PAULO MARTINS REIS JÚNIOR

**Frequência de esteatose e
esteato-hepatite em necropsias
por morte violenta em população adulta**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Wellington Andraus

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Reis Júnior, Paulo Martins

Frequência de esteatose e esteato-hepatite em necropsias por morte violenta em população adulta / Paulo Martins Reis Júnior. -- São Paulo, 2016.

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Wellington Andraus.

Descritores: 1.Fígado gorduroso 2.Epidemiologia 3.Obesidade
4.Hepatopatias 5.Autópsia 6.Homens 7.Prevalência

USP/FM/DBD-285/16

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo a meus pais, **Paulo Reis** (*in memoriam*) e **Maria Amália**, gigantes no amor e dedicação a seus filhos. A meus irmãos, **Marcelo**, **Ana Paula** e **Renato**, pelo apoio incondicional em todos os momentos.

E também a minha esposa **Graziela** e meus filhos, **Rebeca** e **Paulo Victor**, que estiveram sempre a meu lado durante toda esta pesquisa.

AGRADECIMIENTO ESPECIAL

Ao **Prof. Dr. Wellington Andraus**, pela amizade, confiança e capacidade em conduzir a orientação deste estudo.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Institucionalmente, à Unidade de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que me abrigou e minha pesquisa também.

Ao **Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque**, homem generoso, que coordena com muita sabedoria uma plêiade de virtuosos e por trazer sempre palavras de otimismo.

Ao **Prof. Dr. Venancio Avancini Ferreira Alves**, uma daquelas arrumações cromossômicas que só se repetem de século em século, por navegar com segurança nas profundidades do conhecimento.

Aos professores da pós-graduação **Prof. Dr. Fauze Maluf Filho, Profa. Dra. Luciana Bertocco de Paiva Haddad, Profa. Dra. Claudia PMS Oliveira, Prof. Dr. José Tadeu Stefano, Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Júnior, Prof. Dr. Eleazar Chaib, Prof. Dr. Flávio Henrique Ferreira Galvão e Prof. Dr. Raymundo Soares de Azevedo Neto**, exemplos a serem seguidos na arte de ensinar.

À Comissão Julgadora do Exame de Qualificação que além do **Prof. Dr. Venancio Avancini Ferreira Alves** participaram a **Profa. Dra. Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin** e **Dr. Rodrigo Bronze de Martino**, mentes brilhantes que naquele momento doaram-se para melhoria da tese.

Aos colegas da UFT **Prof. Me. Itágores Hoffman I Lopes Sousa Coutinho** e **Prof. Me. Itamar Magalhães Gonçalves**, pelo constante incentivo.

Ao **Dr. Ryan Yukimatsu Tanigawa**, pela paciência e disposição em esclarecer as dúvidas de Patologia.

Ao Estadista **José Wilson Siqueira Campos**, criador do Estado do Tocantins, pela visão vanguardista nos assuntos de interesse do povo tocantinense.

Aos colegas de batalha, **Dr. Eduardo Francisco de Assis Braga**, **Dr. Marcondes Teixeira de Araújo**, **Dr. Emílio Arai**, **Dr. Jaury Engers**, **Dr. Antônio Luiz de Deus** e **Dr. Márcio Costa**, pela disposição contínua em colaborar.

A meu amigo e mago da informática **Ernandes Rodrigues da Silva**, pela ajuda indispensável na idealização e confecção do banco de dados.

Ao **Prof. Me. André Pugliese**, querido cunhado, pela inegável contribuição acadêmica e nas artes digitais, tornando sempre o tempo um valioso aliado.

À amiga de todas as horas **Vilma Libério**, secretária da pós-graduação, incansável na arte de ajudar.

Às famílias das vítimas pela compreensão da importância desta pesquisa como instrumento a ser utilizado em benefício da saúde coletiva.

Quando você descobre algo de novo

Todos dizem que não é verdade

Quando você prova que é verdade

Todos dizem que não é importante

Quando você prova que é importante

Todos dizem que não é novo.

