é por meio da detecção de esteatose pela ultrasonografia (US) em pacientes encaminhados ao exame por outra razão, como suspeita de colelitíase ou dispepsia não-ulcerosa (Sanyal, 2002a).

Quando os sintomas ocorrem, eles são, na maior parte das vezes, inespecíficos. Fadiga, mal-estar e fraqueza são as queixas mais freqüentes. Estes sintomas não se correlacionam com a gravidade da doença (Angulo, 2002). Ocasionalmente, pode-se encontrar em alguns pacientes hepatomegalia e desconforto no hipocôndrio direito, secundário à infiltração gordurosa do fígado com distensão da cápsula de Glisson (Bacon *et al.*, 1994). Sintomas indicativos de comprometimento hepático mais sério podem estar presentes, como o aparecimento de prurido, icterícia e sinais de hipertensão portal (ascite, varizes hemorrágicas e encefalopatia hepática). (Sanyal, 2002a).

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

As enzimas hepáticas, como a alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST), têm sido usadas como teste de rastreamento populacional para o diagnóstico presuntivo 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 completamente normal (Mofrad *et al.*, 2003). A intensidade da elevação das enzimas hepáticas também não está relacionada à gravidade da DHGNA (Noguchi *et al.*, 1995). A sensibilidade e especificidade da ALT em distinguir esteatose hepática em pacientes obesos têm sido descrita de 45% e 100%, respectivamente, enquanto que para a esteato-hepatite, a sensibilidade é de 45% e a especificidade, de 64%. (Garcia-Monzon *et al.*, 2000). Geralmente, quando os níveis séricos da AST e da ALT estão elevados, este aumento varia de discreto a moderado (Powell *et al.*, 1990).

Na EHNA a relação AST/ALT é usualmente menor que 1, o que diferencia esta condição da esteato-hepatite alcoólica (EHA), onde esta relação, via de regra, é maior que 1 (Angulo *et al.*, 1999). A elevação da gama-glutamil transferase (Gama-GT) e da fosfatase alcalina pode ser encontrada nos pacientes com DHGNA; todavia, a sua associação com a intensidade da doença não foi estabelecida (Diehl *et al.*, 1988; Bacon *et al.*, 1994; Teli *et al.*, 1995).

Quanto aos testes de função hepática, estes são, em geral, normais, exceto quando o paciente já se apresenta cirrótico (Sanyal, 2002a). Um outro achado menos comum é a presença de marcadores de atividade auto-imune, como o anticorpo antimúsculo liso e o fator antinuclear (Bacon *et al.*, 1994; Adams *et al.*, 2004), cuja significância ainda não está bem determinada.

Algumas publicações revelaram elevados níveis de ferro tanto no tecido hepático como no sangue de pacientes com EHNA (Bacon *et al.*, 1994; George *et al.*, 1998). Apesar disso, a hemocromatose é incomum nestes indivíduos. O ferro, segundo estes autores, poderia ser responsável pela esteatose e esteato-hepatite. Atualmente, outras evidências refutam esta assertiva (Younossi *et al.*, 1999; Angulo *et al.*, 1999; Deguti *et al.*, 2003).

A esteatose hepática pode ser diagnosticada por meio de exames imagenológicos, como: a ultra-sonografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Entretanto, estas técnicas têm sensibilidade e especificidade variáveis (Saadeh *et al.*, 2002). A ultra-sonografia, pela sua fácil disponibilidade e preço acessível, tem ganhado crescente espaço no diagnóstico não-invasivo da DHGNA (Diamond *et al.*, 2003).

São três os achados ultra-sonográficos da DHGNA (Diamond *et al.*, 2003):

- a ecotextura hiperecótica (fígado brilhante), prontamente reconhecida pela ecogenicidade hepática aumentada em relação aos padrões renal e esplênico;
- perda da definição da arquitetura hepática, com borramento vascular;
- profunda atenuação do feixe sonoro que passa pelo fígado, causando sombra acústica posterior e perda da definição do diafragma.

A sensibilidade deste método pode ir de 60% a 83% (Foster *et al.*, 1980a; Yajima *et al.*, 1983). Vários autores têm tentado classificar a intensidade da esteatose com o achado ultra-sonográfico (Taylor *et al.*, 1986;

Graif *et al.*, 2000), mas esta metodologia de quantificação ainda precisa ser melhor definida.

A presença e quantidade de gordura no fígado podem ser determinadas através da RM e da TC (Jacobs *et al.*, 1998; Ricci *et al.*, 1997). Normalmente, a atenuação do fígado vista na TC é de 50 a 75 unidades Hounsfield, mas, com o aumento da esteatose, este valor pode chegar a 16 unidades Hounsfield. Na fase contrastada, tanto a atenuação hepática como a esplênica estão aumentadas; porém, na esteatose, a atenuação hepática está menos aumentada que a esplênica. Neste caso, a sensibilidade e especificidade do método são de 54% e 95%, respectivamente. Desse modo, a TC parece ser um ótimo modo de diagnosticar DHGNA e se a atenuação hepática for maior que a esplênica, a esteatose poderá ser excluída com relativa segurança no exame contrastado (Diamond *et al.*, 2003).

Em relação à RM, a esteatose é apontada como um sinal de alta intensidade na fase T1. Este método também pode ser usado para quantificar a gordura hepática, evidenciando boa relação com a histologia. (Levenson *et al.*, 1991; Thomsen *et al.*, 1994). A RM tem apresentado aumentada acurácia no diagnóstico da DHGNA (Fishbein *et al.*, 2001), todavia, a sua disponibilidade e custo limitam a sua utilização na rotina clínica.

Em uma comparação direta entre os vários métodos, a ultrasonografia revelou-se mais sensível (Mendler *et al.*, 1998); contudo, ao serem avaliados quadros mais localizados de esteatose, a RM e a TC foram superiores à US (Diamond *et al.*, 2003).

A despeito da real sensibilidade destes métodos em se detectar a DHGNA, nenhum deles consegue distinguir a esteatose pura da esteato-hepatite (Saadeh *et al.*, 2002).

O valor da biópsia hepática na prática clínica para o diagnóstico da DHGNA tem sido bastante debatido. Os argumentos contra esta técnica vão desde a sua invasibilidade até o fato de ser esta uma doença em geral de bom prognóstico e ainda sem tratamento efetivo (Collantes *et al.*, 2004).

Por outro lado, não se discute que a BH é o único modo de se determinar a presença de esteato-hepatite (Lee, 1995; Daniel *et al.*, 1999), sendo, portanto, considerado o padrão-ouro para o diagnóstico desta doença (Adams *et al.*, 2005). Quando da realização de biópsia hepática, pode ocorrer alteração do diagnóstico clínico presuntivo em até 20% dos pacientes com transaminases elevadas sem causa definida (Skelly *et al.*, 2001). A biópsia hepática permite a distinção entre as variadas causas de hepatopatias, que entram no diagnóstico diferencial com esteato-hepatite (Sorbi *et al.*, 2000). Assim sendo, cabe à biópsia hepática o papel principal no estabelecimento do diagnóstico da EHNA, podendo inclusive prognosticar a evolução da doença (Reid e Sanyal, 2004).

A diferenciação entre esteato-hepatite alcoólica e esteato-hepatite não-alcoólica na maioria das vezes é feita com base nos achados clínico-epidemiológicos e laboratoriais (Sanyal, 2002a). Todavia, o estabelecimento da dose mínima diária de álcool que deve ser considerada como ponto de corte para o diagnóstico de DHGNA ainda é controversa e variações de 20 g/dia até 40 g/semana são aceitas (Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003).

Recentemente, Dixon *et al.*, (2001) destacaram que uma pequena ingestão de álcool/dia poderia ser responsável por uma gravidade menor da esteato-hepatite em indivíduos obesos. Portanto, este é um ponto que necessita ser melhor esclarecido em estudos futuros.

NA EHA, a relação AST/ALT é usualmente maior que 1, enquanto que na EHNA é menor do que 1. No entanto, em fase de cirrose, esta relação pode estar invertida (Angulo *et al.*, 1999). Usualmente, os achados histológicos da EHA são mais graves e evoluem mais comumente para cirrose quando comparados àqueles da EHNA (Itoh *et al.*, 1987).

A esteato-hepatite não-alcoólica pode coexistir com vários outros agravos ao fígado, como o próprio álcool, o Vírus da Hepatite C (VHC) e o Vírus da Hepatite B, podendo vir a contribuir para a sua pior evolução (Bellentani *et al.*, 2000).

A histologia hepática na DHGNA tem papel fundamental 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 esteato-hepatite (Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003). Contudo, os patologistas divergem entre si ao considerarem os achados histológicos que devem estar presentes para o diagnóstico da EHNA (Brunt, 2004).

O diagnóstico histológico da DHGNA vem sendo modificado ao longo dos anos. Para avaliar e interpretar corretamente os padrões histológicos desta doença, é recomendado que o fragmento de biópsia seja adequadamente processado (Ludwig *et al.*, 1997). A coloração de hematoxilina-eosina (HE) é,

usualmente, utilizada para avaliar as anormalidades dos hepatócitos e os achados necroinflamatórios, além de distorção arquitetural. Colorações específicas utilizadas na rotina clínica podem caracterizar melhor, diferentes componentes histológicos da esteato-hepatite (Brunt, 2001). As colorações de Masson ou picrosirius, por exemplo, são usadas para avaliar a fibrose. Uma avaliação adicional das alterações arquiteturais pode ser feita pela impregnação da reticulina pelos sais de prata. A imuno-histoquímica costuma ser útil para localizar determinados pigmentos, como o cobre, ou detectar a presença de corpúsculos hialinos de Mallory (HM), com preparações de anticorpos ubiquitina ou citoqueratinas (CK7, CK18 ou CK19). Os pigmentos, como o ferro, podem ser vistos com a utilização do Perls (Brunt, 2001).

A principal característica histológica da DHGNA é a presença da esteatose macrovesicular (Lee, 1995). A quantidade mínima necessária varia de 5% até 33% de hepatócitos comprometidos (Brunt, 2004).

Originalmente, a descrição da esteato-hepatite incluía, além da esteatose, inflamação lobular com polimorfonucleares, fibrose perissinusoidal em Zona 3 de Rappaport, balonização hepatocelular e a presença de HM (Ludwig *et al.*, 1980). Havia uma concordância quanto às similaridades da EHNA com a doença hepática alcoólica. Atualmente, consideram-se algumas mudanças, os HM relativamente freqüentes na doença alcoólica são pouco comuns ou mesmo ausentes na esteato-hepatite não-alcoólica. Desta forma, é incomum o achado de esteato-hepatite “florida” (numerosos neutrófilos e HM) como na EHA (Contos e Sanyal, 2002).

Embora o infiltrado neutrofílico lobular seja considerado típico da EHNA, outros achados atípicos podem estar presentes, como o infiltrado inflamatório predominantemente linfocítico ou a fibrose portal (Brunt, 2001). Muitos estudos têm valorizado a balonização hepatocelular localizada na Zona 3 como freqüente para o diagnóstico de EHNA (Cortez-Pinto *et al.*, 1996; Brunt, 2001), podendo, inclusive, ser considerada como um marcador de prognóstico nestes pacientes (Matteoni *et al.*, 1999).

O padrão de fibrose perivenular e perissinusoidal da EHNA pode não aparecer em estágios iniciais ou serem necessárias colorações especiais para a sua detecção (Brunt, 2004). A fibrose geralmente inicia-se na Zona 3, porém, 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).

A vacuolização nuclear, embora não necessariamente presente, pode ser vista na DHGNA com relativa freqüência. Os lipogranulomas e a deposição de ferro podem ocorrer, mas são ocasionais (Brunt, 2001).

De fato, na EHNA, nenhum componente histológico está universalmente presente. A esteatose pode diminuir ou mesmo desaparecer na fase de cirrose (Powell *et al.*, 1990). Por outro lado, os achados histológicos mais característicos da EHNA podem surgir em variadas combinações, como visto no Quadro 2. Esta variabilidade de critérios tem dificultado o estabelecimento do diagnóstico histológico da EHNA.

Quadro 2 - Alterações histológicas que podem estar presentes na esteato-hepatite não-alcoólica

<p>1. Componentes Necessários</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esteatose macrovesicular maior que a microvesicular em Zona 3 - Infiltrado inflamatório misto, geralmente leve (polimorfonuclear e células mononucleares) - Balonização de hepatócitos (em Zona 3) <p>2. Usualmente presente, mas não necessário para o diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibrose perisinusoidal (Zona 3) - Vacuolização nuclear (Zona 1) - Lipogranulomas (usualmente em pequena quantidade) - Corpúsculos acidófilos <p>3. Pode estar presente, mas não é necessário para o diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hialino de Mallory (em hepatócitos balonizados) - Leve siderose (em hepatócitos e/ou células sinusoidais) - Megamitocondria <p>[Fonte: Brunt, 2001]</p>
--

Assim sendo, ainda não há concordância entre os patologistas acerca dos critérios mínimos necessários para o diagnóstico da EHNA, nem quanto à sua graduação necroinflamatória nem quanto ao estadiamento (Brunt, 2001; Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003).

Várias tentativas de classificação e graduação histopatológicas foram feitas ao longo dos anos. Entretanto, a mais utilizada vem sendo a de Brunt *et al.* (1999), mas ainda sem um grau de concordância global e com dificuldades na sua reprodutibilidade (Quadro 3).

Quadro 3 - Classificação histológica de esteato-hepatite não-alcoólica proposta por Brunt

<p>Graduação</p> <p>Grau 1, Leve</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esteatose: predominantemente macrovesicular em Zona 3 (< 33% até 66%) - Balonização: ocasional em hepatócitos da Zona 3 - Inflamação lobular: dispersa ou leve dos tipos aguda (polimorfonuclear) e crônica (células mononucleares) - Inflamação portal: nenhuma ou leve <p>Grau 2, Moderado</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esteatose: qualquer grau, usualmente mista macro e microvesicular - Balonização: presente na Zona 3 - Inflamação Lobular: PMN podem ser notados associados com hepatócitos balonizados, e/ou fibrose pericelular, ± leve infiltrado inflamatório crônico - Inflamação Portal: nenhuma, leve a moderada <p>Grau 3, Acentuada (esteato-hepatite florida)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esteatose: geralmente > 66% (em Zona 3 ou panacinar), comumente é mista - Balonização: predominantemente em Zona 3 (acentuada) - Inflamação Lobular: dispersa aguda e crônica: PMN podem aparecer concentrados em Zona 3, áreas de balonização e fibrose perissinusoidal. - Inflamação Portal: leve ou moderada; não predominante ou acentuada <p>Estadiamento</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estádio 1: Zona 3 - fibrose perivenular, fibrose perissinusoidal ou pericelular, focal ou extensa - Estádio 2: Como no estágio 1, associada à fibrose portal focal ou extensa - Estádio 3: Fibrose em ponte, focal ou extensa - Estádio 4: Cirrose, com ou sem fibrose perissinusoidal residual <p>[Fonte: Brunt <i>et al.</i>, 1999]</p>

A evolução histológica ainda não está totalmente esclarecida, embora, acredite-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, em alguns casos (Diehl *et al.*, 1988; Caldwell *et al.*, 1999).

3.4 Tratamento e Prognóstico

Uma questão-chave na DHGNA é decidir quem necessita realmente de tratamento; esta resposta somente poderia ser dada se conhecêssemos a real história natural da evolução desta doença (Collantes *et al.*, 2004).

É reconhecido que uma fração dos pacientes com DHGNA evolui para esteato-hepatite, a qual pode progredir para a cirrose. O tratamento para a EHNA ainda não está estabelecido. Atualmente, as estratégias terapêuticas, visam: corrigir os fatores de risco, melhorar a sensibilidade periférica à insulina e proteger o fígado do estresse oxidativo (Collantes *et al.*, 2004).

A resolução das condições associadas a RI pode ser conseguida através da perda de peso lenta e continuada, evitando o “efeito ioiô”, com instituição de dieta e exercícios físicos. A perda sustentada de peso está associada à melhora histológica da EHNA (Petrides *et al.*, 1997).

É aceito que a melhora de quadros de esteato-hepatite com atividade necroinflamatória e mesmo com fibrose mínima possa ocorrer em decorrência da perda de peso (Ranlov e Hardt, 1990). Esta é uma realidade principalmente quando a perda de peso é conseguida de forma lenta, como parte de um regime dietético associado ao exercício físico (Ueno *et al.*, 1997). Todavia, o contrário também pode ocorrer, quando a perda de peso é rápida e está associada à desnutrição (Dean *et al.*, 1977).

A perda de peso conseguida através de regimes terapêuticos tem sido avaliada. Atualmente, três drogas são aprovadas pelo “Food and Drug Administration” - FDA para redução de peso: as anfetaminas, a sibutramina

e o orlistat. No entanto, o seu valor no tratamento da EHNA ainda não foi conclusivamente demonstrado.

Nos indivíduos morbidamente obesos, estratégias mais agressivas de redução do peso, como as cirurgias bariátricas, devem ser consideradas no tratamento da EHNA, incluindo a gastroplastia proximal (Hall *et al.*, 1990; Luyckx *et al.*, 1998; Dixon *et al.*, 2004; Kral *et al.*, 2004). Contudo, a segurança em se realizar cirurgia bariátrica naqueles com EHNA avançada ainda não está bem definida. Estes pacientes devem ser rigorosamente avaliados antes de serem submetidos a qualquer tratamento cirúrgico, devido ao risco de descompensar a função hepática durante a rápida perda de peso (Sanyal, 2002a).

O tratamento farmacológico da resistência insulínica inclui duas classes de drogas: as biguanidas (ex. metformina) e as thiazolidinedionas (ex. troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona) (Sanyal, 2002a).

Em modelos animais, a metformina melhorou a esteatose e a inflamação (Lin *et al.*, 2000). Em um outro estudo, em humanos, ela foi associada à melhora das transaminases, mas não apresentou comprovada melhora histológica (Marchesini *et al.*, 2001b).

A classe das thiazolidinedionas estimula o “Peroxisome Proliferator Activated Receptor- γ ” - PPAR- γ - diminuindo a produção de ácidos graxos livres e a cascata de eventos que levam à EHNA (Sanyal, 2002b). Dentre os representantes desta classe, a troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona têm se revelado eficientes, em estudos-piloto, em promover a melhora da inflamação hepática, demonstrada na histologia e na diminuição das

enzimas hepáticas (Caldwell *et al.*, 2001; Neuschwander-Tetri *et al.*, 2003b; Promrat *et al.*, 2004). Porém, a hepatotoxicidade tem sido reportada com estas drogas (Neuschwander-Tetri *et al.*, 2003 a e 2003b).

Vários agentes hepatoprotetores têm sido estudados para o tratamento da EHNA. Eles incluem: o ácido ursodesoxicólico, betaína, S-adenosylmethionine, gemfibrozil, probucol e vitamina E (Reid e Sanyal, 2004). No entanto, até o momento, os estudos têm falhado em demonstrar evidência de melhora histológica (Laurin *et al.* 1996; Kugelmas *et al.*, 2003; Harrison *et al.*, 2003; Merat *et al.*, 2003; Reid e Sanyal, 2004). Um estudo multicêntrico, em pacientes com diagnóstico histológico de EHNA, com o ácido ursodesoxicólico, foi recentemente publicado e não registrou melhora histológica da EHNA (Lindor *et al.*, 2004).

Agentes hipolipemiantes, como o clofibrato, não apresentaram benefício em relação à melhora da função ou da histologia hepática (Laurin *et al.*, 1996), embora o gemfibrozil tenha mostrado melhora da bioquímica hepática (Basaranoglu *et al.*, 1999).

Para prevenir o hepatócito dos efeitos dos radicais livres resultantes da peroxidação lipídica, os antioxidantes têm sido usados. A vitamina E parece proteger contra esta injúria por seu efeito antioxidante (Collantes *et al.*, 2004). Um estudo demonstrou em 11 pacientes pediátricos com EHNA que a vitamina E foi eficaz na melhora da ALT, embora esta estratégia não tenha tido comprovação histológica (Lavine, 2000).

A betaína é uma precursora da s-adenosyl methionina, um fator hepatoprotetor. Em dois estudos, em que esta droga foi utilizada, foi

observada melhora das transaminases e da histologia, porém a casuística era pequena e o seguimento foi limitado a um ano, (Miglio *et al*, 2000; Abdelmalek *et al.*, 2001). Estes achados ainda requerem confirmação em séries maiores.

O **prognóstico** da DHGNA é determinado, principalmente, pelos achados obtidos na biópsia hepática, que evidenciam a severidade da injúria histológica (Sanyal, 2002a). A esteatose pura é considerada, em geral, benigna, como avaliada por Teli *et al.* (1995), que, em 12 pacientes com diagnóstico de esteatose pura por biópsia e com rebiópsia após cerca de 10 anos, não encontrou progressão histológica. Mesmo sendo este um estudo limitado pelo tamanho da amostra e pelo seguimento relativamente curto dos pacientes, ele confirmou a natureza benigna da esteatose pura.

Em uma recente revisão de cinco estudos, Angulo e Lindor (2002) reportou a evolução da DHGNA em 257 pacientes com avaliação histológica subsequente em 54. No seguimento de 3,5 a 11 anos, 28% apresentaram progressão do dano hepático, 59% permaneceram inalterados e 13% melhoraram completamente. Um total de 26 mortes ocorreu neste grupo, sendo duas por problemas relacionados ao fígado, incluindo um com hepatocarcinoma.

A cirrose de etiologia desconhecida pode ser decorrente da esteato-hepatite não-alcoólica (Caldwell *et al.*, 1999). Fortalecendo esta hipótese, constata-se que muitos pacientes que receberam transplante hepático, por cirrose criptogênica, desenvolveram no pós-transplante DHGNA e esteato-hepatite (Charlton *et al*, 2001). O carcinoma hepatocelular (HCC) faz parte

do amplo espectro de apresentação da DHGNA, pois pacientes com cirrose criptogênica e desenvolvimento de HCC têm um perfil similar ao dos pacientes com DHGNA (obesidade e DM Tipo 2) (Bugianesi *et al.*, 2002; Regimbeau *et al.*, 2004).

Assim, parece claro que alguns pacientes com DHGNA têm um curso relativamente benigno (Dam-Larsen *et al.*, 2004; Day, 2005), enquanto que outros progridem para a cirrose e suas complicações (Lee, 1989; Powell *et al.*, 1990; Bacon *et al.*, 1994). Os pacientes com esteatose pura ao diagnóstico têm melhor prognóstico dentro do espectro desta doença, ao passo que aqueles com características mais avançadas de esteato-hepatite, já com fibrose, estão associados a um pior prognóstico (Matteoni *et al.*, 1999).

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento e Local do Estudo

Trata-se de um estudo transversal, prospectivo, conduzido em dois hospitais da cidade de Goiânia, em Goiás: o Hospital Geral de Goiânia, um hospital público terciário, e o Hospital Santa Genoveva, hospital privado de médio porte. O estudo histológico foi realizado no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

No período de outubro de 2001 a julho de 2004, os pacientes obesos, com IMC = 35 kg/m^2 , foram encaminhados para o tratamento cirúrgico da obesidade, para um mesmo serviço de cirurgia bariátrica, na cidade de Goiânia. A indicação cirúrgica foi devido à refratariedade ao tratamento clínico ou outras condições médicas e/ou físicas que comprometiam sua qualidade de vida. Eles foram operados por via aberta, seguindo a técnica de Capella (Capella *et al.*, 1991).

Após avaliação pré-operatória, os pacientes eram encaminhados ao tratamento cirúrgico de obesidade sempre com o mesmo cirurgião.

4.2 Considerações Éticas

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética dos respectivos hospitais e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Um consentimento informado foi obtido dos pacientes para a realização do estudo e consta como documento anexo ao protocolo de pesquisa aprovado pela CAPPesq (Anexos A, B, C).

4.3 População de Estudo

No período de estudo, foram encaminhados 325 pacientes obesos com IMC = 35 kg/m^2 ao tratamento cirúrgico da obesidade. A maioria deles era do sexo feminino 258 (79,4%), com IMC médio de $43,72 \text{ kg/m}^2$ (dp = 5,13) e idade média de 35,63 anos (dp = 10,33). Destes pacientes, 159 concordaram em participar do estudo e serem submetido à biópsia hepática, no intra-operatório, mediante assinatura do consentimento informado.

Os dados referentes ao estudo comparativo entre os dois grupos (os que fizeram a biópsia e os que não a fizeram), encontram-se no Anexo D.

Ambos os grupos foram semelhantes na maioria dos parâmetros avaliados, foram encontradas diferença significativa quanto ao sexo, com predomínio de homens no grupo que fez biópsia ($p = 0,011$) e quanto à presença de DM Tipo 2 ($p = 0,013$). Desta forma, estas variáveis estiveram, obrigatoriamente, presentes na avaliação multivariada para evitar viés de seleção.

4.3.1 Critérios de seleção

Foram incluídos os pacientes com as seguintes características:

- Portadores de Obesidade Grau II ou III, ou seja, com o IMC = a 35 kg/m^2 , encaminhados ao tratamento cirúrgico da obesidade.
- Maiores de 18 anos de ambos os sexos.
- Considerados não-alcoólicos, ou seja, com consumo de etanol estimado em menos de 20 g/dia para as mulheres e menos de 30 g/dia para os homens.
- Aqueles que concordaram em ser submetidos à biópsia hepática, durante o procedimento cirúrgico, mediante consentimento informado.

Foram excluídos os pacientes com as seguintes características:

- Portadores de sorologia positiva para vírus da hepatite B e/ou C.
- Os que apresentaram material histológico inadequado para a análise (material insuficiente, sinais de manipulação cirúrgica).
- Aqueles que utilizassem medicações reconhecidamente causadoras de esteato-hepatite (Farrell e Liddle, 2002), como: corticóides, diltiazem, nifedipina, amiodarona e altas doses de estrógenos dentre outros.
- Pacientes cuja biópsia fosse sugestiva de outras doenças hepáticas, como: hemocromatose, deficiência de $\alpha 1$ -antitripsina, doença de Wilson, cirrose biliar primária ou hepatite auto-imune.

O presente estudo incluiu, inicialmente, 159 pacientes (48,9%) submetidos à cirurgia bariátrica, que aceitaram ser submetidos à biópsia hepática no intra-operatório. Nenhum apresentava antecedentes de doença hepática pregressa e todos eram assintomáticos do ponto de vista hepático.

Treze deles (8,18%) foram excluídos pelas seguintes razões: material inadequado para análise histológica (nove), uso de medicação que causa DHGNA (dois), sorologia positiva para VHC (um), suspeita de outra doença hepática à histologia (um) (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes do estudo

Portanto, depois de excluídos os 13 pacientes, 146 participaram do presente estudo. Nesta população de 146 pacientes que fizeram biópsia, 39 (26,7%) eram do sexo masculino e 107 (73,3%) do feminino. A idade média era de 36,01 anos (dp = 10,67).

4.4 Avaliação Clínica, Laboratorial e Histológica

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial no pré-operatório, que incluía consultas com endocrinologista, gastroenterologista, cardiologista, pneumologista, nutricionista, psicólogo e enfermeiro da equipe.

O protocolo de pesquisa foi preenchido por este pesquisador, conforme avaliação clínica e laboratorial do paciente e mediante relatórios dos demais especialistas.

Depois de obtido o consentimento do paciente para a participação do estudo e completada a avaliação clínica, este era encaminhado à cirurgia bariátrica e submetido à realização da biópsia hepática.

4.4.1 Avaliação clínica

Os dados demográficos e as medidas antropométricas, como: sexo, idade (em anos), peso (em quilogramas) e altura (em metros) foram obtidos durante as consultas pré-operatórias. 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 quanto à obesidade em: obesidade Grau II ($IMC = 35 \text{ e } < 40 \text{ kg/m}^2$) e obesidade Grau III ($IMC = 40 \text{ kg/m}^2$).

As informações sobre o uso de álcool foram fornecidas pelo próprio paciente e/ou familiares em duas entrevistas realizadas pelo enfermeiro, gastroenterologista, sendo considerados alcoolistas aqueles com consumo $> 20 \text{ g}$ de etanol/dia na mulher e $> 30 \text{ g}$ de etanol/dia no homem (Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003). A quantidade de álcool foi medida

em drinques. O drink de referência foi para a quantidade média de 14 g de álcool puro, a qual é igual a 350 ml de cerveja (5%), ou 40 ml de destilado (38% a 56%), ou 150 ml de vinho (12%) (Tabela 1). Para o cálculo da quantidade de álcool puro, foi utilizada a fórmula: (álcool (g) = volume ingerido x % volume x 0,8). (Fiellin *et al.*, 2000; Babor *et al.*, 2001; Strauss, 2001; AMBEV, 2005).

Tabela 1 - Distribuição da dose de álcool conforme o tipo de bebida e o volume

Bebida	Volume de bebida (mL)	TA	Volume de álcool (mL)	g de álcool	Drink
Vinho tinto	150	12	18,0	14,4	1
Cerveja (lata)	350	5	17,5	14,0	1
Destilada	40	40	16,0	12,8	1

TA = Teor alcoólico (%); Volume de álcool = (volume em ml x TA) / 100 g;

Álcool = Volume x 0,8 ou a densidade do álcool; Dose $\cong$ 14 g.

A presença de co-morbidades foi determinada durante as consultas nos vários especialistas, conforme os critérios abaixo relacionados:

- A hipertensão arterial sistêmica foi definida como pressão arterial = 130 / = 85 mmHg e/ou uso continuado de anti-hipertensivo. A HAS foi avaliada pelo cardiologista, que obteve três medidas consecutivas de pressão, com intervalos de dez minutos entre elas. As medidas foram realizadas com o paciente na posição sentada.

- A hipertrigliceridemia foi definida como nível sérico de triglicéride, medido em jejum, = 150 mg/dl ou uso de medicação hipolipemiante. O HDL-Colesterol foi considerado baixo se o seu nível sérico, medido em jejum, fosse < 40 mg/dl nos homens e < 50 mg/dl nas mulheres.

- O diagnóstico de DM Tipo 2 foi baseado nos critérios estabelecidos pela Associação Americana de Diabetes (ADA, 2002), onde a dosagem da glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl separava os pacientes diabéticos dos não-diabéticos ou, ainda, pela história prévia de DM Tipo 2 e/ou uso de hipoglicemiante oral ou insulina.

- A alteração glicêmica foi considerada se houvesse glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl e / ou DM Tipo 2.

- A síndrome metabólica, condição estabelecida conforme os 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)”, que agregam uma constelação de fatores, como: obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, pressão arterial aumentada e resistência insulínica (com ou sem intolerância glicêmica) (Quadro 4). O paciente é definido como tendo SM se apresentar três ou mais dos critérios acima citados. No presente estudo, a obesidade abdominal foi avaliada pelo IMC ≥ 35 kg/m², que substituiu a medida da cintura (Einhorn *et al.*, 2003). Foram incluídos os pacientes diabéticos como tendo um critério para a SM (Ford e Giles, 2003).

- A resistência insulínica foi avaliada no subgrupo de pacientes não-diabéticos, pela presença da SM e pelo cálculo do “Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance” (HOMA-IR) (Matthews *et al.*, 1985). O HOMA-IR foi obtido utilizando a fórmula: $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{insulina de jejum } \mu\text{U/ml} \times \text{glicemia de jejum mmol/L}}{22,5}$. 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, foram usados dois diferentes níveis de corte, o primeiro, mais usual, de HOMA-IR = 3 (Marchesini *et al.*, 2003) e o segundo, nível de corte, o HOMA = 4, foi calculado pela curva “receiver operating characteristic” (ROC), empregada na população que realizou a biópsia e tendo como variável dependente a presença da esteato-hepatite não-alcoólica (sensibilidade: 69,4% e especificidade: 60,0%).

Quadro 4 - 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

*A presença de três ou mais destes fatores define a Síndrome Metabólica
[Fonte: Cleeman, 2001]

4.4.2 Avaliação laboratorial

A avaliação bioquímica pré-operatória consistiu na dosagem sérica da: alanina aminotransferase, da aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina (FA) e Gama-GT. A comparação entre os resultados das enzimas hepáticas foi feita mediante a relação do valor obtido e o limite superior normal (LSN) do teste, padronizado pelo respectivo laboratório. A relação AST/ALT foi calculada utilizando os valores absolutos obtidos pelas técnicas estandarizadas e considerada se ela fosse ≥ 1 ou < 1 .

Na avaliação metabólica, foram dosadas a glicemia de jejum, a insulinemia de jejum e o perfil lipídico de jejum, composto pelo colesterol total, HDL-Colesterol e triglicéride. Todas as análises bioquímicas foram padronizadas pelos respectivos laboratórios.

Os testes sorológicos 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) foram realizados em todos os pacientes.

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

4.4.3 Análise histológica

A biópsia hepática foi realizada no início da cirurgia, em todos pacientes que aceitaram participar do estudo. O fragmento hepático foi obtido por agulha de “tru cut” nos primeiros 15 casos e, a seguir, por biópsia em cunha, conforme a opção do cirurgião. O tamanho da biópsia teve como requisito mínimo 1 cm de comprimento se por agulha e 2 cm de profundidade quando em cunha.

O fragmento foi fixado em formol salino a 4% e posteriormente embocado em parafina. Os blocos foram enviados para a Divisão de Anatomia Patológica da Universidade de São Paulo e então as lâminas foram preparadas. Elas foram submetidas à coloração de HE, duas colorações para avaliar fibrose e distorção da arquitetura lobular, o tricrômico de Masson e a impregnação da reticulina por sais de prata, respectivamente. A presença de ferro foi analisada pela coloração de Perls.

A avaliação histológica feita sempre pelo mesmo patologista, com experiência em fígado e sem conhecimento das informações clínicas e laboratoriais dos pacientes, foi sistematicamente acompanhada pelo pesquisador.

Os parâmetros histológicos utilizados para avaliar a amostra foram: as esteatoses macrovesicular e microvesicular, o infiltrado inflamatório e a injúria hepatocelular, caracterizada pela balonização dos hepatócitos e pelos HM. A presença ou ausência de colestase ou a deposição de ferro também foi avaliada, assim como a presença de vacuolização glicogênica e da metaplasia ductular. A fibrose foi analisada quanto ao seu padrão de deposição e a sua intensidade.

A avaliação histopatológica baseou-se no protocolo da Sociedade Brasileira de Patologia para o estudo da DHGNA, elaborado pelo Clube do Fígado (Freitas, 2005). Esta proposta se fundamenta em uma visão espectral da entidade clínico-patológica e analisa os vários parâmetros sob o ponto de vista semi-quantitativo e topológico (Anexo E).

A seguir, serão descritas as características de cada parâmetro histológico 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 é facilmente vista na coloração de HE (Brunt, 2001) e foi graduada quanto à sua intensidade em: Grau 0, se ausente ou comprometendo até 10% dos hepatócitos, Grau 1, se comprometendo > 10% a 25% dos hepatócitos, Grau 2, se presente em > 25% a 50% dos hepatócitos, Grau 3, se em > 50% a 75% dos hepatócitos e Grau 4, se comprometer mais de 75% dos hepatócitos.

- **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 semiquantificada, quanto à sua intensidade, em 0 a 4, conforme descrito anteriormente. As

Zonas de Rapaport acometidas pela esteatose microvesicular foram anotadas (Gayotto, 2001b).

- **Infiltrado inflamatório** - Foi caracterizado, quanto à sua localização, em lobular e portal e graduado quanto à sua intensidade em 0 a 4, sendo 0 se ausente e 1 leve, 2 moderada, 3 acentuada e 4 se muito acentuada quantidade de inflamação. O tipo celular predominante foi anotado, se polimorfonuclear, mononuclear ou misto.

- **Balonização hepatocelular** - Foi reconhecida pela presença de hepatócitos tumefeitos, com citoplasma finamente granular e rarefeito, resultando um aspecto de células claras ou células vazias, devido à perda de afinidade tintorial (Gayotto, 2001a). A intensidade da balonização foi graduada em 0 ausente; 1 leve; 2 moderada; 3 acentuada; 4 muito acentuada. A distribuição das células balonizadas foi determinada conforme a Zona de Rapaport acometida.

- **Hialino de Mallory** - São caracterizados pela presença de um agregado eosinofílico amorfo, peptídeos do citoesqueleto dos hepatócitos, com aspecto floculado e distribuído de modo irregular no citoplasma dos hepatócitos. Os HM foram avaliados e semiquantificados de 0 a 4, como visto a seguir: em 0 = ausente; 1 = presente em raras ou poucas células; 2 = presente em moderada quantidade de células; 3 = presente em grande número de células; 4 = presente em um número muito acentuado de células.

- **Metaplasia ductular** - Representada por proliferação ductular nas áreas de agressão ao hepatócito, traduzindo regeneração de hepatócitos. A metaplasia ductular foi semiquantificada de 0 a 4 (ausente a muito acentuada).

- **Vacuolização nuclear** - É de distribuição irregular, geralmente periportal, também foi semiquantificada de 0 a 4, da seguinte forma: 0 = ausente; 1 = presente em raras ou poucas células; 2 = presente em moderada quantidade de células; 3 = presente em grande número de células; 4 = presente em um número muito acentuado de célula.

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

- **Fibrose** - Foi avaliada quanto à sua localização em: perissinusoidal/pericelular, caracterizada pela deposição de colágeno, no espaço perissinusoidal da Zona 3, em algumas áreas assumindo um aspecto fino e reticular envolvendo a célula (pericelular), também denominado de “chicken-wire”. Também foi determinada a presença da fibrose perivenular, presente principalmente nos estágios iniciais da esteato-hepatite. A fibrose portal, caracterizada pela expansão fibrosa do espaço portal, assim como a formação de septos (fibrose septal) foram avaliadas e graduadas quanto a sua intensidade de 0 a 4.

O diagnóstico de doença hepática gordurosa não-alcoólica foi feito baseado na presença de esteatose pura ou de esteato-hepatite, na ausência de ingesta alcoólica.

A esteato-hepatite não-alcoólica foi diagnosticada de três formas, de acordo com a padronização do autor:

a) Diagnóstico baseado em critérios considerados amplos, em que foram tidos como suficientes para o diagnóstico a presença de esteatose associada a,

pelo menos, dois dos seguintes parâmetros: infiltrado inflamatório lobular (mononuclear e/ou polimorfonuclear), balonização hepatocelular (de qualquer grau, incluindo grau leve), ou fibrose perissinusoidal/perivenular/septal (EHNA 1).

b) Para o diagnóstico de esteato-hepatite baseado em critérios restritos, foram considerados os critérios acima descritos, porém, a balonização deveria ser intensidade moderada a mais acentuada (EHNA 2).

c) Critérios ainda mais restritos para o diagnóstico de esteato-hepatite exigiam a presença de fibrose perissinusoidal e/ou perivenular (EHNA 3) (Figura 14).

A esteato-hepatite não-alcoólica foi estadiada conforme as alterações de arquitetura lobular encontradas, descritas no Quadro 5 (Gayotto, 2001b).

Quadro 5 - Estadiamento da esteato-hepatite não-alcoólica, conforme as alterações da arquitetura lobular

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

O diagnóstico de fígado reacional foi baseado na presença de achados inflamatórios inespecíficos, como infiltrado inflamatório lobular e/ou portal, balonização ou metaplasia ductal na ausência de esteatose. O fígado normal foi diagnosticado apenas na ausência de quaisquer alterações histológicas.

4.5 Variáveis do Estudo

a) Variáveis demográficas

- Sexos: masculino e feminino
- Idade: medida em anos (variável contínua)
- Idade = 30 anos: sim e não (variável categórica)

b) Variáveis antropométricas

- IMC: medido em g/m^2 (variável contínua)
- IMC = 42 kg/m^2 : sim e não (variável categórica)
- Graus de obesidade: II e III (variável categórica)

c) Variáveis clínicas

- HAS: sim e não
- Hipertrigliceridemia: sim e não
- DM Tipo 2: sim e não
- Alteração glicêmica: sim e não
- HDL-Colesterol baixo: sim e não
- Síndrome Metabólica: sim e não

d) Variáveis laboratoriais:

- ALT: (LSN^{-1}), variável contínua
- ALT elevada: sim e não
- AST: (LSN^{-1}), variável contínua
- AST elevada: sim e não
- AST/ALT: relação AST/ALT, variável contínua
- AST/ALT = 1: sim e não
- Gama-GT: (LSN^{-1}), variável contínua

- Gama-GT elevada: sim e não
- Fosfatase alcalina: (LSN⁻¹), variável contínua
- Fosfatase alcalina elevada: sim e não
- 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)
- Triglicéride: medido em mg/dL (variável contínua)
- Insulinemia de jejum: medido em μ -U/mL (variável contínua)
- HOMA-IR: variável contínua
- HOMA-IR = 3: sim e não
- HOMA-IR = 4: sim e não

e) Variáveis histológicas:

- Características histológicas: avaliado em ausente e Graus 1 a 4 (esteatose macrovesicular, esteatose microvesicular, balonização, infiltrado inflamatório lobular, infiltrado inflamatório portal, metaplasia ductular, vacuolização glicogênica, HM, colestase, deposição de ferro, fibrose perissinusoidal, perivenular, portal e septal).

- Estadiamento da fibrose: ausente e estádios 1 a 4
- Diagnóstico histológico:
 - DHGNA: sim e não
 - EHNA 1: sim e não
 - EHNA 2: sim e não
 - EHNA 3: sim e não

4.6 Análise Estatística

As variáveis quantitativas são apresentadas como média e desvio padrão e as variáveis qualitativas são expressas em número e percentagem.

O teste de associação pelo qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram usados para comparar as variáveis categóricas. O teste *t-Student* foi usado para comparar variáveis contínuas.

As variáveis demográficas e antropométricas contínuas (idade e IMC) foram categorizadas conforme a curva ROC, tendo como variável dependente a esteato-hepatite.

Para avaliar a associação entre a esteato-hepatite e seus vários diagnósticos histológicos, com as variáveis clínicas e laboratoriais, foram utilizadas as análises univariada e multivariada através de regressão logística. Participaram do modelo de regressão logística todas as variáveis que apresentaram um $p < 0,20$ na análise univariada ou que tinham significância clínica. O método de entrada foi por nível de significância e as variáveis sexo e DM Tipo 2 participaram obrigatoriamente do modelo, devido à diferença encontrada entre os pacientes submetidos à biópsia e os demais. O teste de Hosmer-Lemeshow considerou o ajuste do modelo, lembrando que quanto mais próximo de 1 mais ajustado ele está.

Um $p < 0,05$ foi utilizado para considerar a análise significativa. Os dados foram analisados usando o pacote estatístico SPSS versão 12.0.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização Clínico-Laboratorial dos Pacientes Submetidos à Biópsia Hepática

No conjunto de 146 pacientes submetidos à biópsia, a obesidade Grau II foi encontrada em 30 deles (20,5%), sendo que 116 (79,5%) apresentavam obesidade Grau III; 39 (26,7%) eram do sexo masculino e 107 (73,3%) do feminino. A idade média era de 36,01 anos, com idade mínima de 18 e máxima de 63 (dp = 10,67). O IMC médio foi de 44,34 kg/m² (dp = 5,70) (Anexo F).

A prevalência das condições clínicas associadas nos pacientes obesos que fizeram biópsia hepática está discriminada na Tabela 2. As doenças mais prevalentes foram a HAS (55,5%) e o HDL-Colesterol baixo (58,6%), a menos freqüente foi o DM Tipo 2 (19,2%).

Tabela 2 - Prevalência das condições clínicas associadas nos 146 pacientes obesos com IMC = 35 kg/m²

Variável	N	%
HAS	81	55,5
DM Tipo 2	28	19,2
Alteração glicêmica	36	24,7
Hipertrigliceridemia*	55/145	37,9
HDL-Colesterol baixo*	85/145	58,6
Síndrome metabólica	83/145	57,2

* As dosagens de triglicérides e HDL-Colesterol foram disponíveis em 145 pacientes

Cento e quarenta e cinco pacientes puderam ser avaliados quanto à presença da síndrome metabólica, como definido pelo ATP III. Incluindo-se os diabéticos, a SM esteve presente em 83 (57,2%) da amostra considerada. Destes, 46 (31,7%) apresentavam três critérios, 30 (20,7%) tinham quatro critérios, enquanto apenas sete (4,8%) apresentavam os cinco critérios (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Prevalência do número de critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica presente em 145 pacientes obesos com IMC = 35 kg/m²

Os cinco componentes da SM avaliados apresentaram uma prevalência variável na população em estudo, conforme mostrado no Gráfico 2. A obesidade, como era parte dos critérios de inclusão, estava presente em 100% da amostra. Entre os demais, o menos prevalente foi a alteração glicêmica.