Montaigne

1533-1592

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 dissertação, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Etiologia	3
1.2 Características histopatológicas da DHG	5
1.3 Patogênese	6
1.4 Diagnóstico	10
1.5 Epidemiologia	11
1.6 Justificativa do trabalho	13
2 OBJETIVO	14
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	16
3.1 Aspectos éticos.....	17
3.2 Material	17
3.3 Métodos	21
3.3.1 Análise histológica.....	23
3.3.2 Análise estatística.....	30
3.4 Origem dos recursos financeiros	31
4 RESULTADOS.....	32
5 DISCUSSÃO	73
6 CONCLUSÃO	79
7 ANEXOS	81
Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	82
Anexo B - Declaração de Concordância do IML com a execução do trabalho	84
Anexo C - Aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	85
Anexo D - Aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Tocantins	86

Anexo E - Declaração da verba de auxílio destinada para realização do estudo “Frequência de esteatose e esteato-hepatite em necrópsias de morte violenta em população adulta”	88
Anexo F - Tabelas.....	89
8 REFERÊNCIAS	104

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	ácido graxo
AGL	ácidos graxos livres
AMP	<i>adenosine monophosphate</i>
AMPK	<i>AMP-activated protein kinase</i>
ASH	<i>alcoholic steatohepatitis</i>
ATP	<i>adenosine triphosphate</i>
C.K	célula de Kupffer
CAPPesq	Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa
CHC	carcinoma hepatocelular
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
CTGH	conteúdo de triglicerídeo hepático
DHG	doença hepática gordurosa
DHGA	doença hepática gordurosa alcoólica
DHGNA	doença hepática gordurosa não alcoólica
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
EH	esteato-hepatite
EHA	esteato-hepatite alcoólica
EHNA	esteato-hepatite não alcoólica
ERN	espécie reativa de nitrogênio
ERO	espécie reativa de oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
HC	hepatite crônica
HC-C	hepatite C crônica
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
HSRM	<i>magnetic resonance spectroscopy</i>
IL-1	interleucina 1
IL-6	interleucina 6
IL-8	interleucina 8
IMC	Índice de Massa Corporal
IML	Instituto Médico Legal
LIM/14	Laboratório de Investigação em Patologia Hepática

NAD	<i>nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NADH	<i>reduced nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NADPH	<i>reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NAFLD	<i>nonalcoholic fatty liver disease</i>
NASH	<i>nonalcoholic steatohepatitis</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI-1:	<i>plasminogen activator inhibitor</i>
RCP	região central profunda
RCS	região central superficial
RE	retículo endoplasmático
RI	resistência insulínica
RM	ressonância magnética
SBP	Sociedade Brasileira de Patologia
SLEP	setor lateral esquerdo profundo
SLES	setor lateral esquerdo superficial
SPDP	setor posterior direito profundo
SPDS	setor posterior direito superficial
SREBP	<i>sterol regulatory element-binding proteins</i>
TASH	<i>toxicant-associated steatohepatitis</i>
TC	tomografia computadorizada
TGL	triglicerídeos
TIMPs	<i>tissue inhibitor of metalloproteinase</i>
TNF- α	<i>tumor necrosis factor alpha</i>
UFT	<i>Universidade Federal do Tocantins</i>
USA	<i>United States of América</i>
VASH	<i>virus-associated steatohepatitis</i>
VHC	vírus da hepatite C
VIGITEL	Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLDL	<i>very low density lipoprotein</i>

SÍMBOLOS

cm	centímetro
g	grama
Kcal/g	quilocaloria/grama
Kg	quilo

FIGURAS

Figura 1 -	Espectro de gravidade da doença hepática gordurosa alcoólica e não alcoólica, carcinoma hepatocelular	6
Figura 2 -	Patogênese da esteatose, esteato-hepatite e fibrose avançada/cirrose	9
Figura 3 -	Fotos de fígados coletados no IML de Palmas para a pesquisa (224 fotos)	18
Figura 4 -	Locais das biópsias hepáticas. LIM-14 FMUSP	19
Figura 5 -	Representação esquemática do processo de obtenção dos fígados nas necropsias realizadas no IML de Palmas – TO, no período entre setembro de 2011 e abril de 2013	20
Figura 6 -	Balança digital (para pesagem do cadáver), fabricada em São Paulo – Brasil	22
Figura 7 -	Objetos utilizados para acomodação do material e registros, fabricados na China	22
Figura 8 -	Balança digital (para a pesagem do fígado), fabricada no Rio Grande do Sul – Brasil	23
Figura 9 -	Amostras de fígados da pesquisa com esteatose (macro e micro).....	25
Figura 10 -	Amostras de fígados da pesquisa com esteato-hepatite (macro e micro).....	27
Figura 11 -	Amostras de fígados da pesquisa com fibrose NASH (macro e micro).....	28
Figura 12 -	Amostra de fígado da pesquisa com siderose (macro e micro).....	29
Figura 13 -	Relação da esteatose com idade, no qual se observa maior prevalência de esteatose no grupo acima de 40 anos.....	36
Figura 14 -	Relação da esteatose com IMC. No grupo com IMC ≥ 25 , houve uma maior prevalência de esteatose	37
Figura 15 -	Relação da esteatose com circunferência abdominal, no qual se observa maior prevalência de esteatose no grupo que possui alteração da circunferência abdominal	38