Gráfico 2 - Prevalência dos componentes da síndrome metabólica em 146 pacientes obesos submetidos à gastroplastia

Na avaliação laboratorial hepática, as dosagens de ALT e AST foram disponíveis em 140 pacientes, da gama-GT em 129 e da fosfatase alcalina em 139. Cinquenta e dois pacientes (37,1%) apresentavam ALT elevada, enquanto a AST estava elevada em apenas 27 (19,3%). Desse modo, a maioria dos pacientes apresentava níveis de transaminases normais. Naqueles que foram avaliados, o valor médio da relação AST/ALT foi de 0,9 (dp = 0,36) e a relação AST/ALT foi maior ou igual a 1 em 52 deles (37,1%). A gama-GT mostrou-se elevada em 58 pacientes (45%), enquanto a fosfatase alcalina foi elevada em 16 (11,5%). Na Tabela 3 consta uma análise descritiva das enzimas hepáticas dos pacientes estudados.

O perfil lipídico mostrava nível sérico de colesterol médio de 190,11 mg/dL (dp = 37,56 mg/dL), medido em 145 pacientes. Já o nível sérico de HDL-Colesterol e de triglicéride foram em média, respectivamente, de 45,35 mg/dL (dp = 8,6 mg/dL) e 162,59 mg/dL (dp = 102,67 mg/dL). A avaliação glicêmica evidenciou uma glicemia de jejum média de 104,87 mg/dL (dp = 46,54 mg/dL).

Tabela 3 - Análise descritiva das enzimas hepáticas dos 146 pacientes obesos com IMC = 35 kg/m²

Variável	Média	dp
AST (LSN⁻¹) *	0,76	0,46
ALT (LSN⁻¹) *	0,99	0,76
AST/ALT*	0,90	0,36
Gama-GT (LSN⁻¹)**	1,15	0,71
Fosfatase alcalina (LSN⁻¹)***	0,71	0,99

LSN - Limite superior normal; DP - Desvio padrão

*AST e ALT disponível em 140 pacientes

**Gama-GT disponível em 129 pacientes

***Fosfatase alcalina disponível em 139 pacientes

Quando foram avaliados apenas os 118 pacientes não-diabéticos, a SM esteve presente em 56/117 deles (47,9%). A insulinemia de jejum, avaliada nos não-diabéticos, esteve disponível em 92 pacientes (média = 20,07 μ -U/mL, dp = 14,08 μ -U/mL) e permitiu o cálculo do HOMA-IR (média = 4,48 e dp = 3,15). O HOMA-IR = 3 foi visto em 62 deles (67,4%). Já o HOMA = 4 esteve presente em 46 (50%).

No Gráfico 3, observou-se o HOMA-IR nos pacientes não-diabéticos, conforme a presença da síndrome metabólica, evidenciando que a média do HOMA-IR não foi significativamente diferente nos indivíduos portadores ou não da SM, respectivamente, 5,05 e 3,96 ($p = 0,097$).

Gráfico 3 - Variação da média do HOMA-IR nos pacientes não-diabéticos com e sem síndrome metabólica

5.2 Histologia

Dos 146 pacientes avaliados, 110 (75,3%) apresentavam esteatose macrovesicular em Zona 2 e/ou 3. A esteatose microvesicular esteve presente em 11 (7,5%) deles e isoladamente em apenas 1 (0,7%); a localização também foi em Zona 2 e/ou 3. A atividade inflamatória tanto lobular quanto portal foi Graus 1 e 2 na maioria dos casos: 85% e 81,5%, respectivamente. O infiltrado inflamatório lobular era mononuclear em 79 pacientes (54,1%) e misto em 44 (30,1%); o infiltrado polimorfonuclear isolado esteve presente em seis pacientes (4,1%). O infiltrado portal foi mononuclear em 102 (69,9%), granulocítico em apenas 1 (0,7%) e misto em 17 (11,6%) (Anexo G).

Uma outra alteração muito freqüente nesta amostra foi a balonização de hepatócitos em 91 dos pacientes (62,3%), geralmente na Zona 2 e/ou 3 de Rappaport, coincidente com a localização da esteatose.

A fibrose esteve presente em 37 (25,3%) pacientes, sendo o predomínio de fibrose perissinusoidal em 34 deles (23,3%) e de fibrose perivenular em 19 (13%), em Graus de intensidade 1 e 2. A fibrose portal esteve presente em apenas 8 (5,5%), incluindo um com diagnóstico de fígado reacional, a septal em 7 (4,8%) e em apenas 1 (0,7%) foi de intensidade Grau 3. Nenhum paciente nesta amostra apresentou-se cirrótico. A sobrecarga de ferro esteve presente em 25 pacientes da amostra (17,1%), já a colestase não foi encontrada em nenhum caso. Os achados histológicos estão sumarizados na Tabela 4.

Tabela 4 - Análise descritiva da histologia hepática nos 146 pacientes obesos com IMC = 35 Kg/m²

Variável	Ausente N (%)	Grau 1 N (%)	Grau 2 N (%)	Grau 3 N (%)	Grau 4 N (%)
Esteatose					
Macrovesicular	36 (24,7)	34 (23,3)	31 (21,2)	24 (16,4)	21 (14,4)
Microvesicular	135 (92,5)	7 (4,8)	3 (2,1)	1 (0,7)	-
Inf. Inflamatório					
Lobular	17 (11,6)	95 (65,1)	29 (19,9)	2 (1,4)	3 (2,1)
Portal	26 (17,8)	102 (69,9)	17 (11,6)	1 (0,7)	-
Balonização	55 (37,7)	46 (31,5)	39 (26,7)	6 (4,1)	-
Hialino de Mallory	142 (97,3)	4 (2,7)	-	-	-
M. Ductular	101 (69,2)	38 (26)	6 (4,1)	1 (0,7)	-
Vac. nuclear	87 (59,6)	42 (28,8)	15 (10,3)	2 (1,4)	-
Sobrecarga de ferro	121 (82,9)	23 (15,8)	-	2 (1,4)	-
Coolestase	146 (100)	-	-	-	-
Fibrose					
Perissinusoidal	112 (76,7)	23 (15,8)	6 (4,1)	5 (3,4)	-
Perivenular	127 (87,0)	15 (10,3)	4 (2,7)	-	-
Portal	138 (94,5)	7 (4,8)	1 (0,7)	-	-
Septal	139 (95,2)	4 (2,7)	2 (1,4)	1 (0,7)	-

A prevalência da doença hepática gordurosa não-alcoólica, conforme a histologia dos 146 pacientes da amostra, foi de 76 % (111 pacientes). A esteatose pura somente esteve presente em 30 deles (20,5%), sendo que a esteato-hepatite foi o diagnóstico mais freqüente em 81 pacientes (55,5%). O achado de “fígado reacional” ocorreu em 31 deles (21,2%) e apenas quatro (2,7%) foram considerados normais (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Distribuição do diagnóstico histológico em 146 pacientes com IMC = 35 kg/m²

Na Tabela 5 observa-se a descrição histológica dos 111 pacientes obesos graves com DHGNA. A esteatose macrovesicular esteve presente em praticamente todos os pacientes (99,1%), em graus variáveis de intensidade, enquanto a esteatose microvesicular em apenas 9,9%. O infiltrado inflamatório lobular foi o achado histológico mais freqüente após a esteatose (95,5%). A colestase não foi encontrada em nenhum deles. Dentre os padrões de distribuição da fibrose, o mais prevalente foi de fibrose perissinusoidal (30,6%).

Tabela 5 - Análise histológica dos 111 pacientes obesos com doença hepática gordurosa não-alcoólica

Variável	Ausente N (%)	Grau 1 N (%)	Grau 2 N (%)	Grau 3 N (%)	Grau 4 N (%)
Esteatose					
Macrovesicular	1 (0,9)	34 (30,6)	31 (27,9)	24 (21,6)	21 (18,9)
Microvesicular	100 (90,1)	7 (6,3)	3 (2,7)	1 (0,9)	-
Inf. inflamatório					
Lobular	5 (4,5)	73 (65,8)	29 (26,1)	2 (1,8)	2 (1,8)
Portal	19 (17,1)	77 (69,4)	14 (12,6)	1 (0,9)	-
Balonização	30 (27,0)	36 (32,4)	39 (35,1)	6 (5,4)	-
Hialino de Mallory	107 (96,4)	4 (3,6)	-	-	-
M. ductular	76 (68,5)	29 (26,1)	5 (4,5)	1 (0,9)	-
Vac. nuclear	59 (53,2)	35 (31,5)	15 (13,5)	2 (1,8)	-
Sobrecarga de ferro	88 (79,3)	21 (18,9)	-	2 (1,8)	-
Colestase	111 (100)	-	-	-	-
Fibrose					
Perissinusoidal	77 (69,4)	23 (20,7)	6 (5,4)	5 (4,5)	-
Perivenular	92 (82,9)	15 (13,5)	4 (3,6)	-	-
Portal	104 (93,7)	6 (5,4)	1 (0,9)	-	-
Septal	104 (93,7)	4 (3,6)	2 (1,8)	1 (0,9)	-

A EHNA foi diagnosticada, conforme os critérios utilizados, de forma mais ampla (considerando, inclusive, os pacientes com balonização leve associada à esteatose e atividade inflamatória leve, com ou sem fibrose), como visto na Figuras 3 e 4, em 81 pacientes, ou seja, 55,5% da amostra (EHNA 1).

Figura 3 - Caso n° 124 - Esteato-hepatite com esteatose macrovesicular grau 2, associada a infiltrado inflamatório lobular mononuclear (grau 1) e balonização hepatocelular grau 1 (Coloração: Hematoxilina-Eosina, aumento original de 100 x)

Figura 4 - Caso n° 124 – Esteato-hepatite não-alcoólica estágio 0, com ausência de fibrose (Coloração: reticulina, aumento original de 100 x)

Quando restringimos mais o critério diagnóstico, incluindo apenas aqueles que apresentassem ao menos balonização hepatocelular moderada, com ou sem fibrose, 60 (41,1%) pacientes, foram diagnosticados como tendo esteato-hepatite (EHNA 2) (Figura 5).

Figura 5 - Caso n° 126 - Esteato-hepatite não-alcoólica com esteatose macrovesicular de intensidade grau 4, com balonização hepatocelular grau 2 e infiltrado inflamatório lobular mononuclear leve (Coloração: Hematoxilina-Eosina, aumento original de 100 x)

Contudo, ao lançar mão de critérios ultra-restritivos, em que são considerados como esteato-hepatite apenas aqueles que apresentassem, além da esteatose, a fibrose perissinusoidal e/ou perivenular, com ou sem presença de outros achados necroinflamatórios, a prevalência deste diagnóstico caiu para 25,3%, ou seja, em 37 dos indivíduos gravemente obesos (EHNA 3) (Figuras 6 e 7).

Figura 6 - Caso n° 136 – Esteato-hepatite não-alcoólica com presença de fibrose perissinusoidal/pericelular de intensidade grau 2 (Coloração: reticulina, aumento original de 100 x)

Figura 7 - Caso n° 136 - Esteato-hepatite não-alcoólica com presença de fibrose perissinusoidal (intensidade grau 2) e esteatose macrovesicular grau 4, de distribuição difusa (Coloração: Tricrômico de Masson, aumento original de 100 x)

Na Figura 8, pode-se observar o número de pacientes que preencheu os critérios de diagnóstico histológico da DHGNA e da EHNA.

Figura 8 - Composição diagnóstica da doença hepática gordurosa não-alcoólica e da esteato-hepatite

A associação dos diferentes componentes histológicos para determinar o diagnóstico de esteato-hepatite, é vista de forma resumida na Tabela 6.

Foram estudados 81 pacientes que preenchiam os critérios mais amplos para o diagnóstico da EHNA. O diagnóstico de esteato-hepatite foi realizado em 21 (25,9%) pacientes com a participação da balonização grau 1 e sem a presença de fibrose.

Quando para o diagnóstico de esteato-hepatite, exigiu-se pelo menos balonização moderada, o estágio 0 ocorreu em 23 (28,4%) dos 81 considerados com EHNA.

Tabela 6 - Distribuição dos diferentes parâmetros histopatológicos em 81 pacientes com esteato-hepatite não-alcoólica

Esteatose + infiltrado inflamatório lobular associados	N	%
• à fibrose com balonização	34	41,98
• à fibrose sem balonização	3	3,700
• sem fibrose com balonização Grau 1 (leve)	21	25,92
• sem fibrose com balonização Grau 2 (moderada)	23	28,40
TOTAL	81	100,00

Na Tabela 7 observa-se a caracterização histológica individualizada dos 81 pacientes com EHNA 1. Dentre os critérios avaliados, a balonização hepatocelular foi encontrada em 78 pacientes (96,3%), já o achado de infiltrado inflamatório lobular foi universal. O infiltrado portal esteve presente em 65 deles (80,2%) e foi, principalmente, mononuclear em 54 (66,7%), o lobular foi misto em 37 (45,7%), mononuclear em 40 (49,4%) e granulocítico isoladamente em apenas 4 (4,9%).

Tabela 7 - Número e percentagem de 81 pacientes com esteato-hepatite não-alcoólica diagnosticada pelo critério amplo, segundo as características histológicas

Variável	Ausente N (%)	1 N (%)	2 N (%)	3 N (%)	4 N (%)
Esteatose macrovesicular	1 (1,2)	18 (22,2)	24 (29,6)	21 (25,9)	17(21,0)
Esteatose microvesicular	72 (88,9)	6 (7,4)	2 (2,5)	1 (1,2)	-
Balonização	3 (3,7)	33 (40,7)	39 (48,1)	6 (7,4)	-
Inf. infl. lob.	-	53 (65,4)	25 (30,9)	1 (1,2)	2 (2,5)
Inf. infl. portal	16 (19,8)	51 (63,0)	13 (16,0)	1 (1,2)	-
Hialino de Mallory	77 (95,1)	4 (4,9)	-	-	-
Metaplasia ductular	52 (64,2)	24 (29,6)	5 (6,2)	-	-
Vacuolização nuclear	38 (46,9)	27 (33,3)	14 (17,3)	2 (2,5)	-
Sobrecarga de ferro	67 (82,7)	13 (16,0)	1 (1,2)	-	-
Fibrose					
Perissinusoidal	47 (58,0)	23 (28,4)	6 (7,4)	5 (6,2)	-
Perivenular	62 (76,5)	15 (18,5)	4 (4,9)	-	-
Portal	74 (91,4)	6 (7,4)	1 (1,2)	-	-
Septal	74 (91,4)	4 (4,9)	2 (2,5)	1 (1,2)	-
Estadiamento da fibrose	44 (54,3)	30(37,0)	6 (7,4)	1 (1,2)	-

A vacuolização nuclear ocorreu em mais da metade dos pacientes (53,1%) (Figura 9), já a reação ductular foi encontrada apenas em 29 (35,8%). A presença de HM foi rara, aparecendo somente em quatro pacientes obesos com esteato-hepatite (4,9%) (Figura 10), o que condiz com a doença mais leve encontrada neles.

Figura 9 - Caso n° 145 - Esteato-hepatite não-alcoólica com vacuolização nuclear presente em grande número de células (grau 3) (Coloração: Hematoxilina-Eosina, aumento original de 100 x)

Figura 10 - Caso n° 84 - Esteato-hepatite não-alcoólica com esteatose macrovesicular, infiltrado inflamatório misto e hialino de Mallory (Coloração: Hematoxilina-Eosina, aumento original de 400 x)

Dos 81 pacientes, a fibrose esteve presente em 37 (45,7%), sendo a distribuição perissinusoidal a mais freqüente em 34 (42%). A distorção da arquitetura do parênquima hepático ocorreu em apenas 1 (1,2%) e nenhum deles apresentou quadro histológico compatível com cirrose.

Portanto, o estadiamento da esteato-hepatite neste grupo evidenciou que 44 pacientes (54,3%) encontravam-se no estágio 0.

A sobrecarga de ferro não foi um problema encontrado nesta amostra de pacientes com esteato-hepatite.

5.3 Fatores Associados à Presença de Esteato-Hepatite Não-Alcoólica em Pacientes com IMC = 35 kg/m²

5.3.1 Fatores associados à EHNA 1

Na comparação dos 81 pacientes que obedeciam aos critérios histológicos mais amplos para a esteato-hepatite (EHNA 1), com os 65 obesos sem esteato-hepatite, a análise univariada mostrou que a média de idade dos pacientes com EHNA 1 era 37,70 anos (dp = 10,18), comparado aos sem EHNA 1, cuja média de idade foi de 33,89 (dp = 10,97), $p = 0,032$. O IMC foi semelhante nos dois grupos, com média de 44,34 kg/m² ($p = 1,000$). A idade acima dos 30 anos ($p = 0,002$), as alterações glicêmicas ($p < 0,001$), a hipertrigliceridemia ($p = 0,012$), a Hipertensão Arterial Sistêmica ($p = 0,018$) e a SM ($p = 0,010$) foram características associadas à presença da doença. Quanto às alterações bioquímicas, apenas a elevação da Gama-GT ($p = 0,034$) esteve associada à EHNA 1 (Tabela 8).

Tabela 8 - Número e percentagem das características clínicas e laboratoriais dos pacientes obesos, conforme o diagnóstico histológico de esteato-hepatite não-alcoólica 1 (EHNA 1)

Variável	N-EHNA 1 n/N (%)	EHNA 1 n/N (%)	p
Demográficas			
Masculino	15/65 (23,1)	24/81 (29,6)	0,374
Feminino	50/65 (76,9)	57/81 (70,4)	
Idade = 30 anos	35/65 (53,8)	63/81 (77,8)	0,002
IMC = 42(Kg/m²)	38/65 (58,5)	48/81 (59,3)	0,922
Bioquímicas			
ALT elevada[#]	19/62 (30,6)	33/78 (42,3)	0,156
AST elevada[#]	9/62 (14,5)	18/78 (23,1)	0,202
AST/ALT =1	23/62 (37,1)	29/78 (37,2)	0,992
< 1	39/62 (62,9)	49/78 (62,8)	
?-GT elevada[#]	21/60 (35,0)	37/69 (53,6)	0,034
F.Alcalina elevada[#]	4/62 (6,5)	12/77 (15,6)	0,094
Doenças Associadas			
HÁS	29/65 (44,6)	52/81 (64,2)	0,018
Hipertrigliceridemia[#]	17/64 (26,6)	38/81 (46,9)	0,012
HDL-Colesterol baixo[#]	34/64 (53,1)	51/81 (63,0)	0,232
DM Tipo 2	5/65 (7,7)	23/81 (28,4)	0,002
Alteração glicêmica	7/65 (10,8)	29 /81 (35,8)	< 0,001
Sd. metabólica^{**}	29/64 (45,3)	54/81 (66,7)	0,006
TOTAL	65 (100)	81 (100)	

* n = número de casos e N = tamanho da amostra.

[#] A dosagem da gama-GT esteve disponível em 129 pacientes, a Fosfatase alcalina em 139, a AST e ALT em 140. O HDL-Colesterol, triglicérides foi dosado em 145 pacientes.

^{**} A síndrome metabólica foi avaliada em 145 pacientes, incluindo os diabéticos.

Na análise múltipla, evidenciou-se associação independente da idade acima de 30 anos, alteração glicêmica e hipertrigliceridemia com a esteato-hepatite (EHNA 1). O modelo de regressão logística foi ajustado para sexo e HAS (Tabela 9).

Tabela 9 - Análise multivariada dos fatores clínicos associados à esteato-hepatite não-alcoólica 1 (EHNA 1)*

Variável	OR ajustada	IC 95%	p
Alteração glicêmica	3,2	1,210-8,442	0,019
Idade = 30 anos	2,3	1,037-5,206	0,041
Hipertrigliceridemia	2,6	1,179-5,589	0,018
HÁS	1,6	0,755-3,367	0,221
Sexo	1,1	0,470-2,711	0,786

OR - Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

*p (Teste do Hosmer e Lemeshow) = 0,295

Ao se avaliar a associação da SM com a EHNA 1, notou-se que na análise univariada, a percentagem de pacientes com SM foi maior do grupo com EHNA 1 (66,7%) do que naqueles sem esteato-hepatite (45,3%), $p = 0,006$. Esta associação persistiu mesmo na análise multivariada, independente do sexo e da idade (OR = 2,2 IC 95% 1,112 – 4,494 $p = 0,024$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Análise multivariada dos fatores associados à esteato-hepatite não-alcoólica 1 (EHNA 1)

Variável	OR Ajustada	IC 95%	p
Idade = 30 anos	3,0	1,426-6,551	0,004
Sexo	1,8	0,773-3,959	0,179
Síndrome metabólica	2,2	1,112-4,494	0,024

OR - Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

*p (Teste do Hosmer e Lemeshow) = 0,973

A resistência insulínica foi pesquisada também nos pacientes não-diabéticos através do cálculo do HOMA-IR = 3 e HOMA-IR = 4. Para tanto, avaliou-se a associação dessas variáveis com o diagnóstico histológico de EHNA 1. Nenhum destes índices foi considerado preditor de EHNA 1 nestes pacientes (Tabelas 11 e 12).

Tabela 11 - Análise multivariada dos fatores clínicos e laboratoriais associados à esteato-hepatite não-alcoólica 1 (EHNA 1)*, nos pacientes não diabéticos (HOMA-IR = 3)

Variável	OR ajustada	IC 95%	P
Idade = 30 anos	3,5	1,492-8,235	0,004
Sexo	2,0	0,735-5,321	0,177
HOMA-IR = 3	2,5	0,955-6,331	0,062

OR - Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

*p (Teste do Hosmer e Lemeshow) = 0,694

Tabela 12 - Análise multivariada dos fatores clínicos e laboratoriais associados à esteato-hepatite não-alcoólica 1 (EHNA 1)*, nos pacientes não diabéticos (HOMA-IR = 4)

Variável	OR ajustada	IC 95%	P
Idade = 30 anos	3,4	1,449-7,883	0,005
Sexo	1,8	0,663-4,737	0,254
HOMA-IR = 4	1,8	0,764-4,375	0,175

OR - Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

*p (Teste do Hosmer e Lemeshow) = 0,759

5.3.2 Fatores associados à EHNA 2

Ao serem analisados os 60 pacientes com diagnóstico de esteato-hepatite com critérios mais restritos (EHNA 2) eles apresentavam idade média de 39,15 anos (dp = 10,44), quando comparados com aqueles sem a doença, cuja idade média era de 33,81 anos (dp = 10,34), com $p = 0,003$. Já o IMC dos dois grupos era semelhante ($44,38 \text{ kg/m}^2$ x $44,28 \text{ kg/m}^2$ $p = 0,916$). Na análise univariada, as seguintes variáveis foram associadas à desordem: idade acima de 30 anos ($p < 0,001$); a SM ($p = 0,003$) e os seus componentes, HAS ($p = 0,001$), alteração glicêmica ($p < 0,001$) e hipertrigliceridemia ($p = 0,030$). As percentagens de pacientes com gama-GT elevada foram semelhantes ($p = 0,254$) nos dois grupos, como visto na Tabela 13.

Tabela 13 - Número e percentagem das características clínicas e laboratoriais da população de obesos, conforme o diagnóstico histológico de esteato-hepatite não-alcoólica 2 (EHNA 2)

VARIÁVEL	N-EHNA 2 n/N* (%)	EHNA 2 n/N (%)	p
Demográficas			
Masculino	22/86 (25,6)	17/60 (28,3)	0,712
Feminino	64/86 (74,4)	43/60 (71,7)	
Idade = 30 anos	47/86 (54,7)	51/60 (85,0)	<0,001
IMC = 42 (kg/m ²)	49/86 (57,0)	37/60 (61,7)	0,571
Bioquímicas			
ALT elevada	26/81 (32,1)	26/59 (44,1)	0,148
AST elevada	12/81 (14,8)	15/59 (25,4)	0,116
AST/ALT ≥ 1	30/81 (37,0)	29/59 (37,2)	0,976
< 1	51/81 (63,0)	37/59 (62,7)	
?-GT elevada	31/76 (40,8)	27/53 (50,9)	0,254
F. Alcalina elevada	9/81 (11,1)	7/58 (12,1)	0,861
Doenças associadas			
HAS	38/86 (44,2)	43/60 (71,7)	0,001
Hipertrigliceridemia	26/85 (30,6)	29/60 (48,3)	0,030
HDL-Colesterol baixo	47/85 (55,3)	38/60 (63,3)	0,333
DM Tipo 2	8/86 (9,3)	20/60 (33,3)	<0,001
Alteração glicêmica	10/86 (11,6)	26/60 (43,3)	<0,001
SM**	40/85 (47,1)	43/60 (71,7)	0,003
TOTAL	86	60	

* n = número de casos e N = tamanho da amostra.

** A síndrome metabólica foi avaliada em 145 pacientes, incluindo os diabéticos.

Contudo, no modelo de regressão logística ajustado para sexo, apenas a idade acima de 30 anos (OR 3,2 p = 0,014), as alterações glicêmicas (OR 3,7 p = 0,005), a HAS (OR 2,3 p = 0,042) e a hipertrigliceridemia (OR 2,4 p = 0,030) foram independentemente associadas à esteato-hepatite (EHNA 2) (Tabela 14).

Tabela 14 - Análise multivariada dos fatores clínicos associados à esteato-hepatite não-alcoólica 2 (EHNA 2)*

Variável	OR ajustada	IC 95%	p
Alteração glicêmica	3,7	1,503-9,339	0,005
Idade = 30 anos	3,2	1,259-8,030	0,014
HAS	2,3	1,029-5,105	0,042
Hipertrigliceridemia	2,4	1,088-5,384	0,030
Sexo	0,9	0,354-2,269	0,817

OR - Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

*p (Teste do Hosmer e Lemeshow) = 0,468

Ao fazer a análise multivariada dos fatores clínicos associados à EHNA 2, utilizando um modelo de regressão logística ajustado para sexo, idade acima de 30 anos, verifica-se que a SM de *per se*, foi um preditor independentemente associado à ocorrência da EHNA 2 (OR 2,7 p = 0,009), (Tabela 15).

Tabela 15 - Análise multivariada dos fatores associados à esteato-hepatite não-alcoólica 2 (EHNA 2)*

Variável	OR ajustada	IC 95%	p
Idade = 30 anos	4,8	2,005-11,521	<0,001
Sexo	1,5	0,670-3,564	0,308
SM	2,7	1,277-5,605	0,009

OR - Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

*p (Teste do Hosmer e Lemeshow) = 0,963

As análises do HOMA-IR = 3 e HOMA-IR = 4 nos pacientes não-diabéticos não mostraram serem estes fatores associados à EHNA 2, independente do sexo e da idade (Tabelas 16 e 17).

Tabela 16 - Análise multivariada dos fatores clínicos e laboratoriais associados à esteato-hepatite não-alcoólica 2 (EHNA 2)* (HOMA-IR = 3)

Variável	OR ajustada	IC 95%	p
Idade = 30 anos	5,4	1,994-14,887	0,001
Sexo	1,9	0,663-5,429	0,232
HOMA-IR = 3	2,1	0,743-5,960	0,161

OR - Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

*p (Teste do Hosmer e Lemeshow) = 0,871

Tabela 17 - Análise multivariada dos fatores clínicos e laboratoriais associados à esteato-hepatite não-alcoólica 2 (EHNA 2)* (HOMA-IR = 4)

Variável	OR ajustada	IC 95%	p
Idade = 30 anos	5,6	2,020-15,371	0,001
Sexo	1,7	0,584-4,863	0,200
HOMA-IR = 4	2,4	0,907-6,300	0,078

OR - Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

*p (Teste do Hosmer e Lemeshow) = 0,645

5.3.3 Fatores associados à EHNA 3

Quando realizado o diagnóstico da esteato-hepatite de forma ainda mais restrita (EHNA 3), apenas considerando os pacientes com fibrose, dos 37 em que se observou esteato-hepatite, a idade média era de 39,19 anos (dp = 10,39) quando comparados com os 109 sem a doença, cuja idade média era de 34,93 anos (dp = 10,60) $p = 0,035$. O IMC do grupo com EHNA 3 foi de $45,58 \text{ kg/m}^2$ (dp = 5,93), enquanto naqueles sem a desordem foi de $43,92 \text{ kg/m}^2$ (dp = 5,59), com $p = 0,127$. À análise univariada, verificou-se que as seguintes variáveis foram associadas à esteato-hepatite: idade acima de 30 anos ($p = 0,001$), a HAS ($p = 0,004$), o IMC $\geq 42 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,044$), a

alteração glicêmica ($p < 0,001$) e a Síndrome Metabólica propriamente dita ($p = 0,009$). Dentre as enzimas hepáticas, estiveram associadas à EHNA 3 a AST elevada ($p < 0,001$) e a Gama-GT elevada ($p = 0,021$) (Tabela 18).

Tabela 18 - Número e percentagem das características clínico-laboratoriais da população de obesos, conforme o diagnóstico histológico de esteato-hepatite não alcoólica 3 (EHNA 3)

Variável	N-EHNA 3 n/N* (%)	EHNA 3 n/N (%)	p
Demográficas			
Masculino	28 (25,7)	11 (29,7)	0,631
Feminino	81 (74,3)	26 (70,3)	
Idade = 30 anos	65 (59,6)	33 (89,2)	0,001
IMC = 42 (kg/m ²)	59 (54,1)	27 (73,0)	0,044
Bioquímicas			
ALT elevada	34/103 (33,0)	18 (48,6)	0,091
AST elevada	12/103 (11,7)	15 (40,5)	<0,001
AST/ALT = 1	38/103 (36,9)	14 (37,8)	0,919
< 1	65/103 (63,1)	23 (62,2)	
?-GT elevada	39/99 (39,4)	19/30 (63,3)	0,021
F.alcalina elevada	12/103 (11,7)	4/36 (11,1)	0,930
Doenças associadas			
HAS	53 (48,6)	28 (75,7)	0,004
Hipertrigliceridemia	37/108 (34,3)	18 (48,6)	0,120
HDL-Colesterol baixo	64/108 (59,3)	21 (56,8)	0,790
DM tipo 2	13 (11,9)	15 (40,5)	<0,001
Alteração glicêmica	16 (14,7)	20 (54,1)	<0,001
SM**	55/108 (50,9)	28 (75,7)	0,009
Total	109	37	

* n = número de casos e N = tamanho da amostra.

** A síndrome metabólica foi avaliada em 145 pacientes, incluindo os diabéticos.

No modelo de regressão logística de análise múltipla, ajustado para sexo e para a HAS, as variáveis independentemente associadas à presença de esteato-hepatite com fibrose (EHNA 3) foram: a alteração glicêmica (OR = 8,4; IC 95% 2,839 - 24,561; $p < 0,001$), a idade acima de 30 anos (OR = 5,5; IC 95% 1,300 - 23,654; $p = 0,021$), a AST elevada (OR = 7,6; IC 95% 2,419 - 24,163; $p = 0,001$) e o IMC = 42 kg/m² (OR = 3,4; IC 95% 1,159 - 9,783 $p = 0,026$) (Tabela 19).

Tabela 19 - Análise multivariada dos fatores clínico-laboratoriais associados à esteato-hepatite não-alcoólica 3 (EHNA 3)*

Variável	OR ajustada	IC 95%	p
Alteração glicêmica	8,4	2,839-24,561	<0,001
Idade = 30 anos	5,5	1,300-23,654	0,021
HAS	1,5	0,533-4,210	0,444
Sexo	0,9	0,300-2,857	0,894
IMC = 42 kg/m²	3,4	1,159-9,783	0,026
AST elevada	7,6	2,419-24,163	0,001

OR - Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

*p (Teste do Hosmer e Lemeshow) = 0,767

Na análise multivariada, a SM de per se, foi considerada associada à EHNA 3 (OR 2,8 $p = 0,021$), independente do sexo e idade (Tabela 20).

Tabela 20 - Análise multivariada dos fatores associados à esteato-hepatite não-alcoólica 3 (EHNA 3)*

Variável	OR ajustada	IC 95%	p
Idade = 30 anos	5,7	1,819-18,144	0,003
Sexo	1,6	0,664-4,129	0,279
SM	2,8	1,163-6,616	0,021

OR - Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

*p (Teste do Hosmer e Lemeshow) = 0,926

Na análise multivariada, os índices de resistência insulínica HOMA-IR = 3 e HOMA-IR = 4, no subgrupo de pacientes não-diabéticos, não foram considerados associados à EHNA 3 (OR 3,0 $p = 0,180$ e OR 0,5 $p = 0,524$, respectivamente) (Tabelas 21 e 22).

Tabela 21 - Análise multivariada dos fatores associados à esteato-hepatite não-alcoólica 3 (EHNA 3)* (HOMA-IR =3)

Variável	OR ajustada	IC 95%	p
Idade = 30 anos	10,3	2,055-51,272	0,005
Sexo	0,1	0,736-9,268	0,138
HOMA-IR =3	3,0	0,598-15,404	0,180

OR - Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

*p (Teste do Hosmer e Lemeshow) = 0,888

Tabela 22 - Análise multivariada dos fatores associados à esteato-hepatite não-alcoólica 3 (EHNA 3)* (HOMA-IR =4)

Variável	OR ajustada	IC 95%	p
Idade $\pm$ 30 anos	10,1	2,018-50,624	0,005
Sexo	2,5	0,711-9,046	0,152
HOMA-IR = 4	1,5	0,418-5,548	0,524

OR - Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

*p (Teste do Hosmer e Lemeshow) = 0,200

5.4 Prevalência síndrome metabólica e sua influência sobre a histologia hepática

Nos grandes obesos encaminhados à cirurgia bariátrica e submetidos à biópsia hepática, a síndrome metabólica foi diagnosticada em 83 (57,2%), dos 145 pacientes em que foi avaliada. No subgrupo de pacientes não-diabéticos a prevalência da SM foi de 56 (47,9%). Dentre aqueles submetidos à biópsia hepática que apresentavam o diagnóstico mais amplo de EHNA, a prevalência da SM subiu para 54 pacientes (66,7%) dos 81 em que foi avaliada, para 43 (71,7%) quando a esteato-hepatite foi diagnosticada por critérios mais estritos e para 28 (75,7%) naqueles cujo diagnóstico foi realizado mediante a presença de fibrose.

A análise histológica dos 110 pacientes com DHGNA evidenciou que quando comparados os 67 pacientes (60,9%) com SM *versus* aqueles 43 (39,1%) sem a SM, o grau de esteatose macrovesicular foi significativamente diferente nos dois grupos ($p = 0,001$), evidenciando a influência da Síndrome Metabólica na gravidade da esteatose macrovesicular. Já a SM não esteve associada à esteatose microvesicular ($p = 0,523$), à inflamação lobular ($p = 0,297$), à balonização hepatocelular ($p = 0,257$), ao infiltrado inflamatório portal ($p = 0,611$) e aos HM ($p = 1,000$). A vacuolização nuclear ($p = 0,001$) foi detectada em maior percentagem nos pacientes com SM 40 (59,7%) em comparação com os sem a SM 12 (27,9%). A presença de fibrose ($p = 0,024$) esteve relacionada à SM ($p = 0,024$), como demonstrado na Tabela 23.

Tabela 23 - Graduação histológica das biópsias hepáticas na população de 110 pacientes com DHGNA, segundo a presença da síndrome metabólica

Variável	Sem SM N (%)	Com SM N (%)	p
Esteatose macrovesicular			0,001
Ausente a Grau 1	21 (48,8)	13 (19,4)	
Graus 2 e 3	19 (44,2)	36 (53,7)	
Grau 4	3 (7,0)	18 (26,9)	
Esteatose microvesicular	3 (7,0)	8 (11,9)	0,523
Balonização			0,257
Ausente	15 (34,9)	15 (22,4)	
Leve	14 (32,6)	21 (31,3)	
Moderada à acentuada	14 (32,6)	31 (46,3)	
Inf. lobular	40 (93,0)	66 (98,5)	0,297
Inf. portal	35 (81,4)	57 (85,1)	0,611
Hialino de Mallory	1 (0,9)	3 (4,5)	1,000
Met. ductular	12 (27,9)	23 (34,3)	0,480
Vac. nuclear	12 (27,9)	40 (59,7)	0,001
Sob. ferro	7 (16,3)	16 (23,9)	0,339
Presença de fibrose	9 (20,9)	28 (41,8)	0,024
Perissinusoidal	9 (20,9)	25 (37,3)	0,070
Perivenular	3 (7,0)	16 (23,9)	0,022
Septal	0 (0,0)	7 (10,4)	0,041
Portal	2 (4,7)	5 (7,5)	0,703
TOTAL	43 (100)	67 (100)	

6 DISCUSSÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica vem sendo cada vez mais identificada em todo o mundo (Bellentani *et al.*, 2004). Esta é uma condição espectral e suas formas mais avançadas, como a esteato-hepatite, têm potencial de progredir para cirrose e doença hepática terminal (Brunt, 2004). O hepatocarcinoma também tem sido descrito como uma possível complicação dos casos de cirrose hepática decorrente da EHNA (Bugianesi *et al.*, 2002).

A escolha desta casuística, de grandes obesos, para realizar este estudo reside no fato de que as desordens gordurosas hepáticas são altamente prevalentes nesta faixa da população (Bellentani *et al.*, 2004). No entanto, a avaliação da influência do IMC no desenvolvimento da EHNA neste estudo foi limitada, pois a pesquisa se ateve aos pacientes com $IMC = 35 \text{ Kg/m}^2$. Esta influência poderia ser avaliada em uma população com uma variação mais ampla do IMC (Marchesini *et al.*, 2003).

Ainda com relação à seleção dos pacientes, a exclusão daqueles em uso de medicações hepatotóxicas tornou-se necessária. Estes indivíduos, obesos graves, freqüentemente apresentam doenças associadas e, por vezes, estão em tratamento. Foram, portanto, excluídos do estudo pacientes em uso de medicações que, classicamente, estão relacionadas à EHNA (Farrell e Liddle, 2002).

Outra dificuldade observada foi a investigação sobre o uso de álcool. Realizada mediante entrevistas com o próprio paciente, pode-se incorrer em uma quantificação inexata, pois o paciente tende a subestimar o seu uso. A confirmação desta informação com o acompanhante do paciente, geralmente um familiar, foi uma forma de tentar diminuir este viés.

Ainda com relação à ingesta de álcool, a escolha do limite de 20g/dia para mulheres e 30g/dia para os homens apóia-se em alguns estudos publicados mais recentemente (Loguercio *et al.*, 2001; Sanyal, 2002a; Mofrad *et al.*, 2003). Na literatura não se encontra um consenso quanto à quantidade de álcool, que poderia influenciar na histologia hepática, e esta tem variado desde 20g/dia a 40g/semana (Ludwig *et al.*, 1980; Powell *et al.*, 1990; Angulo *et al.*, 1999; Loguercio *et al.*, 2001). O significado do padrão de ingesta regular ou esporádica nos pacientes obesos, assim como o consumo de baixos níveis de álcool, sobre a histologia dos pacientes com DHGNA ainda são incertos (Becker *et al.*, 1996; Naveau *et al.*, 1997; Dixon *et al.*, 2001).

Um viés frequentemente observado nos estudos com DHGNA e EHNA é a seleção de pacientes biopsiados, conforme a alteração das enzimas hepáticas (Bacon *et al.*, 1994; Marceau *et al.*, 1999; Marchesini *et al.*, 2003). A fim de evitar este problema, nesta pesquisa a medida sérica dos níveis de transaminases não foi utilizada para indicar ou não a realização da biópsia hepática. A avaliação das transaminases parece ser um método pouco sensível (Mofrad *et al.*, 2003) e cujos limites de anormalidade não estão ainda bem definidos para essa população de grandes obesos (Garcia-Monzon *et al.*, 2000). Apesar destas observações, as elevações séricas das

transaminases são rotineiramente usadas como rastreamento para detectar pacientes com DHGNA/EHNA (Clark *et al.*, 2003; Ruhl e Everhart, 2003).

Em relação às condições clínicas associadas à DHGNA e a EHNA, a síndrome metabólica tem sido comumente correlacionada a estas alterações hepáticas (Cortez-Pinto *et al.*, 1999), em especial na população obesa (Marchesini *et al.*, 2003).

Destarte, foram utilizados os critérios do ATP III para identificar os pacientes com SM, que são comparáveis aos de outras definições, porém, mais fácil de realizar na prática clínica (Ford e Giles, 2003).

Embora ainda seja discutível, segundo alguns autores, o DM Tipo 2 parece estar implícito na definição vigente de SM, tanto pelo ATP III quanto pela Organização Mundial da Saúde (Ford e Giles, 2003). Sendo assim 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 sob maior risco de morbimortalidade de doença cardiovascular e DM Tipo 2 (Isomaa *et al.*, 2001). Atualmente, esta síndrome vem sendo repetidamente vinculada à EHNA (Cortez-Pinto *et al.*, 1999; Pagano *et al.*, 2002; Marchesini *et al.*, 2003; Angélico *et al.*, 2003).

A presença de resistência insulínica também foi avaliada nos pacientes não-diabéticos, pelo cálculo do HOMA-IR. Este índice é comparável à técnica do CLAMP euglicêmico de glicose tanto em pacientes diabéticos, quanto em não-diabéticos (Bonora *et al.*, 2000). A escolha deste

método deveu-se à sua praticidade na rotina clínica. Todavia, o nível do HOMA-IR adequado para diagnosticar um estado de RI é variável (Marchesini *et al.*, 2003; Chitturi *et al.*, 2002; Schwimmer *et al.*, 2003).

Marchesini *et al.* (2003), definiram o HOMA-IR = 3 como índice de RI, mas a população por ele avaliada consistia de indivíduos não-diabéticos com IMC variando de 25 kg/m² à maior de 35 kg/m². Outros autores apresentam níveis menores, de acordo com a população estudada (Chitturi *et al.*, 2002; Schwimmer *et al.*, 2003). É descrito que o HOMA-IR varia com o aumento do IMC (Kim *et al.*, 2004). Portanto, definimos por meio da curva ROC o HOMA-IR = 4 como índice de RI nesta população de grandes obesos não diabéticos. Usamos, pois, dois níveis de corte para definir a RI nesta população: o HOMA-IR = 3 e HOMA-IR = 4.

Vários autores têm tentado determinar os fatores associados à EHNA e à RI (Angulo *et al.*, 1999; Ratziu *et al.*, 2000; Dixon *et al.*, 2001; Marchesini *et al.*, 2003). Nesta série, utilizou-se metodologia estatística, que incluiu análise multivariada das variáveis clínicas e laboratoriais, permitindo definir estes fatores, inclusive no subgrupo de não-diabéticos. Este é um ponto fundamental para a prevenção e eventual controle da doença.

A utilização de uma avaliação histológica própria baseou-se na necessidade de individualizar os critérios que compõem o diagnóstico da EHNA, tornando possível escalonar o diagnóstico histológico desta desordem. Recentemente, confirmando a necessidade deste escalonamento diagnóstico, Kleiner *et al.* (2005) publicaram uma classificação de DHGNA que visa o estabelecimento de diagnóstico mais precoce de EHNA (possível

EHNA, EHNA e não-EHNA), através da criação de um escore de atividade da doença hepática gordurosa não-alcoólica. Este tem sido um tema muito debatido na literatura e ainda sem um consenso (Brunt, 2004).

6.1 Prevalência da Doença Hepática Gordurosa e Esteato-Hepatite Não-Alcoólica nos Pacientes Obesos com o IMC = a 35 kg/m²

O primeiro objetivo deste estudo foi estimar a prevalência da DHGNA e da EHNA nos pacientes com obesidade grave. Ao usar a avaliação histológica, constatou-se que 76% dos obesos com IMC = a 35 kg/m² apresentavam DHGNA. Já a prevalência de esteato-hepatite variou conforme a definição histológica utilizada. Na definição mais abrangente, encontrou-se a esteato-hepatite em 55,5% dos obesos. Em se considerando critérios mais rigorosos, com injúria hepática mais pronunciada, a prevalência da esteato-hepatite foi de 41,1%. De maneira ainda mais restrita, ou seja, considerando apenas aqueles com fibrose, a prevalência caiu para 25,3%.

Estes achados encontram correspondência em vários outros estudos publicados (Bacon *et al.*, 1994; Cortez-Pinto *et al.*, 1996; Marceau *et al.*, 1999; Dixon *et al.*, 2001). Porém, a diversidade de critérios de seleção dos pacientes explica, em parte, a variabilidade dos resultados. A tentativa de estabelecer a prevalência da esteatose na população tem sido controversa, podendo variar de 1% a 51% (Falck-Ytter *et al.*, 2001; Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003), sendo a maioria dos dados disponíveis provenientes de estudos retrospectivos, com grupos populacionais selecionados e metodologia diversa, formando um verdadeiro quebra-cabeça (Sanyal, 2002a).

O estudo Dionysos (Bellentani *et al.*, 2000), realizado em duas cidades italianas, encontrou, através de rastreamento com ultra-sonografia, uma prevalência de 24,5% de esteatose em indivíduos com peso normal e sem ingestão de álcool. Mas, ao analisar o grupo de indivíduos obesos, a prevalência de esteatose subiu para 91%. Anteriormente, Araujo *et al.* (1998) já haviam demonstrado, no Brasil, uma prevalência de 33,5% de esteatose ao exame ultra-sonográfico realizado em 217 mulheres obesas. Em um grande estudo americano, com uma população selecionada do “Dallas Heart Study”, em que a ressonância magnética foi o método de diagnóstico utilizado, o achado de esteatose hepática foi maior entre os indivíduos de raça hispânica (45%) do que entre os brancos (33%) e negros (24%). A mais alta prevalência de esteatose encontrada nos hispânicos se correlacionou positivamente com a obesidade e a resistência insulínica (Browning *et al.*, 2004).