Figura 16 -	Relação do grau da esteatose com idade, demonstrando que se observou um aumento no grau de esteatose no grupo com idade >40 anos	40
Figura 17 -	Relação do grau da esteatose com IMC, demonstrando que houve um maior grau de esteatose no grupo com IMC ≥ 25	41
Figura 18 -	Relação do grau da esteatose com circunferência abdominal demonstra uma maior elevação do grau de esteatose correspondente à circunferência abdominal.....	42
Figura 19 -	Relação da esteato-hepatite com o IMC, evidenciando que a esteato-hepatite esteve mais prevalente no grupo com IMC ≥ 25	45
Figura 20 -	Relação da esteato-hepatite com a circunferência abdominal, demonstrando que a esteato-hepatite esteve mais prevalente no grupo com circunferência abdominal alterada.....	46
Figura 21 -	Relação do peso do fígado com esteatose. Observa-se quanto maior o peso do fígado maior será a quantidade de esteatose	49
Figura 22 -	Relação do peso do fígado com o grau de esteatose. Observa-se quanto maior o peso do fígado maior o grau de esteatose	50
Figura 23 -	Relação do peso do fígado com o sexo. O peso do fígado mostrou-se maior no sexo masculino	52
Figura 24 -	Relação do peso do fígado com IMC. Observa-se que quanto maior o IMC, maior será o peso do fígado.....	53
Figura 25 -	Relação do peso do fígado com a circunferência abdominal, demonstrando que quanto maior a circunferência abdominal maior será o peso do fígado	54
Figura 26 -	Relação do peso do fígado relativo ao peso corporal com sexo, demonstrando uma proporção menor do fígado em relação ao peso corporal no sexo feminino.	56
Figura 27 -	Relação do peso do fígado relativo ao peso corporal com IMC, demonstrando uma proporção menor do fígado em relação ao peso corporal em indivíduos com IMC ≥ 25	57

Figura 28 -	Relação do peso do fígado relativo ao peso corporal com circunferência abdominal, demonstrando uma proporção menor do fígado em relação ao peso corporal em indivíduos com circunferência abdominal alterada	58
Figura 29 -	Relação do peso do fígado relativo ao peso corporal e o grau de esteatose, demonstrando que há diferença entre o grau de esteatose e o peso do fígado em relação ao peso corporal.....	60
Figura 30 -	Relação do peso médio do fígado relativo ao peso corporal para cada incremento de 1 ano de idade, demonstrando aumento mínimo em relação à idade, sem significância estatística	61
Figura 31 -	Relação do peso médio do fígado relativo ao peso corporal para cada incremento de uma unidade IMC, demonstrando diminuição do peso relativo do fígado à medida que aumenta o IMC	62
Figura 32 -	Relação do escore de NAS com IMC, demonstrando uma maior pontuação do NAS no grupo com IMC ≥ 25 anos.....	64
Figura 33 -	Relação do escore de NAS com circunferência abdominal, demonstrando uma maior pontuação do NAS no grupo com circunferência abdominal alterada	65
Figura 34 -	Modelo de árvore regressão com fatores de risco para esteatose. Falso significa que o indivíduo tem baixa probabilidade de ter esteatose. Verdadeiro significa que o indivíduo tem alta probabilidade de ter esteatose.....	66
Figura 35 -	Relação da fibrose da hepatite crônica (HC) pela SBP com idade, demonstrando que a fibrose da HC esteve mais presente no grupo acima de 40 anos.....	68
Figura 36 -	Relação da fibrose da hepatite crônica (HC) pela SBP com sexo, demonstrando que a fibrose da HC esteve mais presente no sexo masculino.....	69
Figura 37 -	Relação da fibrose NASH com idade, evidenciando que a fibrose NASH esteve mais presente no grupo acima de 40 anos.....	70
Figura 38 -	Amostras de fígados da pesquisa com outras alterações histopatológicas (macro e micro).....	72