Nos estudos com avaliação histológica, a variabilidade de resultados persiste (Brunt, 2004). Contudo, nestes permite-se fazer a distinção entre EHNA e esteatose, o que não é possível com outros métodos diagnósticos, como visto no Quadro 6.

É possível que a prevalência de DHGNA e EHNA não reflita o universo dos grandes obesos. Existe a possibilidade de que casos mais graves tenham sido encaminhados à cirurgia bariátrica ou mesmo, por se considerarem mais doentes, estes pacientes tenham aceitado se submeter à biópsia hepática. Em uma série de autópsias analisadas por Wanless e Lentz em 1990, evidenciou-se uma prevalência de 18,5% de esteato-

hepatite nos indivíduos muito obesos (com mais de 40% acima do peso ideal). Todavia, este estudo era retrospectivo e variáveis de confusão, como a quantidade de álcool ingerida pelos pacientes ou mesmo as condições relacionadas ao óbito, podem ter influenciado este resultado.

Posteriormente, Dixon *et al.* (2001), ao analisarem pacientes encaminhados à cirurgia bariátrica, encontraram 96% de DHGNA e 25% de EHNA. Neste caso, os critérios histológicos diagnósticos de EHNA foram semelhantes aos aqui utilizados para o diagnóstico mais restritivo de EHNA, em que foram considerados apenas aqueles com esteatose associada à fibrose perissinusoidal/pericelular ou perivenular.

Outros autores, ao estudarem pacientes obesos mórbidos, utilizando-se de critérios de seleção semelhantes aos usados nesse estudo e parâmetros de diagnóstico histológicos mais amplos, detectaram uma prevalência de EHNA variando de 33% a 36,4% (Beymer *et al.*, 2003; Abrams *et al.*, 2004).

Quadro 6 - Prevalência histológica de doença hepática gordurosa não alcoólica e esteato-hepatite não-alcoólica em vários estudos

Autor	Nº	População	DHGNA %	EHNA %
Wanless e Lentz, 1990	351	Autópsia	70%* 35%**	18,5%* 2,7%**
Marceau <i>et al.</i>, 1999	551	Obesos mórbidos	86%	...
Garcia-Monzon <i>et al.</i>, 2000	46	Obesos mórbidos	91,5%	69%
Dixon <i>et al.</i>, 2001	105	Obesos mórbidos	96%	25%
Beymer <i>et al.</i>, 2003	48	Obesos mórbidos	85%	33%
Abrams <i>et al.</i>, 2004	195	Obesos mórbidos	66,7%	36,4%
Presente Estudo, 2005	146	Obesos IMC.= 35 kg/m ²	76%	55,5% ? 41,1% ? 25,3% ?

* Pacientes obesos submetidos à autópsia. ** Pacientes magros submetidos à autópsia. ? Diagnóstico de EHNA baseado na presença de critérios histológicos amplos, incluindo balonização hepatocelular leve. ? EHNA com critérios restritos (ao menos balonização moderada). ? EHNA com diagnóstico ultra-restrito (apenas com presença de fibrose).

Nota-se na literatura, à medida que o tempo passa, uma mudança gradual na prevalência da EHNA (Quadro 6). Este fato parece corresponder ao crescente acúmulo de conhecimento a cerca da fisiopatologia, bem como dos aspectos histológicos envolvidos no diagnóstico desta doença.

Os resultados encontrados nesta seleta população de obesos no Brasil, parecem não diferir dos demais, realizados tanto na América do Norte como na Europa, mas apontam para uma importante e emergente doença até então oculta nestes indivíduos.

6.2 Histologia dos Pacientes com o IMC = a 35 kg/m²

Apesar do padrão-ouro para o diagnóstico de DHGNA ser a biópsia hepática, existe ainda na literatura uma falta de uniformidade nos critérios histológicos utilizados para se diagnosticar esta doença e, especialmente, a sua forma mais grave: a esteato-hepatite (Brunt, 2001). O estudo aqui realizado avalia, de forma semiquantitativa, todos os componentes do diagnóstico histológico da DHGNA e suas variações, como a esteato-hepatite e a cirrose. As definições atualmente mais aceitas (Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003) descrevem na esteato-hepatite, além da presença de esteatose macrovesicular, outros elementos freqüentes, como: balonização de hepatócitos, fibrose pericelular e infiltrado inflamatório lobular.

As variáveis histológicas mais frequentemente encontradas nos grandes obesos foram a esteatose macrovesicular (75,3%), o infiltrado inflamatório lobular (88,4%), o infiltrado portal (82,2%) e a balonização hepatocelular (62,3%). Já a presença de fibrose do tipo perissinusoidal foi menos freqüente (23,3%) e o HM ocorreu em 2,7% dos pacientes. Estes achados são confirmados por outras publicação da literatura (Bacon *et al.*, 1994; Marceau *et al.*, 1999; Dixon *et al.*, 2001).

Dentre os 111 pacientes aqui diagnosticados com DHGNA, as variáveis histológicas coincidem com as utilizadas pela maioria dos autores para o diagnóstico desta desordem. Contudo, o diagnóstico de EHNA é mais controverso e tem evoluído ao longo das duas últimas décadas. Este fato tem alterado, sobremaneira, a proporção entre DHGNA e EHNA habitualmente descrita em séries randomizadas como sendo de 1:10

(Hilden *et al.*, 1977; Ground, 1982). Nesta série, a relação foi de 1:1,4, quando usados critérios amplos para estabelecer a presença de esteato-hepatite e de 1:3 para o critério mais rígido, ou seja, necessariamente com fibrose. Sendo assim, o aumento crescente desta condição, pode ser explicado parcialmente pela evolução dos critérios empregados para este fim (Quadro 7), assim como a alta prevalência da EHNA no subgrupo dos pacientes estudados: os grandes obesos.

Quadro 7 - Prevalência das características histológicas da esteato-hepatite não-alcoólica

Autor	N	Esteatose (%)	Inflamação lobular (%)	Balonização (%)	Fibrose peric./periven. (%)	Hialino de Mallory (%)	Ferro (%)	Vac. nuclear (%)
Ludwig et al., 1980	20	100	85	+	70	70	15	n/a
Diehl et al., 1988	39	100	97	+	+	90	n/a	n/a
Lee, 1989	49	100	100	+	+	49	n/a	35
Powell et al, 1990	42	100	100	n/a	n/a	10	n/a	n/a
Bacon et al., 1994	33	100	100	+	n/a	70	55	97
Cortez-Pinto et al., 1996	32	100	91	100	81	63	n/a	75
Brunt et al., 1999	51	100	100	100	80	41	18	86
Presente estudo 2005*	81	100	100	96,3	45,7	4,9	17,3	53,1

* Esteato-hepatite não-alcoólica diagnosticada segundo critérios histológicos amplos

Ao ser analisada, separadamente, cada variável que contribui para o diagnóstico da DHGNA e da esteato-hepatite, pode-se estabelecer a gravidade de sua apresentação e tentar inferir a sua evolução.

A esteatose macrovesicular, condição predominante para o diagnóstico da DHGNA, segundo a maioria dos autores, esteve presente em 110 (75,3%) dos 146 grandes obesos biopsiados, enquanto a esteatose microvesicular ocorreu em 11 (7,5%).

Os indivíduos gravemente obesos têm comprovadamente maior prevalência de esteatose hepática, assim como graus variáveis de inflamação e fibrose (Adler e Schaffner, 1979; Nasrallah *et al.*, 1981). Em uma extensa revisão de 1515 pacientes morbidamente obesos (Anderson *et al.*, 1984), notou-se que 80% apresentavam esteatose e 30% tinham inflamação portal e fibrose, enquanto a cirrose foi encontrada em 3%.

A esteatose macrovesicular, esteve presente na nossa amostra em 110 (99,1%) de 111 pacientes com DHGNA, já que um deles apresentava isoladamente esteatose microvesicular. A localização em Zonas 3 e 2 é característica; entretanto, quando em quantidades mais acentuadas, tende a ter uma distribuição difusa. A esteatose pura, como ocorreu em 30 (27%), dos pacientes com DHGNA, geralmente, não é considerada relevante para a evolução patológica da doença (Neuschwander-Tetri e Caldwell, 2003). Neste grupo de pacientes com DHGNA, a intensidade da esteatose foi variável, sendo que apenas 30,6% apresentavam esteatose leve e os demais tinham graus mais intensos.

Na presente amostra a inflamação lobular foi vista quase universalmente na DHGNA (95,5%).

Ao avaliarmos os resultados dos 81 pacientes com diagnóstico mais amplo de EHNA, percebe-se que a esteatose macrovesicular é o parâmetro mais comumente encontrado, enquanto a esteatose microvesicular é mais rara. No entanto, o achado de esteatose microvesicular na EHNA não é considerado incomum (Brunt, 2001). Quando comparados aos de séries de pacientes com doença hepática gordurosa alcoólica (Cortez-Pinto *et al.*, 1996; Diehl *et al.*, 1988), a inflamação da EHNA é menos pronunciada do que na EHA. Embora, deva ser considerada a possibilidade de viés de seleção dos pacientes, que se encontravam em diferentes fases da doença hepática alcoólica.

Conforme já evidenciado por diversos autores (Nasrallah *et al.*, 1981; Diehl *et al.*, 1988; Brunt *et al.*, 1999), os achados necroinflamatórios na EHNA foram leves, envolvendo, principalmente, as zonas acinar 2 e 3. A inflamação lobular esteve presente em 100% dos casos de EHNA, sendo a maioria dos casos com tipo celular misto e/ou mononuclear. O infiltrado inflamatório lobular considerado característico da EHNA é misto (Brunt, 2004). Nas descrições iniciais, os leucócitos polimorfonucleares, quando avaliados eram encontrados em até 100% dos casos de EHNA (Brunt, 2001). A avaliação do infiltrado inflamatório auxilia na distinção de outras formas agudas e crônicas de injúria hepática (Brunt *et al.*, 2003).

A inflamação portal, ainda que não seja considerada uma condição essencial para o diagnóstico de EHNA, foi freqüente nesta população de

pacientes estudados (80,2%). O infiltrado portal, quando presente nos adultos com EHNA, é discreto e composto, sobretudo por células mononucleares (Andersen *et al.*, 1991), como visto em nossa amostra (70% do tipo mononuclear).

Graus mais leves de inflamação portal, às vezes associado com hepatite de interface, são comumente vistos na EHNA e podem lembrar o aspecto presente em várias outras formas de hepatite crônica (Brunt, 2001). Quando ocorre predominância deste tipo de inflamação (Zona 1), em detrimento do componente lobular, a associação com outras doenças deve ser aventada (Brunt *et al.*, 2003).

A apresentação nas crianças pode ser diferente da dos adultos; em 14 biópsias de crianças obesas analisadas por Baldrige *et al.* (1995), foi encontrada uma predominância de inflamação portal do tipo misto em contraposição ao infiltrado inflamatório lobular. Isto, provavelmente, reflete uma característica da EHNA presente neste seguimento da população e que pode progredir com fibrose periportal, hoje denominado EHNA Tipo 2 (Schwimmer *et al.* 2005). Na presente série estas características não foram notadas, pois ela se ateve aos pacientes adultos.

Como a esteatose e a inflamação envolvendo a zona acinar, outras alterações necroinflamatórias são tidas como essenciais para o diagnóstico da EHNA. Dentre elas, possivelmente a balonização de hepatócitos, decorrente do edema intracelular, seja uma característica maior da esteato-hepatite e está tipicamente associada à formação de HM (Brunt, 2001).

Nos pacientes com DHGNA, a balonização hepatocelular foi a principal injúria responsável pela diferenciação entre esteatose pura e esteato-hepatite. Ela foi encontrada em 73% dos 111 pacientes analisados. Dentre os 81 pacientes, diagnosticados de forma mais ampla como tendo EHNA, a balonização ocorreu em 97,3%. A presença de balonização parece ser indício de agressão hepatocelular atual, levando a alteração da permeabilidade da membrana celular. Sua presença é considerada um indício de progressão para fibrose (Freitas, 2005). Os graus de apresentação da balonização na EHNA variaram de leve a moderado. Matteoni *et al.* (1999), em um estudo de prognóstico de DHGNA, já havia demonstrado a importância da balonização na detecção da esteato-hepatite e no seu potencial de pior evolução.

Ao se analisar a importância da degeneração baloniforme dos hepatócitos no diagnóstico de EHNA, observa-se que em 54,3% dos 81 pacientes com esteato-hepatite, esta foi a característica responsável pelo diagnóstico, enquanto a fibrose esteve presente no restante (45,7%) dos pacientes com EHNA.

Nos pacientes gravemente obesos com DHGNA, apenas quatro (3,6%) apresentavam corpúsculos hialinos de Mallory. Os HM podem ser de difícil detecção nas colorações habituais, podendo, portanto, ter a sua prevalência subestimada. Muitas vezes, para a detecção dos HM, torna-se necessário o emprego de técnicas de imunoistoquímica, o que pode conferir uma maior prevalência destes achados na EHNA (Banner *et al.*, 2000).

O aparecimento dos corpúsculos hialinos de Mallory também pode variar, de acordo com o grupo de pacientes analisados. Na EHNA, sua

prevalência pode ir de 9,5% (Powell *et al.*, 1990) até 90% (Diehl *et al.*, 1988). Todavia, a maior intensidade de HM, em geral, está associada a formas mais graves de esteato-hepatite não-alcoólica ou à hepatite alcoólica propriamente dita (Hall, 1985; Brunt *et al.*, 1999; Matteoni *et al.*, 1999). Desta feita, a prevalência baixa de HM nesta amostra se explica pela menor gravidade dos casos de esteato-hepatite não-alcoólica encontrados.

A metaplasia ductular encontrada em cerca de um terço dos pacientes com DHGNA é, via de regra, um achado comum e pode produzir um quadro similar ao visto em vários tipos de doenças do trato biliar. Usualmente é leve, como presente em nossa amostra, mas tem sido descritas reações mais intensas em estágios mais tardios de esteato-hepatite (Ayata *et al.*, 2002). Quando são observadas reações ductulares mais proeminentes, associadas ao depósito de cobre periportal, outras causas de patologia do trato biliar devem ser procuradas (Hübscher, 2004).

A vacuolização glicogênica pode ser encontrada nos pacientes com DHGNA, mas não é essencial para o diagnóstico da esteato-hepatite. Nesta amostra, a vacuolização glicogênica foi freqüente nos portadores de DHGNA (46,8%); este achado é incomum na EHA (Hall, 1985; Cortez-Pinto *et al.*, 1996), embora seja uma lesão característica da doença hepática do diabético (Nagore e Scheur, 1988). Ao serem comparados os pacientes com SM, conforme o ATP III nota-se um significativo aumento da ocorrência desta lesão nos portadores desta síndrome (59,7%). Este resultado apóia a forte associação da vacuolização glicogênica com a obesidade e o DM Tipo 2 (Nagore e Scheur, 1988; Marceau *et al.*, 1999). Marceau *et al.* (1999)

notaram 43% de vacuolização glicogênica na amostra de pacientes gravemente obesos, enquanto Cortez-Pinto *et al.* (1996) a observaram em 75% dos pacientes com EHNA.

A siderose foi um achado histológico pouco freqüente na análise dos 81 pacientes com EHNA (17,3%); e quando da sua ocorrência, a intensidade de deposição foi leve, coincidindo com a literatura (Ludwig *et al.*, 1980; Brunt *et al.*, 1999). Atualmente, a maioria dos patologistas tem considerado este um achado não-usual para o diagnóstico de EHNA (Brunt, 2001). O metabolismo de ferro na esteatose e esteato-hepatite tem sido muito debatido e ainda carece de melhor definição (Bacon *et al.*, 1994; Younossi *et al.*, 1999; Deguti *et al.*, 2003).

Uma das principais características da esteato-hepatite é o padrão distinto da fibrose, o qual tem uma distribuição perissinusoidal e/ou pericelular. No estudo aqui realizado, a fibrose perivenular ou perissinusoidal foi predominante e de leve intensidade, mas quando presente confirmou o diagnóstico de EHNA. Este padrão de distribuição da fibrose contribui sobremaneira para distinguir a esteato-hepatite de outras doenças hepáticas necroinflamatórias (Brunt *et al.*, 2003).

Entre os pacientes obesos aqui avaliados, apenas um apresentou distorção da arquitetura lobular hepática (estadiamento três) condizente com uma doença mais avançada. Este resultado difere do que ocorreu em outras séries, onde a prevalência de fibrose mais avançada esteve em torno de 12% (Beymer *et al.*, 2003) e cirrose em 4% (Dixon *et al.*, 2001), o que pode ser explicado pela idade média destes pacientes (36 anos) ser menor que a dos demais estudos citados (de 42 a 47 anos).

A presença de fibrose sugere uma doença mais avançada e uma injúria hepática mais agressiva. Nos pacientes com DHGNA desta série, depreendeu-se que a presença da síndrome metabólica foi um fator associado à presença de fibrose, em especial da perivenular e septal, mas não da portal. Apesar disso, alguns autores têm proposto que a progressão da agressão hepatocelular na EHNA pode resultar em fibrose portal, formação de septos e, eventualmente, cirrose (Angulo *et al.*, 1999; Ratziu *et al.*, 2000; Brunt *et al.*, 2003). Em fase de cirrose já estabelecida, as características típicas da esteato-hepatite podem desaparecer, tornando o diagnóstico histológico difícil ou, mesmo, impossível (Powell *et al.*, 1990; Caldwell *et al.*, 1999). Muitas vezes é necessária uma correlação clínico-epidemiológica para a determinação deste diagnóstico (Caldwell e Crespo, 2004).

A graduação individualizada de cada parâmetro histológico permitiu compor o diagnóstico de EHNA de forma diferenciada, possibilitando, inclusive, estabelecer a gravidade de cada parâmetro. As classificações até então utilizadas (Brunt *et al.*, 1999) fazem a incorporação das alterações gordurosas, balonização e inflamação dentro de um mesmo grau, isto implicaria em uma progressão em paralelo destes três parâmetros, o que não é necessariamente verdadeiro. Ficou evidenciado nesta amostra que a esteatose Grau 3 e 4 estava não raramente associada a graus leves de balonização e inflamação. Além disso, a gradação em separado das características histológicas pode ser relevante para melhor definir a patogênese do progressivo dano hepático.

Em acordo com este pensamento, em uma classificação recente (Kleiner *et al.*, 2005), procura-se corrigir esta visão, criando um escore de

atividade para a doença hepática gordurosa não-alcoólica em que cada variável é pontuada, podendo, então, influir no diagnóstico da EHNA.

Em relação à fibrose, a distinção dos seus vários tipos, assim como a sua intensidade, possibilita diferenciar mais acuradamente o estadiamento e a progressão da esteato-hepatite e distingui-la de outras desordens patológicas que acometem cronicamente o fígado, promovidas por mecanismos patogênicos diversos dos presentes na EHNA (Brunt *et al.*, 2003).

A ausência de critérios universalmente aceitos para o diagnóstico histológico da esteato-hepatite, como demonstrado no Quadro 7 permite que, em alguns estudos, a esteato-hepatite seja definida simplesmente como esteatose associada à inflamação de qualquer tipo. No entanto, esta definição carece de especificidade e pode estar incluindo indivíduos com alterações reacionais inespecíficas no rol de pacientes com EHNA.

Na presente amostra, nota-se que o diagnóstico de esteato-hepatite foi aumentado em quase 40% dentre os pacientes com DHGNA, ao serem utilizados critérios mais flexíveis, como a balonização leve a moderada. Por outro lado, o uso de critérios muito rígidos, que exijam a presença de fibrose pericelular/perissinusoidal (Brunt *et al.*, 2003), apesar de ganhar em especificidade, deixa de detectar aqueles com injúria hepatocelular mais discretas. Neste caso, perdemos quase 54,3% dos diagnósticos de esteato-hepatite, os quais podem evoluir para formas mais graves, como demonstrado por Caldwell *et al.* (1999).

6.3 Prevalência da Síndrome Metabólica em Grandes Obesos

O estudo aqui apresentado permitiu identificar a ocorrência da SM, como descrito pelo ATP III, em mais da metade dos pacientes (57,2%) encaminhados ao tratamento cirúrgico de obesidade, que foram submetidos à biópsia hepática, o que corresponde ao dobro da ocorrência em indivíduos da população geral americana da mesma faixa etária (Ford *et al.*, 2004). No Brasil ainda não se dispunha desta informação. Em um estudo que incluiu os indivíduos de origem hispânica nos Estados Unidos, a prevalência de SM na população branca foi de 20% a 24% e de 30% nos México-americanos (Meigs, 2003).

Todavia, é reconhecido que a proporção de SM aumenta com a idade e o índice de massa corpórea, em um cenário dominado pela diminuição da atividade física e pela maior ingesta calórica. Estes achados colocam a obesidade como tendo um papel central na gênese da Resistência Insulínica (Kim *et al.*, 2004).

No presente estudo, a SM foi um achado freqüente nos pacientes com EHNA, qualquer que fosse sua definição histológica, com prevalências variando 66,7% a 75,7%. Com relação ao subgrupo de não-diabéticos, a SM passa a acometer 47,9% dos grandes obesos.

Recentemente, Marchesini *et al.* (2003) descreveram uma série de 304 pacientes não-diabéticos, com diagnóstico clínico de DHGNA, em que a SM estava presente em 36% da população analisada (magros, sobrepeso e obesos), mas chegou a atingir 67% do subgrupo de obesos. Após ajuste para idade e sexo, a hiperglicemia (= 110 mg/dl) foi o maior

preditor desta desordem, enquanto a resistência insulínica, estabelecida através do HOMA-IR = 3, também foi fator fortemente associado à SM nestes pacientes com DHGNA. Em nosso estudo, o HOMA-IR não foi significativamente diferente nos pacientes não diabéticos com ou sem a SM, este resultado provavelmente se deve à restrição da pesquisa ao grupo de obesos graves com IMC = 35 Kg/m². Sendo assim, é possível que o HOMA-IR nos grandes obesos ao ser considerado um indicador de RI, seja maior do que o demonstrado em trabalhos anteriores (Marchesini *et al.*, 2003; Chitturi *et al.*, 2002).

Vários autores têm sugerido que a DHGNA e a EHNA são manifestações hepáticas da Síndrome Metabólica (Marchesini *et al.*, 2001b; Ruhl e Everhart, 2003). Outros têm confirmado que a RI é a causa e não o resultado da doença hepática (Caldwell *et al.*, 2001; Neuschwander-Tetri *et al.*, 2003b; Angélico *et al.*, 2003).

Desta forma, parece clara a relação da reduzida sensibilidade à insulina com a EHNA, participando como fator etiopatogênico desta doença (Sanyal *et al.*, 2001; Pagano *et al.*, 2002). Chitturi *et al.* (2002) evidenciaram a associação da resistência insulínica com a EHNA independente da ocorrência da obesidade e da gravidade da fibrose.

Na presente série, verificou-se que a SM influenciou nos achados histológicos da DHGNA, mais especificamente no grau de esteatose macrovesicular, na vacuolização glicogênica e na presença de fibrose. A RI é considerada o principal determinante da SM e tem sido repetidamente descrita como o primeiro estímulo para o acúmulo de gordura no fígado e

conseqüente surgimento da DHGNA (Day e Saksena, 2002; Medina *et al.*, 2004). Os demais fatores envolvidos na progressão da esteatose para a esteato-hepatite ainda não estão completamente elucidados. Mas, condições genéticas, o estresse oxidativo e várias citocinas parecem participar deste processo (Browning e Horton, 2004).

6.4 Fatores Associados à Ocorrência da Doença Hepática Gordurosa e Esteato-Hepatite Não-Alcoólica entre os Pacientes com IMC = a 35 kg/m²

Seria de grande interesse clínico a habilidade de se identificarem grupos de pacientes com maior risco de desenvolver EHNA, incluindo suas formas mais agressivas, como a cirrose, em fases mais precoces de sua evolução.

Através de ajustamento múltiplo, foram identificados os fatores independentemente associados a uma chance maior de desenvolver esteato-hepatite, desde o seu diagnóstico mais amplo, com alterações mais leves, até um diagnóstico mais restrito, incluindo apenas formas com fibrose. As características consideradas associadas à EHNA qualquer que seja a forma de diagnosticá-la foram: a alteração glicêmica (hiperglicemia = 110 mg/dl e / ou DM Tipo 2) e a idade acima de 30 anos.

Contudo, quando se trata de uma forma mais ampla a esteato-hepatite, outro componente da SM torna-se associado, a hipertrigliceridemia. À medida que restringimos o diagnóstico, de forma a incluir aqueles que apresentam ao menos balonização moderada, a HAS se torna condição independentemente associada à EHNA (OR = 2,3 IC 95% 1,029 - 5,105).

Já para a ocorrência de fibrose, foi visto que dos componentes metabólicos acima citados, apenas a alteração glicêmica mantém-se fortemente associada à EHNA (OR = 8,8 IC 95% 2,909 - 26,846), assim como a AST elevada, a idade acima de 30 anos e o IMC acima de 42 kg/m².

No Quadro 8, observa-se um sumário de vários estudos em que se tentou determinar os fatores preditores da ocorrência de esteato-hepatite.

Na nossa amostra, a HAS foi considerada um associado à EHNA, quando o diagnóstico histológico foi mais restrito, exigindo a presença de balonização moderada e incluindo os pacientes com fibrose. Dixon *et al.* (2001), em uma série de pacientes obesos mórbidos mostraram estar a HAS (OR=5,2 IC 95% 2,0-13,5) claramente associada à EHNA com fibrose. Uma possível justificativa para este achado é via angiotensina II, que aumentaria a produção de citocinas profibrogênicas, contribuindo assim para a ativação de células estreladas (Chitturi e Farrell, 2001).

Ratzliff *et al.* (2000), ao avaliarem 93 pacientes com alteração de enzimas hepáticas e sobrepeso, evidenciaram que a hipertrigliceridemia (OR = 5 IC 95% 1,4 - 17) estava independentemente associada com a fibrose septal, o que não ficou caracterizado em nossa amostra, provavelmente em decorrência do pequeno número de pacientes com fibrose septal.

As alterações glicêmicas, caracterizadas por hiperglicemia (glicemia de jejum = 110 mg/dL), com ou sem a presença de DM Tipo 2, foram o critério metabólico persistente em todas as formas de diagnosticar histologicamente a EHNA, demonstrando, mais uma vez, que este é um fator não apenas importante para o surgimento da EHNA, mas que também afeta a gravidade

da mesma (Marceau *et al.*, 1999; Angulo *et al.*, 1999; Marchesini *et al.*, 2003; Beymer *et al.*, 2003).

Os mecanismos fisiopatogênicos que provavelmente explicariam estes achados ainda não estão completamente elucidados. Porém, a hiperglicemia parece contribuir para a fibrogênese na esteato-hepatite não-alcoólica, como descrita por Paradis *et al.* (2001), que sugeriram ter a hiperglicemia e a insulina exercido importante papel na progressão da fibrose na EHNA, através da potencialização da produção do fator de crescimento do tecido conectivo.

Em seu estudo de autópsia, Wanless e Lentz (1990) encontraram a obesidade, o DM Tipo 2 ou ambos em 20 de 22 pacientes com esteato-hepatite. Estas condições estão relacionadas com a resistência periférica à insulina, hiperinsulinemia, aumento de ácidos graxos livres e hipertrigliceridemia. Publicações mais recentes registram que a esteato-hepatite pode estar associada à Resistência Insulínica mesmo na ausência de DM Tipo 2 e obesidade (Sanyal *et al.*, 2001; Chitturi *et al.*, 2002).

A SM, de *per se*, foi preditora da ocorrência de EHNA no conjunto de pacientes, quando ajustada para sexo e idade. Este resultado demonstra a clara relação desta entidade com as desordens metabólicas, crescentemente documentadas na literatura (Marceau *et al.*, 1999; Cortez-Pinto *et al.*, 1999; Falck-Ytter *et al.*, 2001; Friis-Liby *et al.*, 2004).

Quadro 8 - Fatores preditivos de esteato-hepatite não-alcoólica

Autor	População	Fator Preditivo	OR (IC 95%)
Angulo <i>et al.</i> , 1999	Obesos e não-obesos	Idade > 45 anos Obesidade (IMC > 30kg/m ²) AST/ALT > 1 DM II	5,6 (1,5-21,7) 4,3 (1,4-13,8) 4,3 (1,5-12) 3,5 (1,2-98)
Marceau <i>et al.</i> , 1999	Obesos mórbidos	Fibrose Esteatose hiperglicemia IMC Relação cintura quadril	 r = 0,56 r = 0,43 r = 0,32 r = 0,60
Ratzu <i>et al.</i> , 2000	IMC > 25Kg/m ² ALT Alterada	Idade = 50 anos IMC = 28 Kg/m2 Triglicérides ALT = 2N	14,1 5,7 5,0 4,6
Dixon <i>et al.</i> , 2001	Obesos mórbidos	IR index > 5 HAS ALT > 40 IU	9,3 (3,4-26) 5,2 (2,0-13,5) 8,6 (3,1-23,5)
Beymer <i>et al.</i> , 2003	Obesos mórbidos	DM Tipo 2	128 (5,2-3137,0)
Marchesini <i>et al.</i> , 2003	ALT elevada s/ DM	SM (ATPIII)	3,2 (1,2-8,9)
Presente Estudo, 2005*	Obesos IMC = 35 kg/m ²	Alteração glicêmica AST elevada Idade = 30 anos IMC = 42Kg/m2	8,4 (2,839 - 24,561) 7,6 (2,419 - 24,163) 5,5 (1,300 - 23,654) 3,4 (1,159 - 9,783)

* Pacientes com esteato-hepatite não alcoólica apresentando fibrose
OR - Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

A maioria dos pacientes com esteato-hepatite apresentava transaminases normais, seja qual fosse o critério diagnóstico utilizado, estes achados foram concordantes com publicações recentes (Bacon *et al.*, 1994; Matteoni *et al.*, 1999; Mofrad *et al.*, 2003). A relação AST/ALT foi < 1 na maioria dos pacientes com EHNA e não se mostrou significativamente diferente entre aqueles que progrediram a fibrose, comparados aos que não apresentaram esta progressão.

Angulo *et al.* (1999) definiram como fator preditivo para fibrose avançada a relação AST/ALT > 1 (OR = 4,3 IC 95% 1,5 - 12). Esta relação normalmente tem sido demonstrada na EHNA como sendo < 1 , o que a difere da EHA (Diehl *et al.*, 1988), embora, quando ela for maior do que 2, a etiologia alcoólica seja fortemente sugerida (Sorbi *et al.*, 1999).

Nessa amostra, o aumento da AST revelou-se um fator associado à EHNA apenas no grupo de pacientes obesos com fibrose, o que pode ser decorrente do reduzido clareamento desta enzima pelas células hepáticas sinusoidais quando a fibrose está presente (Sheth *et al.*, 1997). Harrison *et al.* (2003), em um estudo de história natural da DHGNA, descreveram que a elevação da AST correlacionava-se com a progressão da fibrose e da inflamação no momento da segunda biópsia.

Em outra série de 212 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica, a AST mostrou-se associada com fibrose hepática avançada, embora a maioria dos pacientes com EHNA apresentasse níveis de AST normais (Ong *et al.*, 2005).

Na presente amostra, a elevação de ALT não esteve associada a EHNA. Ratzliff *et al.* (2000), em uma população de pacientes com sobrepeso, descreveram a ALT maior que duas vezes o valor de referência, como sendo preditora independente de fibrose septal (OR = 4,6). A elevação sérica da ALT também foi demonstrada em uma série de 105 pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia laparoscópica para obesidade, como sendo preditora independente de EHNA (OR = 8,6) (Dixon *et al.*, 2001).

A despeito destes resultados, recentemente, mostrou-se em um estudo retrospectivo, que todo espectro da DHGNA, inclusive fibrose avançada, pode ser visto em pacientes com enzimas hepáticas normais (Mofrad *et al.*, 2003). Atualmente, os estudos de intervenção terapêutica não têm utilizado as alterações de transaminases como marcadores de EHNA (Sonsuz *et al.*, 2000).

A idade acima de 30 anos foi independentemente associada à presença de EHNA, seja qual fosse o critério histológico utilizado para seu diagnóstico. Angulo *et al.* (1999) já haviam demonstrado em pacientes com EHNA que a fibrose mais grave (3 e 4) ocorria em indivíduos com mais de 45 anos, embora nesta série a idade média da população fosse de 50,5 anos, este achado provavelmente evidencia uma evolução indolente desta desordem. Entretanto, a nossa população apresentava uma média de idade menor (36 anos). Isto pode refletir que a política de seleção dos pacientes para pesquisa pode alterar as possíveis características associadas com o dano histológico na EHNA.

É importante ressaltar que o risco de ocorrência da EHNA existe mesmo em faixas etárias menores (Baldrige *et al.*, 1995; Schwimmer *et al.*, 2005); e este fato se torna especialmente relevante devido ao crescente aumento da obesidade e das desordens metabólicas na população mundial em fases mais precoces da vida.

O grau de obesidade, já determinado por vários autores como relacionado ao desenvolvimento da doença hepática gordurosa e da EHNA (Wanless e Lentz, 1990; Angulo *et al.*, 1999; Ratziu *et al.*, 2000), somente se mostrou um fator associado, nesta amostra, quando analisados aqueles com fibrose. No entanto, a estreita variação do IMC dos pacientes estudados pode ter prejudicado a avaliação deste parâmetro.

Depreende-se da presente pesquisa, que mesmo indivíduos grandes obesos clinicamente assintomáticos, podem apresentar doença hepática gordurosa avançada oculta, geralmente associada a outras alterações metabólicas. A determinação da presença da síndrome metabólica, como definido pelo ATP III e em especial das alterações glicêmicas, naqueles com idade superior a 30 anos, ajuda a identificar os pacientes com EHNA.

Estes resultados têm relevante importância epidemiológica, visto que a obesidade tem assumido um caráter de pandemia.

Diante disso, torna-se possível definir protocolos para avaliação histológica e distinguir quem deveria ser submetido à biópsia hepática. A instituição da BH como procedimento de rotina nos pacientes encaminhados ao tratamento cirúrgico da obesidade deve ser considerado, tendo em vista a

alta prevalência de alterações hepáticas gordurosas neste segmento da população de obesos.

A avaliação histológica precisa destes pacientes propicia ainda a identificação daqueles com EHNA que poderiam se beneficiar de medidas terapêuticas mais agressivas.

Um ponto que precisa ser mais bem definido em futuras pesquisas é o efeito da cirurgia bariátrica sobre o prognóstico do paciente com EHNA e sobre as doenças metabólicas que estes apresentam.

7 CONCLUSÕES

Na amostra estudada pode-se concluir que:

a) A prevalência da doença hepática gordurosa não-alcoólica mostrou-se alta, enquanto que a de esteato-hepatite não-alcoólica apesar de elevada variou, dependendo dos critérios histológicos utilizados para o diagnóstico.

b) As variáveis histológicas mais frequentemente encontradas nos pacientes que foram submetidos à biopsia hepática foram: a esteatose macrovesicular, o infiltrado inflamatório lobular, o infiltrado inflamatório portal e a balonização hepatocelular.

c) A síndrome metabólica mostrou-se elevada e foi freqüente nos pacientes com esteato-hepatite não-alcoólica.

d) Os fatores associados à ocorrência da esteato-hepatite não-alcoólica, a depender dos critérios diagnósticos utilizados, foram:

- Esteato-hepatite não-alcoólica diagnosticada de forma ampla: idade acima de 30 anos, alteração glicêmica, hipertrigliceridemia e a síndrome metabólica.

- Esteato-hepatite não-alcoólica diagnosticada de forma restrita: idade acima de 30 anos, alteração glicêmica, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial sistêmica e a síndrome metabólica.

- Esteato-hepatite não-alcoólica diagnosticada apenas com a presença de fibrose: idade acima de 30 anos, alteração glicêmica, índice de massa corpórea acima de 42 Kg/m^2 , aspartato aminotransferase elevada e a síndrome metabólica.

8 ANEXOS

Anexo A - Protocolo de Pesquisa

PROTOCOLO DE PESQUISA DE ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM GRANDES OBESOS

1. IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____

DN: _____ Idade: _____ Sexo: _____ Etnia: _____

Endereço _____ G O_Fone: (6) _____

Convênio: _____ Hospital: _____ Data da Cirurgia: _____

2. Peso (1ª. cons): _____ Altura (cm): _____ IMC: _____

3. Peso (antes cir.): _____ Altura (cm): _____ IMC: _____

4. Doenças Associadas:

HAS DM DISLIPIDEMIA HIPOTIROIDISMO DPOC
APNEIA DO SONO CARDIOPATIA

5. Medicções em uso: - N

6. Uso de Álcool: - N

Tempo: _____ Quantidade: 1 drink/d 2 drinks/d 3drinks/d > 3 drinks/d

7. _ Exames Laboratoriais: (_____)

EXAMES		REF		REF		
Hb		g/dL		g/dL		
Ht						
Leucócitos						
Neutrófilos/Linfócitos						
Plaquetas						
TGO						
TGP						
Fosfatase Alcalina						
Gama-GT						
Bilirrubina T./B. D						
Proteína Total						
Albumina						
Globulina						
TAP / INR						
Colesterol Total						
VLDL						
LDL						
HDL						
Triglicérides						
Glicemia de Jejum						
Glicemia Pós-prl						
Insulinemia						
Ferro						
Ferritina						
Sat. Transferrina						
Ac. Úrico						
Uréia						
Creatinina						
Cortisol Livre (U 24h)						
TSH						
AgHBs						
Anti-HBc						
Anti-HCV						
Anti-HAV IgG / IgM						

- Ultrassonografia de Abdome Superior: () -
- Endoscopia Digestiva Alta: () -

Anexo B - Termo de consentimento informado

Anexo 3

HOSPITAL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ? F ?

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL :

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :..... SEXO: M ? F ?

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA "ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM GRANDES OBESOS: AVALIAÇÕES CLÍNICO-LABORATORIAIS E HISTOPATOLÓGICAS ANTES E APÓS TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OBESIDADE"

PESQUISADOR: CACILDA PEDROSA DE OLIVEIRA

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICA INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 7081 - GO

UNIDADE DO HCFMUSP: DIVISÃO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

?	SEM RISCO	?	RISCO MÍNIMO	?	RISCO	MÉDIO
	RISCO BAIXO	X?	RISCO MAIOR			

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 03 ANOS

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa: A OBESIDADE MÓRBIDA PODE CAUSAR UM depósito DE GORDURA NO FÍGADO, CHAMADO DE ESTEATOSE. EM ALGUMAS PESSOAS ESTA ESTEATOSE PODE PROGREDIR ATÉ PARA A CIRROSE. A CIRROSE É UMA DOENÇA GRAVE, QUE PODE LEVAR A MORTE. O OBJETIVO DESTA PESQUISA É PREVENIR A EVOLUÇÃO DESTA DOENÇA GRAVE, ESTUDANDO O DEPÓSITO DE GORDURA NO FÍGADO ATRAVÉS DE BIÓPSIA QUE É A RETIRADA DE UM PEDACINHO DO FÍGADO REALIZADA DURANTE A CIRURGIA PARA A REDUÇÃO DO PESO E OUTRA BIÓPSIA APÓS O EMAGRECIMENTO (CERCA 12 MESES). É OBJETIVO TAMBÉM TENTAR DESCOBRIR EM QUE PESSOAS ACONTECEM ESTA EVOLUÇÃO E PORQUE.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais : 1) COLETA DE SANGUE PARA EXAMES BIOQUÍMICOS E VIROLÓGICOS ANTES DA CIRURGIA 2) REALIZAÇÃO DE EXAMES DE IMAGEM DO FÍGADO (ULTRASSONOGRAFIA) ANTES DA CIRURGIA 3) RETIRAR UM FRAGMENTO DO FÍGADO (BIÓPSIA), DURANTE A CIRURGIA, PARA VERIFICAR SE O FÍGADO ESTÁ DOENTE OU NÃO E QUAL A INTENSIDADE DESTA DOENÇA 4) COLETAS DE SANGUE A CADA 3 MESES APÓS A CIRURGIA, PARA AVALIAR A EVOLUÇÃO DA DOENÇA. 5) REPETIÇÃO DA BIÓPSIA DO FÍGADO APÓS CERCA DE 12 MESES OU QUANDO OCORRER O EMAGRECIMENTO (PERDA DE PESO) DE PELOS MENOS 40% DO PESO ANTES DA CIRURGIA, PARA COMPROVAR SE HOUVE MELHORA DA DOENÇA OU PIORA, QUE PODE SER PROVOCADA PELO EMAGRECIMENTO RÁPIDO 6) O MATERIAL OBTIDO PELAS BIÓPSIAS DEVERÁ SER PREPARADO NOS LABORATÓRIOS LOCAIS DE REFERÊNCIA DO ESTUDO (BIOCITO, CAPC OU LABORATÓRIO JARDIM AMÉRICA) E POSTERIORMENTE ESTES BLOCOS SERÃO ENVIADOS AO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, QUE SERÁ RESPONSÁVEL PELO LAUDO DEFINITIVO.

3. desconfortos e riscos esperados : 1) COMPARECER AO AMBULATÓRIO DE SEGUIMENTO, REPETIDAS VEZES AO ANO, DURANTE TEMPO PROLONGADO (1 A 3 ANOS) 2) COLETAS REPETIDAS DE SANGUE PERIFÉRICO COM OS RISCOS ESPERADOS: DOR LOCAL, MANCHAS ROXAS NA PELE. 3) OS RISCOS DA BIÓPSIA DO FÍGADO, DURANTE A REALIZAÇÃO DA CIRURGIA DE GASTROPLASTIA NÃO SERÃO AUMENTADOS, CASO HAJA SANGRAMENTO, ELE SERÁ ESTANCADO NO MOMENTO DA CIRURGIA. A SEGUNDA BIÓPSIA DO FÍGADO, (REALIZADA DEPOIS DO EMAGRECIMENTO) SERÁ FEITA COM AGULHA ATRAVÉS DA PELE, COM ANESTESIA DO LOCAL, GUIADA POR ULTRASSONOGRAFIA; PODE RARAMENTE TER SANGRAMENTO E NECESSITAR DE CIRURGIA PARA ESTANCÁ-LO; OUTROS DESCONFORTOS FREQUENTES SÃO : DOR NO LOCAL DA BIÓPSIA OU NO OMBRO DIREITO QUE MELHORAM COM ANALGÉSICOS;

4. benefícios que poderão ser obtidos: 1) POSSIBILIDADE DE IMPEDIR QUE O PACIENTE EVOLUA DE ESTEATOSE PARA CIRROSE PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS QUE POSSAM SER VANTAJOSOS PARA O INDIVÍDUO. 2) POSSIBILIDADE DE INICIAR PRECOCEMENTE O TRATAMENTO PARA IMPEDIR A PROGRESSÃO DO DEPÓSITO DE GORDURA E A CIRROSE.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. : QUANDO FOR FEITA A BIÓPSIA DO FÍGADO OU O ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES DA PESQUISA ESTES SERÃO ATENDIDOS, SEMPRE QUE TIVEREM DÚVIDAS, ATRAVÉS DO CONSULTÓRIO - ÀS 5ª FEIRAS DAS 16:00HS ÀS 19:00HS COM ASSISTÊNCIA DO 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, PODERÁ DESISTIR A QUALQUER MOMENTO. O SEU TRATAMENTO, ACOMPANHAMENTO E A SUA CIRURGIA (GASTROPLASTIA) SERÁ FEITO DA MESMA MANEIRA, MESMO QUE O Sr (A) NÃO QUEIRA PARTICIPAR DA PESQUISA OU REALIZAR AS BIÓPSIAS.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.: O SEU NOME E TODAS AS INFORMAÇÕES FORNECIDAS SERÃO MANTIDOS EM SEGREDO.
4. viabilidade de indenização 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.

CACILDA PEDROSA DE OLIVEIRA – Av. T1 , No. 473 – SETOR BUENO – GOIÂNIA / GO

F: 586-0511 / 586-0501 / 586-0531 OU CELULAR: 9975-2954

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

Goiânia, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo C - Aprovação do projeto pela CAPPesq

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO – BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

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 25.09.03, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 065/03, intitulado: "Alterações hepáticas em grandes obesos: avaliações clínico-laboratoriais e histopatológicas antes e após tratamento cirúrgico da obesidade" apresentado pelo Departamento de **PATOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **PROFA. DRA. EDNA STRAUSS**

Pesquisador(a) Executante: **DRA. CACILDA PEDROSA DE OLIVEIRA**

CAPPesq, 25 de Setembro de 2003.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: 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")

Anexo D - Análise comparativa entre os pacientes obesos com IMC = 35 kg/m² submetidos à biópsia hepática e os que não fizeram biópsia

Variável	Não fez BH n/N* (em %)	Fez BH n/N* (em %)	P
Sexo			
Masculino	25/166 (15,1)	42 / 159 (26,4)	0,011
Feminino	141/166 (84,9)	117 / 159 (73,6)	
Graus de obesidade			
Grau II	27/166 (16,3)	32/159 (20,1)	0,367
Grau III	139/166 (83,7)	127/159 (79,9)	
HAS	72/166 (43,4)	85/159 (53,5)	0,069
DM Tipo 2	17/166 (10,2)	32/159 (20,1)	0,013
Alteração glicêmica**	28/166 (16,9)	40/159 (25,2)	0,066
HDL-Colesterol baixo	85/161 (52,8)	93/158 (58,9)	0,275
Hipertrigliceridemia	65/162 (40,1)	63/158 (39,9)	0,964
Síndrome metabólica	77/162 (47,5)	90/158 (57,0)	0,091
TOTAL	166 (100)	159 (100)	

*n = número de casos; N = tamanho da amostra

**Alteração glicêmica inclui os pacientes com glicemia = 110 mg/dl e os diabéticos

Anexo E - Protocolo histopatológico

PROTOCOLO HISTOPATOLÓGICO

NOME: _____

SEXO: _____ IDADE: _____ N°. BIÓPSIA: _____

1) ESTEATOSE TOTAL

Intensidade: 0+ (0-10%) [] 1+ (0-25%) [] 2+ (25-50%) [] 3+ (50-75%) [] 4+ (+75%) []

Zonas acometidas: 1 [] 2 [] 3 []

2) ESTEATOSE MICROVACUOLAR

Intensidade: 0 [] 1+ (0-25%) [] 2+ (25-50%) [] 3+ (50-75%) [] 4+ (+75%) []

Zonas acometidas: 1 [] 2 [] 3 []

3) BALONIZAÇÃO HEPATOCELULAR

Intensidade: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []

Zonas acometidas: 1 [] 2 [] 3 []

4) INFLAMAÇÃO LOBULAR

Intensidade: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []

Fenótipo celular: Mononuclear [] Granulocítico [] Misto []

5) INFLAMAÇÃO PORTAL

Intensidade: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []

Fenótipo celular: Mononuclear [] Granulocítico [] Misto []

6) HIALINO DE MALLORY

Intensidade: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []

7) METAPLASIA DUCTULAR:

Intensidade: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []

8) VACUOLIZAÇÃO NUCLEAR:

Intensidade: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []

9) COLESTASE

Ausente [] Presente []

10) SOBRECARGA DE FERRO:

Intersticial: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []

Sinusoidal: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []

Parenquimatosos: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []

11) ESTADIAMENTO DA FIBROSE:

0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []

12) FIBROSE

Peri-sinusoidal: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []

Peri-venular: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []

Septal: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []

Portal: 0 [] 1+ [] 2+ [] 3+ [] 4+ []

CONCLUSÃO:

NOTAS:

1) ZONAS ACOMETIDAS: SIM OU NÃO (S/N) PARA CADA ZONA

2) ESTADIAMENTO

<i>grau 0</i>	<i>apenas esteatose</i>
<i>grau 1</i>	<i>arquitetura lobular preservada, fibrose limitada à área perivenular</i>
<i>grau 2</i>	<i>arquitetura lobular preservada, fibrose perivenular e parenquimatosa: finos septos esparsos, com ou sem expansão fibrosa portal.</i>
<i>grau 3</i>	<i>arquitetura lobular alterada: septos unem estruturas vasculares entre si; esboço de nódulos</i>
<i>grau 4</i>	<i>arquitetura predominantemente nodular. Cirrose</i>

Anexo F - Variáveis clínicas e laboratoriais da casuística

	Biopsia	Sexo	Idade	IMC	HAS	DM	GJ	Colect. T	HDL	TGC	Insulina	AST/LSN	ALT/LSN	AST/ALT	GGT/LSN	Falc/LSN
1	308.790	0	39	43,4	1	1	174	110	32,0	102	37,3	1,38	1,60	0,80	2,40	0,24
2	110.614	1	30	52,4	0	0	87	179	47,0	73	...	0,74	0,45	1,64	...	0,75
3	35.584	1	27	43,0	0	0	89	147	51,0	119	24,0	1,06	2,87	0,37	1,06	0,67
4	210.200	1	33	62,9	1	0	90	111	48,0	43	4,1	0,39	0,25	1,33	0,34	0,44
5	302.768	1	42	59,0	1	0	82	174	43,0	137	...	0,94	1,06	0,88	1,55	0,50
6	202	0	51	38,8	1	1	197	207	40,0	612	25,0	0,62	1,10	0,59	0,81	0,61
7	30.579	0	41	39,1	0	1	126	212	38,0	245	22,0	0,44	1,69	0,33	1,21	0,37
8	303.115	1	40	61,6	1	0	105	134	32,0	195	...	0,95	1,02	0,93	3,25	2,39
9	311.403	0	48	37,0	1	1	89	166	41,0	154	7,9	0,50	0,31	2,09	0,30	0,62
10	202.961	0	26	56,2	1	1	440	187	33,0	296	...	0,42	0,42	1,28	...	1,15
11	2.010.896	1	18	35,9	0	0	107	177	44,0	126	14,0	0,37	0,33	1,63	0,47	0,63
12	301.128	0	23	49,2	1	0	75	200	57,0	115	...	0,49	0,70	0,64	1,18	1,01
13	8.849	0	41	46,5	1	1	136	152	52,0	147	...	1,17	1,36	0,88	...	0,80
14	307.630	1	30	52,1	0	0	94	224	47,0	81	25,0	0,45	0,39	1,17	0,53	0,34
15	305.014	1	41	49,6	0	0	91	199	48,0	112	21,0	0,61	1,55	0,40	1,06	0,45
16	3.375	1	30	62,9	1	0	107	281	64,0	148	9,1	1,65	1,61	1,02	1,09	0,19
17	11.629	1	41	40,0	1	0	89	195	37,0	139	19,0	0,59	0,36	2,08	0,67	0,84
18	3.382	1	22	42,1	1	0	75	245	70,0	89	7,6	0,54	0,46	1,18	0,37	0,50
19	306.594	0	32	38,1	0	0	104	152	48,0	91	29,0	0,57	1,37	0,38	1,28	0,24
20	305.810	0	21	40,4	1	0	87	180	48,0	280	48,0	0,76	1,90	0,37	1,59	0,43
21	5.525	1	42	39,0	0	0	92	216	48,0	120	9,4	0,32	0,84	1,20	0,33	0,33
22	2.424	0	45	47,1	1	0	86	208	40,3	112	...	0,47	0,36	1,33	...	8,56
23	200.519	1	27	36,1	0	0	80	281	52,0	96	...	0,61	0,72	0,85	...	0,45
24	21.650	1	48	39,7	0	0	106	214	50,0	168	11,0	0,64	0,77	0,83	0,81	0,54
25	215.213	1	45	42,5	0	0	88	222	48,0	162	21,0	0,45	0,48	0,93	0,78	0,39
26	301.187	1	32	49,7	1	1	131	161	50,0	113	32,0	0,72	1,00	0,68	0,27	0,77
27	212.552	1	27	50,0	1	0	68	164	33,5	86	8,9	0,58	0,93	0,62	1,00	0,69
28	306.589	1	40	44,1	0	0	97	155	51,0	170	18,0	0,71	1,23	0,58	1,63	0,72
29	214.309	1	50	36,8	0	0	106	139	65,0	95	8,5	0,84	1,94	0,43	0,43	0,55
30	307.038	0	29	46,8	1	0	78	134	31,6	79	51,0	0,38	0,30	1,17	1,62	0,10
31	3.863	1	27	44,8	0	1	126	264	43,0	137	86,0	1,71	4,52	0,38	1,16	0,53
32	206.965	1	44	46,3	0	0	100	167	39,0	117	...	0,46	0,57	0,74	0,84	0,83
33	3.842	1	47	46,1	1	0	102	183	50,0	90	11,0	0,55	0,61	0,89	1,06	0,36

Continua

Continuação

	Biopsia	Sexo	Idade	IMC	HAS	DM	GJ	Coolest.T	HDL	TGC	Insulina	AST/LSN	ALT/LSN	AST/ALT	GGT/LSN	Falc/LSN
34	2.425	1	28	57,2	1	0	80	209	48,0	143	...	0,67	1,09	0,62		0,54
35	305.018	1	26	51,6	0	0	93	221	48,0	85	32,0	0,64	0,74	0,87	0,81	0,87
36	205.334	1	51	42,2	1	0	89	186	47,0	87	103,0	0,65	0,79	0,82	1,56	0,50
37	407.452	1	59	39,5	1	1	121	132	39,0	114	14,8	0,74	0,89	0,53	0,34	0,63
38	33.362	1	31	48,2	0	0	81	191	40,0	164	28,7	0,61	0,52	1,19	1,83	1,24
39	307.635	0	29	43,5	1	0	82	208	64,0	166	10,2	0,62	0,50	1,15	0,72	0,08
40	1.022	1	36	43,1	0	0	76	190	51,0	94	...	0,58	0,42	1,39	0,34	0,34
41	205.382	1	42	35,3	0	0	113	225	35,0	317	...	0,32	0,25	1,20	0,76	0,11
42	11.116	1	40	38,0	1	0	94	180	38,0	172	23,5	1,03	1,45	0,71	2,12	0,09
43	3.865	1	28	55,3	0	0	75	209	49,0	206	20,0	1,10	1,16	0,94	0,81	0,77
44	301.304	0	58	40,3	1	1	142	227	36,0	723	26,8	0,81	0,95	0,77	1,56	0,56
45	1.892	0	42	41,1	1	0	100	175	40,0	124	19,0	0,73	0,73	0,93	0,97	0,47
46	3.862	1	24	38,7	1	0	86	164	49,0	77	20,0	0,74	0,77	0,96	0,47	0,51
47	21.649	1	24	52,0	0	0	98	248	43,0	161	...	0,54	0,37	1,33	1,09	1,09
48	2.422	0	25	39,1	0	0	92	230	30,0	228	...	0,65	0,75	0,80		1,16
49	5.550	1	32	50,3	0	0	84	200	44,0	98	3,9	1,44	1,12	1,29	0,42	0,17
50	206.734	0	55	46,3	1	0	95	191	53,0	114	...	0,50	0,77	0,65		
51	9.177	1	30	44,3	0	0	88	153	63,0	267	17,0	0,43	0,39	1,13	2,09	0,72
52	309.182	1	35	39,7	0	0	86	239	45,0	168	19,6	0,58	0,93	0,62	0,91	0,46
53	15.526	1	37	44,8	1	0	87	170	24,0	308	29,5	0,53	0,43	1,23	0,78	0,18
54	20.719	1	46	48,8	0	0	110	274	63,0	122	...	0,44	0,41	1,06		0,66
55	9.639	1	45	44,6	1	0	99	205	46,0	121	17,6	0,53	0,56	1,06	0,77	0,72
56	201.252	1	50	52,7	1	1	106	175	47,0	125	...	0,97	0,64	1,50	0,68	0,68
57	308.951	1	44	59,8	1	0	96	191	50,0	98	16,0	0,29	0,48	0,60	0,38	0,79
58	302.483	1	51	41,6	0	0	97	215	48,0	188	14,0	0,30	0,30	0,92	0,28	0,28
59	307.782	1	57	40,8	1	1	108	231	44,0	126	13,0	0,58	0,90	0,64	0,69	0,78
60	308.212	0	36	42,6	1	1	201	178	36,0	162	12,0	1,00	0,80	1,20	0,57	6,73
61	9.785	1	43	43,0	1	1	108	191	38,0	133	7,9	0,68	1,00	0,68	1,55	0,75
62	306.968	1	24	35,9	0	0	68	238	41,0	215	16,1	0,46	0,59	0,77	0,96	0,72
63	3.864	1	37	41,7	1	0	68	194	38,0	218	...	0,83	0,69	1,36	4,30	0,61
64	207.741	1	39	40,9	1	0	93	148	49,0	150	8,0	0,48	0,45	1,07	0,53	
65	1.602	1	44	52,2	1	0	107	202	53,0	130	9,1	0,42	0,48	0,87	0,62	0,65
66	3.024	1	26	44,6	0	0	79	177	50,0	135	8,8	0,35	0,45	0,25	1,00	

Continua

Continuação

	Biopsia	Sexo	Idade	IMC	HAS	DM	GJ	Coolest. T	HDL	TGC	Insulina	AST/LSN	ALT/LSN	AST/ALT	GGT/LSN	Falt/LSN
67	302.911	1	44	39,9	0	0	76	218	36,0	130	...	0,90	1,10	0,82	2,00	1,63
68	15.148	1	23	49,3	1	0	75	185	47,0	88	17,0	0,74	0,64	1,15	0,59	0,11
69	308.900	0	23	39,9	1	0	94	123	33,0	178	40,2	0,44	1,23	0,46	0,61	0,31
70	307.783	1	18	38,9	0	0	79	159	55,0	58	23,0	1,42	2,22	0,64	4,75	0,52
71	3.377	1	18	41,4	1	0	80	171	50,0	69	24,0	0,39	0,52	0,75	0,72	0,48
72	24.874	0	22	43,6	1	0	73	226	34,0	352	37,2	0,75	1,00	0,60	0,77	0,81
73	206.528	1	18	45,6	0	0	92	161	34,0	149	...	0,47	0,36	1,31	0,30	0,54
74	2.027.232	0	31	49,6	0	0	85	152	46,0	137	...	0,51	0,63	0,76	...	0,24
75	2.013.022	0	25	40,5	0	0	83	180	48,0	211	14,0	0,57	0,95	0,55	0,48	0,33
76	14.258	1	37	50,6	1	0	106	157	30,0	127	...	0,13	0,19	0,67	0,97	0,10
77	308.213	1	37	43,2	0	0	87	260	42,0	163	5,4	0,48	0,39	1,25	0,40	0,28
78	20.838	1	34	43,8	0	0	103	230	49,0	190	...	0,61	0,45	1,36	...	0,92
79	3.644	1	50	42,0	1	0	92	154	45,0	133	7,1	0,26	0,38	0,64	0,81	1,13
80	307.781	1	40	43,4	1	0	78	166	51,0	84	11,0	0,65	1,00	0,65	0,38	0,57
81	308.125	1	50	43,3	1	0	122	185	41,6	90	11,8	4,22	5,06	0,83	2,97	0,13
82	203.227	0	34	52,0	1	0	87	247	48,0	164	...	1,33	2,31	0,58	...	1,08
83	307.370	1	29	45,5	0	0	68	222	50,0	76	3,9	1,64	2,51	0,65	0,31	0,61
84	2.426	0	59	44,0	1	0	87	188	46,0	174	...	1,60	1,68	0,54	...	0,58
85	307.497	1	28	41,0	1	0	97	240	39,0	390	31,0	0,39	0,91	0,44	2,63	2,77
86	214.320	1	18	48,4	0	0	81	202	40,0	114	32,0	0,68	0,81	0,80	0,59	2,99
87	304.836	1	44	43,4	1	0	93	191	41,0	148	8,6	0,51	0,78	0,66	0,44	1,08
88	304.887	1	36	47,2	1	0	95	154	48,0	52	24,0	1,03	2,26	0,46	1,22	0,40
89	211.201	1	29	47,2	0	0	84	...	...	...	21,9	0,52	0,58	0,89	1,40	...
90	14.446	1	31	49,6	1	0	102	197	34,0	255	...	1,21	1,23	1,05	1,69	0,21
91	300.978	1	39	37,4	1	1	113	150	46,0	144	34,0	0,90	1,32	0,68	0,94	0,45
92	303.796	1	47	49,9	1	0	117	263	40,0	129	21,0	1,13	0,94	1,21	0,44	0,39
93	413.156	1	56	41,7	1	0	116	200	37,0	112	11,9	0,84	1,02	0,82	0,77	0,55
94	414.609	1	25	41,2	0	0	98	185	50,0	110	13,6	0,74	1,00	0,74	1,06	0,38
95	309.184	1	33	39,9	1	1	121	189	50,0	176	36,0	0,84	1,65	0,51	1,03	0,81
96	411.919	1	36	53,3	0	0	85	238	45,0	141	23,5	1,16	1,03	1,13	1,28	1,48
97	415.791	1	28	41,2	1	0	101	207	48,0	119	13,5	0,81	1,23	0,66	1,06	0,59
98	306.561	0	40	49,5	1	0	87	236	46,0	119	4,7	0,60	0,58	1,09	1,04	0,39
99	308.430	1	47	49,5	1	1	177	174	51,0	147	26,0	0,42	0,48	0,87	2,25	0,56

Continua

Continuação

	Biopsia	Sexo	Idade	IMC	HAS	DM	GJ	Colet.T	HDL	TGC	Insulina	AST/LSN	ALT/LSN	AST/ALT	GGT/LSN	Falc/LSN
100	304.754	1	31	42,1	1	0	100	199	57,0	231	21,7	0,33	0,33	1,08	0,67	0,21
101	307.294	1	40	43,4	1	0	104	177	53,0	123	29,0	0,55	0,71	0,77	0,81	0,77
102	414.606	0	33	36,5	1	1	177	194	47,2	206	12,3	0,32	0,38	0,80	2,38	0,12
103	413.776	1	25	41,7	0	0	98	150	41,0	131	19,9	0,55	0,42	1,31	0,67	0,17
104	415.217	0	28	36,2	0	0	71	173	44,0	92	7,5	0,89	1,40	0,59	2,16	0,31
105	30.548	0	27	39,0	0	0	88	258	58,0	250	13,0	1,10	1,00	1,10	1,00	0,78
106	409.714	0	20	41,9	0	0	97	158	46,0	189	16,9	0,70	0,58	1,13	1,06	0,51
107	300.919	1	49	39,7	1	0	98	174	49,0	115	16,0	1,58	1,81	0,88	1,66	0,58
108	206.872	1	39	43,6	0	0	98	164	47,0	73	9,3	...	...	...	0,19	0,43
109	7.364	1	37	38,7	0	0	100	150	45,0	124	...	...	...	...	0,57	0,77
110	202.361	0	18	42,4	0	0	108	193	36,0	129	...	...	...	...	...	...
111	11.405	1	63	41,1	1	0	79	267	43,0	116	6,4	...	...	...	2,10	2,48
112	218.287	1	40	48,8	1	0	114	200	29,0	144	51,0	...	...	...	0,63	...
113	30.268	0	25	51,6	0	0	117	142	39,0	85	7,6	0,88	2,62	0,34	3,40	3,52
114	304.260	1	30	46,1	1	0	102	157	52,0	114	32,0	0,36	0,33	1,15	0,63	0,39
115	406.243	1	49	42,2	0	1	339	220	50,0	175	54,5	0,79	0,70	1,18	2,31	0,89
116	3.011.183	1	21	41,8	0	0	88	163	54,0	78	24,5	0,45	0,83	0,58	0,66	0,87
117	3.010.440	1	30	42,2	1	1	141	195	47,0	432	52,4	2,35	4,00	0,59	1,72	0,69
118	3.010.579	1	39	40,5	1	0	113	125	39,0	95	16,7	0,65	0,74	0,87	0,72	0,16
119	3.010.167	0	34	42,2	0	0	93	199	50,0	103	28,7	0,76	1,50	0,47	2,28	0,38
120	309.434	0	29	41,7	1	0	68	128	52,0	57	26,0	1,43	1,38	1,09	0,40	0,50
121	401.785	1	24	37,9	1	0	70	202	62,0	141	3,4	0,81	0,71	1,14	0,69	0,23
122	40.030	1	47	41,7	0	0	77	218	42,0	118	7,3	1,10	1,09	0,92	1,44	0,61
123	40.523	1	42	47,7	1	1	315	183	32,0	296	32,4	0,52	1,15	0,48	2,78	0,37
124	401.615	0	28	50,5	0	0	100	210	48,0	171	51,4	0,88	1,60	0,58	1,12	0,38
125	412.924	1	53	45,7	1	0	85	113	31,0	111	18,5	1,42	0,74	1,19	0,47	0,15
126	3.012.761	1	50	42,7	1	0	88	187	36,0	258	17,3	0,61	0,55	1,12	1,47	0,27
127	3.010.784	0	32	40,0	0	0	99	205	46,0	481	32,2	0,52	1,03	0,54	1,30	0,30
128	311.455	1	35	41,7	0	1	110	165	50,0	268	11,1	0,61	0,58	1,05	1,03	0,56
129	40.324	1	24	40,9	0	0	95	183	78,0	74	18,1	0,50	0,50	1,05	0,75	0,46
130	40.119	1	48	41,2	0	1	153	157	50,0	118	39,5	0,79	0,88	0,94	2,69	0,36
131	310.681	0	57	47,6	1	1	67	273	43,0	473	16,4	0,65	0,73	0,83	0,53	0,52
132	416.057	1	30	43,3	1	0	96	147	61,0	16	7,4	0,87	1,61	0,54	1,12	0,20

Continua

Conclusão

	Biopsia	Sexo	Idade	IMC	HAS	DM	GJ	Colet. T	HDL	TGC	Insulina	AST/LSN	ALT/LSN	AST/ALT	GGT/LSN	Falc/LSN
133	40.161	1	27	46,1	0	0	81	224	30,0	206	19,0	...	...	...	0,81	...
134	400.162	1	38	43,6	0	0	87	118	46,0	111	18,4	0,52	0,55	0,94	0,44	0,22
135	40.746	1	35	40,1	0	0	96	146	55,0	135	10,5	0,58	0,52	1,13	0,78	0,15
136	3.010.920	0	32	41,5	1	0	95	220	48,0	533	...	1,07	2,40	0,47	2,02	0,48
137	309.183	0	51	53,7	1	1	114	253	43,0	143	68,0	0,83	1,58	0,56	2,34	0,53
138	412.025	1	54	37,2	1	1	172	188	49,0	187	35,0	0,81	0,68	1,26	1,59	0,57
139	414.866	1	29	40,1	0	0	90	216	49,0	265	20,2	0,52	0,48	1,16	1,50	0,42
140	44.833	1	50	41,1	1	1	118	171	48,0	173	48,7	0,86	1,05	0,86	0,97	0,43
141	413.668	0	20	43,2	1	0	91	202	49,0	158	28,4	1,14	0,68	1,78	0,24	0,19
142	400.626	1	23	45,4	0	0	68	173	37,0	230	39,8	0,95	1,40	0,71	2,56	0,33
143	413.670	1	32	35,6	0	0	95	168	45,0	100	16,7	0,50	0,60	0,88	0,41	0,34
144	309.948	1	44	45,3	1	0	89	150	35,0	165	38,1	0,74	0,38	2,07	0,56	0,27
145	48.891	0	23	43,9	1	1	232	143	30,0	140	21,8	1,14	2,53	0,48	0,92	0,23
146	214.646	1	40	36,5	0	0	95	248	44,0	125	18,0	0,61	0,35	1,73	0,94	0,77

ALT/LSN - Alanina aminotransferase/Limite superior normal; AST/ALT - Aspartato aminotransferase/ Alanina aminotransferase;

AST/LSN - Aspartato aminotransferase/Limite superior normal; Col T - Colesterol total; DM - *Diabetes mellitus*; FAL/LSN - Fosfatase alcalina/ Limite superior normal;

GGT/LSN - Gamglutamil transferase/ Limite superior normal; GJ - Glicemia de jejum; HAS - Hipertensão arterial sistêmica; HDL - Lipoproteína de alta densidade;

IMC - Índice de massa corpórea; TGC - Triglicérides

Sexo:

0 = masculino; 1 - feminino

Demais variáveis: 0 = ausente, 1 = presente

Anexo G - Variáveis histológicas da casuística

	Esteatot	Estmicro	Baloniz	Inflob	Inflob tipo	Infpor	Infpor tipo	Mallory	Metduct	Vacnucle	Sobrcrfer	Fibpsinu	Fibpven	Fibport	Fibsept	Estfibr
1	3	1	2	2	1	3	1	0	2	0	3	3	1	1	2	2
2	0	0	1	0	0	1	3	0	0	1	0	0	0	1	0	0
3	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
6	2	0	3	1	3	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
7	1	1	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	2	0	2	1	3	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
9	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
10	3	1	1	1	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	4	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
14	2	0	0	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	2	0	2	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
16	2	0	3	1	1	1	1	0	0	2	0	1	0	0	0	1
17	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	1	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
19	2	0	2	1	3	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
20	4	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
22	2	1	3	1	3	1	1	0	1	2	0	1	1	1	0	1
23	4	0	1	1	3	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
24	1	0	0	1	3	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
26	3	0	2	2	3	2	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1
27	0	0	0	1	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
29	1	0	0	1	1	1	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
30	1	0	0	1	1	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
31	3	0	2	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1
32	0	0	1	1	3	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Continua

Continuação

	Esteatot	Estmicro	Baloniz	Inflob	Inflob tipo	Infpor	Infpor- tipo	Mallory	Metduct	Vacnucle	Sobrcter	Fibpsinu	Fibpven	Fibport	Fibsept	Estfibr
33	2	0	0	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	4	0	0	1	1	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
35	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	4	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
37	3	0	2	1	1	1	1	0	0	2	0	1	0	0	0	1
38	2	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	1	0	2	1	1	1	3	0	1	1	1	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	4	0	2	1	3	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1
42	3	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
43	2	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
44	2	0	2	1	3	2	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0
45	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
46	0	0	0	1	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	3	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	3	0	1	1	3	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0
49	3	0	1	2	3	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1
50	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1
51	4	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
52	1	0	2	1	1	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0
53	2	0	2	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1
54	2	0	3	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
55	4	2	2	1	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
56	4	0	1	2	3	1	3	0	1	0	0	1	2	0	2	2
57	1	0	0	1	1	1	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0
58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	1	2	2	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
60	2	0	1	2	3	1	1	0	0	2	1	1	0	0	0	1
61	4	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
62	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	4	0	2	1	3	1	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
64	1	1	1	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Continua

Continuação

	Esteatot	Estmicro	Baloniz	Inflob	Inflob tipo	In'por	In'por- tipo	Mallory	Metduct	Vacnucle	Sobrcfer	Fibpsinu	Fibpven	Fibport	Fibsept	Estfibr
65	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
66	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
67	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
68	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
69	4	0	2	1	3	1	3	0	1	2	0	0	0	0	0	0
70	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
71	0	0	0	1	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72	1	0	0	2	1	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
73	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
74	3	0	3	2	2	1	1	0	0	0	1	2	0	0	0	1
75	2	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
76	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
77	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
78	2	1	0	1	3	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
79	2	0	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80	1	0	2	1	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
81	3	0	2	2	3	2	1	0	0	0	0	3	2	0	1	2
82	1	0	2	2	3	2	1	0	2	2	1	0	1	1	0	1
83	0	0	0	0	0	1	3	0	1	1	0	0	0	0	0	0
84	3	0	2	2	3	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1
85	3	0	2	2	3	2	3	0	1	1	1	0	0	0	0	0
86	1	0	2	1	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
87	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
88	4	0	0	3	3	2	3	0	2	0	0	2	2	1	1	2
89	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90	4	0	1	2	3	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1
91	2	0	1	1	3	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
92	2	0	1	2	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1
93	3	0	2	4	2	1	1	0	0	2	0	1	0	0	0	1
94	1	0	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
95	4	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1
96	1	0	1	1	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Continua

Continuação

Esteatot	Estmicro	Baloniz	Inflob	Inflob tipo	Infpor	Inpor- tipo	Mallory	Metduct	Vacnucle	Sobrcfcr	Fibpsinu	Fibpven	Fibport	Fibsept	Estfibr
97	2	0	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
98	1	0	1	3	2	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0
99	3	0	2	1	2	3	0	1	2	0	1	1	0	0	1
100	1	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
101	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
102	2	0	4	2	1	1	0	0	2	1	1	0	0	0	1
103	2	0	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
104	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
105	0	0	1	1	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
106	0	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
107	3	0	1	3	1	3	0	1	1	1	0	0	0	0	0
108	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
109	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
110	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
111	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
112	2	0	2	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
113	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
114	2	0	2	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
115	3	0	2	3	1	1	0	0	1	0	3	0	0	1	2
116	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
117	4	0	2	3	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
118	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
119	3	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
120	3	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
121	1	0	0	1	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
122	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
123	4	0	2	3	1	1	0	0	2	0	2	0	0	0	1
124	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
125	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
126	4	0	2	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
127	2	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
128	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Continua

Conclusão

	Esteatot	Estmicro	Baloniz	Inflob	Inflob tipo	Infpor	Infpor tipo	Mallory	Metduct	Vacnucle	Sobrcrfer	Fibpsinu	Fibpven	Fibport	Fibsept	Estfibr
129	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
130	3	0	2	2	2	1	1	0	0	1	0	2	0	0	0	1
131	4	0	0	1	1	1	1	0	0	1	3	0	0	0	0	0
132	2	0	2	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
133	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
134	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
135	1	0	2	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
136	4	0	1	2	3	1	1	0	1	0	1	2	0	0	0	1
137	3	0	0	2	3	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
138	2	0	3	2	3	2	1	0	0	1	0	3	2	2	3	3
139	2	0	1	1	1	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
140	3	0	2	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
141	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
142	3	0	2	1	1	1	1	0	0	1	0	2	0	0	0	1
143	0	3	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
144	2	0	2	2	3	1	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0
145	3	0	1	1	1	0	0	0	1	3	0	3	1	0	1	2
146	4	0	2	2	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Baloniz - Balonização; Esteatot - Esteatose macrovesicular; Estfibr - Estadiamento da fibrose; Estmicro - Esteatose microvesicular; Fibport - Fibrose portal; Fibpsinu - Fibrose perissinusoidal; Fibpven - Fibrose perivenular; Fibsept - Fibrose septal; Inflob - Infiltrado lobular; Inflob tipo - Tipo celular de infiltrado lobular; Infpor - Infiltrado portal; Infpor-tipo - Tipo de infiltrado celular portal; Mallory - Hialinos de Mallory; Metduct - Metaplasia ductular; Sobrcrfer - Sobrecarga de ferro; Vacnucle - Vacuolização nuclear;

Esteatose macrovesicular e microvesicular

0 = se ausente ou comprometendo até 10% dos hepatócitos
 1 = se comprometendo > 10% a 25% dos hepatócitos
 2 = se presente em > 25% a 50% dos hepatócitos
 3 = se em > 50% a 75% dos hepatócitos
 4 = se comprometer mais de 75% dos hepatócitos

Estadiamento da fibrose

0 = Ausência de fibrose
 1 = Estadio 1
 2 = Estadio 2
 3 = Estadio 3
 4 = Estadio 4

Demais variáveis

0 = Ausência
 1 = Leve ou presente
 2 = Moderada
 3 = Acentuada
 4 = Muito acentuada

Tipo de infiltrado inflamatório

0 = Ausência
 1 = Mononuclear
 2 = Polimorfonuclear
 3 = Misto

9 REFERÊNCIAS

Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgenson RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:2711-7.

Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: a spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2004; 40:475-83.

Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*. 2005; 172(7):899-905.

Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(7):1316-20.

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

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

Anderson T, Christoffersen P, Gluud C. The liver in consecutive patients with morbid obesity: a clinical morphological and biochemical study. *Int J Obes*. 1984; 8:107-15.

Angélico 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 disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18:588-94.

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

Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17(Suppl.):S18690.

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

Araujo 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, Khetry U. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol*. 2002; 33:1098-104.

Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. The alcohol use disorders identification test. Guidelines for use in primary care. 2ªed. Geneva: World Health Organization; 2001. p. 39.

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

Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: A multicenter retrospective study. *J Pediatr*. 1995; 127:700-4.

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.

Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis (letter). *J Hepatol*. 1999; 31:384.

Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, Schnohr P, Jensen G. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology*. 1996; 23(5):1025-9.

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, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristianini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000; 132:112-7.

Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg*. 2003;138:1240-4.

Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care*. 2003; 26(4):1297-303.

Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000; 23(1):57-63.

Braillon A, Capron JP, Herve MA, Degott C, Quenum C. Liver in obesity. *Gut*. 1985; 26:133-9.

Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*. 2004;114(2):147-52.

Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004; 40(6):1387-95.

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; 94:2467-74.

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; 21:3-16.

Brunt T, Kew MC, Scheuer PJ, Sherlock S. Studies in alcoholic liver disease in Britain. I. Clinical and pathological patterns related to natural history. *Gut*. 1974; 15(1):52-8.

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.

Byron D, Minuk GY. Clinical hepatology: profile of an urban, hospitalbased practice. *Hepatology*. 1996; 24:813-5.

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: 664-9.

Capella RF, Capella JF, Mandec H, Nath P. Vertical Banded Gastroplasty-Gastric Bypass: preliminary report. *Obes Surg*. 1991; 1(4):389-395.

Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, Rosen CB, Batts KP. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl*. 2001; 7(7):608-14.

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; 35:373-9.

Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2001; 21(1):27-41.

Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 122:1649-57.

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; 285:2486-97.

Collantes R, Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. *Cleve Clin J Med*. 2004; 71(8):657-64.

Contos MJ, Sanyal AJ. The clinicopathologic spectrum and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Anat Pathol*. 2002; 9(1):37-51.

Cortez-Pinto E, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, Carniero de Maura M. Non-alcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig. Dis.Sci*. 1996; 41:172-9.

Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, Oliveira AG, Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutri*. 1999; 18(6):353-8.

Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TI, Becker U, Bendtsen F. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*. 2004; 53(5):750-5.

Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(10):3010-4.

Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two 'hits'? *Gastroenterology*. 1998; 114: 842-5.

Day CP, Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis: Definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17, S377-84.

Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005; 129(1):375-8.

Dean RH, Scott HW Jr, Shull HJ, Gluck FW. Morbid obesity: problems associated with operative management. *Am J Clin Nutr*. 1977; 30(1):90-7.

Deguti MM, Sipahi AM, Gayotto LC, Palacios SA, Bittencourt PL, Goldberg AC, Laudanna AA, Carrilho FJ, Cancado 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.

Diamond J, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003, 15:539-43.

Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol-like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology*. 1988; 95:1056-62.

Disponível em <<http://www.ambev.com.br>>. Acesso em 17 nov 2005.

Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*. 2004; 39(6):1647-54.

Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001; 121:91-100.

Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003; 9(3):237-52.

Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis*. 2001; 21:17-26.

Farrell GC, Liddle C. Drugs and the liver updated, 2002. *Semin Liver Dis*. 2002; 22(2):109-13.

Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev*. 2004; 5(1):27-42.

Fiellin, David A. MD; Reid, M. Carrington PhD, MD; O'Connor, Patrick G. Screening for alcohol problems in primary care: a systematic review. *Arch Int Med*. 2000; 160(13): 1977-89.

Fishbein MH, Stevens WR. Rapid MRI using a modified Dixon technique: a noninvasive and effective method for detection and monitoring of fatty metamorphosis of the liver. *Pediatr Radiol*. 2001; 31:806-9.

Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. Adults. *Diabetes Care*. 2004; 27(10):2444-9.

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, Dewbury KC, Griffith AH, Wright R. The accuracy of ultrasound in the detection of fatty infiltration of the liver. *Br J Radiol*. 1980a; 53:440-2.

Foster KJ, Griffith AH, Dewbury K, Price CP, Wright R. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *Postgrad Med J*. 1980b; 56(661):767-72.

Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, Brunetti F, Rubino A. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci*. 1997; 42:1428-32.

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.

Friis-Liby I, Aldenborg F, Jerlstad P, Rundstrom K, Bjornsson E. High prevalence of metabolic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39(9):864-9.

Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Lo Iacono O, Fernandez-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, Larranaga E, Moreno-Otero R. Characterization of pathogenetic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol.* 2000; 33: 716-24.

Gayotto LCC. Biópsia hepática. in: Gayotto LCC, Alves AAF. Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo: Atheneu 2001a. Vol(1):151-64.

Gayotto LCC. Esteato-hepatite não-alcoólica. In Gayotto LCC, Alves AAF. Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001b. Vol(1): 413-20.

George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, Jazwinska EC, Powell LW. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology.* 1998; 114(2):311-8.

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. *Invest Radiol.* 2000; 35(5):319-24.

Ground KE. Liver pathology in aircrew. *Aviat Space Environ Med.* 1982; 53:14-18.

Hall JC, Watts JM, O'Brien PE, Dunstan RE, Walsh JF, Slavotinek AH, Elmslie RG. Gastric surgery for morbid obesity. The Adelaide Study. *Ann Surg.* 1990; 211:419-27.

Hall PD. The pathological spectrum of alcoholic liver disease. *Pathology.* 1985; 17(2):209-18.

Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 2485–90.

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; 12:593-7.

Hübscher SG. Role of liver biopsy in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16(11):1107-15.

Ikejima K, Takei Y, Honda H, Hirose M, Yoshikawa M, Zhang YJ, Lang T, Fukuda T, Yamashina S, Kitamura T, Sato N. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology.* 2002; 122(5):1399-410.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24(4):683-9.

Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 1987;8 2:650-4.

Jacobs JE, Birnbaum BA, Shapiro MA, Langlotz CP, Slosman F, Rubesin SE, Horii SC. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrastenhanced helical CT. *AJR Am Roentgenol*. 1998; 171(13):659-64.

Kim SH, Abbasi F, Reaven GM. Impact of degree of obesity on surrogate estimates of insulin resistance. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1998-2002.

Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984; 3:408-14.

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.

Kral JG, Schaffner F, Pierson RN Jr, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism*. 1993; 42(5):548-51.

Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Simard S, Marceau P. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*. 2004; 135(1):48-58.

Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology*. 2003; 38(2):413-9.

Laurin J, Lindor K, Crippin J, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakela J, McGill DB. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996; 23(6): 1464-7.

Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis*. 2004; 8(3):549-58.

Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*. 2000; 136:734-8.

Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol*. 1989; 20:594-8.

Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: tightening the morphological screws on a hepatic Rambler. *Hepatology*. 1995; 21:1742-3.

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 1.5T vs biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 1991; 156(2):307-12.

Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med*. 2000; 6:998-1003.

Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004; 39(3):770-8.

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.

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 teatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980; 55:434-8.

Luyckx FH, Desaive C, Thiry A, Dewe W, Scheen AJ, Gielen JE, Lefebvre PJ. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22(3):222-6.

Marceau P, Biron S, Hould F-S, 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, McCulloch AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001a; 50:1844-50.

Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2001b; 358:893-4.

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; 107:450-5.

Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerelli 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; 37:917-23.

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; 69:2410-5.

Matsuzawa Y, Nakamura T, Shimomura I, Kotani K. Visceral fat accumulation and cardiovascular disease. *Obes Res*. 1995; 3(Suppl 5):645S-7.

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; 28:412-9.

McGill DB, Humpherys SR, Baggenstoss AH, Dickson ER. Cirrhosis and death after jejunoileal shunt. *Gastroenterology*. 1972; 63:872-7.

Medina J, Fernandez-Salazar LI, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care*. 2004; 27(8):2057-66.

Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep*. 2003; 3(1):73-9.

Mendler MH, Bouillet P, Le Sidaner A, Lavoine E, Labrousse F, Sautereau D, Pillegand B. Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: limited clinical value in comparison to ultrasound scan and single-energy CT, with special reference to iron overload. *J Hepatol*. 1998; 28:785-94.

Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Hormazdi M, Naserimoghadam S, Mikaeli J, Farahvash MJ, Ansari R, Sotoudehmanesh R, Khatibian M. Probucol in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an open-labeled study. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 36(3):266-8.

Miglio F, Rovati LC, Santoro A, Setnikar I. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in nonalcoholic steatohepatitis. A double blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung*. 2000; 50:722-7 [abstract].

Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histological spectrum of non-alcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003; 37:1286-92.

Nagore N, Scheur PJ. The pathology of diabetic hepatitis. *J Pathol*. 1988; 156:155-60.

Nasrallah SM, Wills CE Jr, Galambos JT. Hepatic morphology in obesity. *Dig Dis Sci*. 1981; 26:325-7.

Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron FR, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997; 25:108-111.

Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- α ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003a; 38: 1008-17.

Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Sponseller CA, Hampton K, Bacon BR. Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR- γ ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2003b; 38(4):434-40.

Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology*. 2003; 37:1202-19.

Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, Takada G. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Acta Paediatr Jpn*. 1995; 37(5):621-5.

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; 27:142-9.

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; 27:521-8.

Obesity: an epidemic. Report of the World Health Organization. Geneva, Switzerland: WHO, 2000

Oliveira CP, Faintuch J, Rascovski A, Furuya CK Jr, Bastos Mdo S, Matsuda M, Della Nina BI, Yahnosi K, Abdala DS, Vezozzo DC, Alves VA, Zilberstein B, Garrido AB Jr, Halpern A, Carrilho FJ, Gama-Rodrigues JJ. Lipid peroxidation in bariatric candidates with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) -- preliminary findings. *Obes Surg*. 2005; 15(4):502-5.

Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, Goodman Z, Younossi ZM. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2005; 15(3):310-5.

Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, Cassader M, David E, Cavallo-Perin P, Rizzetto M. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 2002; 35:367-72.

Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, Conti M, Huet S, Ba N, Buffet C, Bedossa P. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2001; 34(4 Pt 1):738-44.

Payne JH, Dewind LT, Commons RR. Metabolic observations in patients with jejunocolic shunts. *Am J Surg*. 1963; 106:273-89.

Pesquisa de Orçamentos Familiares - Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional no Brasil - Realizada em 2002-2003. IBGE- POF 2000-2003.

Peters RL, Gay T, Reynolds TB. Post-jejuno-ileal bypass hepatic disease. Its similarity to alcoholic liver disease. *Am J Clin Pathol*. 1975; 63:318-31.

Petrides AS, Matthews DE, Esser U. Effect of moderate exercise on insulin sensitivity and substrate metabolism during post-exercise recovery in cirrhosis. *Hepatology*. 1997; 26(4):972-9.

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; 11:74-80.

Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y, Liang TJ, Yanovski JA, Kleiner DE, Hoofnagle JH. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004; 39(1):188-96.

Ranlov I, Hardt F. Regression of liver steatosis following gastroplasty or gastric bypass for morbid obesity. *Digestion*. 1990; 47(4):208-14.

Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30:48-53.

Ratzu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, Giral P, Grimaldi A, Opolon P, Poynard T. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology*. 2002; 35(6):1485-93.

Ratzu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, Khalil L, Tupin G, Opolon P, Poynard T. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 2000; 118(6):1117-23.

Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degott C, Degos F, Farges O, Belghiti J. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2004; 10(2 Suppl 1):S69-73.

Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2001;121(3):710-23.

Reid BM, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 16(11):1117-22.

Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2002; 25(90001):S5-20.

Ricci C, Longo R, Gioulis E, Bosco M, Pollesello P, Masutti F, Croce 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.

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, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 123(3):745-50.

Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffmann ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001; 120: 1183-92.

Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002a;1 23:1705-25.

Sanyal AJ. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002b; 17(Suppl 3):S385-8.

Saxena NK, Ikeda K, Rockey DC, Friedman SL, Anania FA. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology*. 2002; 35(4):762-71.

Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis*. 1986; 8:283-98.

Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, Lavine JE. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 42(3):641-9.

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.

Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med*. 1997; 126(2):137-45.

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.

Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol*. 2001; 35:195-9.

Sonsuz A, Basaranoglu M, Ozbay G. Relationship between aminotransferase levels and histopathological findings in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:1370-71.

Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(4):1018-22.

Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Therneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:3206-10.

Soresen HT, Mellekjaer L, Jepsen P, Thulstrup AM, Baron J, Ols JH, Vilstrup H. Risk of cancer in patients hospitalized with fatty liver: a Danish cohort study. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 36: 356-9.

Strauss E. Doença hepática alcoólica – Diagnóstico e apresentação clínica. In Gayotto LCC, Alves AAF. Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo: Atheneu 2001. Vol(2): 689-98.

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; 22:1714-9.

Thomsen C, Becker U, Winkler K, Christoffersen P, Jensen M, Henriksen O. Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging*. 1994; 12:487-95.

Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kusano Y. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci*. 1995; 40:2002-9.

Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzuka S, Sata M, Tanikawa K. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol*. 1997; 27(1):103-7.

Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Erdil A, Yaman H, Saka M, Deveci MS, Bagci S, Gulsen M, Karaeren N, Dagalp K. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(12):3584-9.

Wanless I, Lentz J. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990; 12:1106-10.

Willett WC, Dietz W H, Colditz GA. Guidelines for Healthy Weight. *N Engl J Med*. 1999; 341:427-34.

Yajima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver:significance of the liverkidney contrast. *Tohoku J Exp Med*. 1983; 139:43-50.

Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, Matteoni CA, Boparai N, O'Neill R, McCullough AJ. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 1999; 30:847-50.

Zamin JI, Mattos AA, Perin C, Ramos GZ. The importance of AST/ALT rate in nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *Arq Gastroenterol*. 2002; 39(1):22-6.

Zelman S. The liver in obesity. *Arch Intern Med*. 1952; 90:141-56.