QUADROS

Quadro 1 -	Classificação e etiologia de doença hepática gordurosa	4
Quadro 2 -	Gradação e classificação da esteatose	24
Quadro 3 -	Escore histológico de NASH.....	26
Quadro 4 -	Estadiamento da fibrose NASH	28
Quadro 5 -	Gradação de Siderose	29
Quadro 6 -	Grau e estágio da hepatite crônica pela SBP (Sociedade Brasileira de Patologia) (Gayotto).....	30

TABELAS

Tabela 1 -	Característica da amostra com dados antropométricos estratificados por esteatose e esteato-hepatite	34
Tabela 2 -	Dados histopatológicos da amostra, estratificado por esteatose e esteatohepatite.....	35
Tabela 3 -	Prevalência da presença de esteatose e associação com variáveis clínicas e demográficas	36
Tabela 4 -	Prevalência do grau de esteatose e associação com variáveis clínicas e demográficas	39
Tabela 5 -	Prevalência do tipo de esteatose e associação com as variáveis clínicas e demográficas	43
Tabela 6 -	Prevalência da presença de esteato-hepatite e associação com as variáveis clínicas e demográficas.....	44
Tabela 7 -	Avaliação da associação entre Esteatose, Siderose Kupffer e Siderose Hepatócito	47
Tabela 8 -	Avaliação da associação entre Esteato-hepatite, Siderose Kupffer e Siderose Hepatócito.....	47
Tabela 9-	Relação do peso do fígado com alterações histológicas	48
Tabela 10 -	Relação do peso do fígado com dados antropométricos, demonstrando diferenças na média do peso do fígado para as variáveis sexo ($p<0,001$), IMC ($p<0,001$) e circunferência abdominal ($p<0,001$)	51
Tabela 11 -	Relação da média do peso do fígado relativo ao peso corporal com alterações antropométricas demonstrando a relação desta variável com sexo ($p=0,016$), IMC ($p<0,001$) e circunferência abdominal ($p=0,004$)	55
Tabela 12 -	Relação entre peso do fígado relativo ao peso corporal com Esteatose, Grau de Esteatose, Tipo de Esteatose e Esteato-Hepatite	59
Tabela 13 -	Relação estatística entre NAS e dados antropométricos, demonstrando relação deste escore com IMC ($p<0,001$) e com circunferência abdominal ($p<0,001$).....	63

Tabela 14 - Regressão Poisson Múltipla, considerando o grupo de referência dado pelo sexo feminino, idade < 40, IMC < 25, circunferência abdominal normal	66
Tabela 15 - Prevalência da presença de fibrose HC SBP e associação com as variáveis clínicas e demográficas.....	67
Tabela 16 - Prevalência da presença de fibrose NASH e associação com variáveis clínicas e demográficas	70
Tabela 17 - Outras variáveis histológicas evidenciadas em biópsias hepáticas de 224 casos de morte violenta.....	71

RESUMO

Reis Júnior PM. *Frequência de esteatose e esteato-hepatite em necropsias por morte violenta em população adulta* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: A Doença Hepática Gordurosa (DHG) é considerada um dos grandes problemas de saúde pública do novo milênio, impulsionada sobretudo pela epidemia de obesidade. Está relacionada com alta morbidade, piora da qualidade de vida e custos econômicos para a sociedade. Existem duas formas histopatológicas iniciais inseridas dentro da DHG: a esteatose e a esteato-hepatite que podem evoluir para cirrose e hepatocarcinoma. A maior parte da literatura sobre epidemiologia da doença hepática gordurosa utiliza desenhos retrospectivos e meios diagnósticos não invasivos, embora o padrão ouro seja a biópsia hepática. Medidas preventivas e de controle adequados deverão ser tomadas baseadas em informações epidemiológicas envolvendo população “sadia”. A excelente correspondência das alterações histopatológicas encontradas no cadáver em relação ao vivo permite extrapolar dados da frequência de esteatose e esteato-hepatite encontradas em uma população jovem vítima de morte violenta para uma população “normal”. Contudo, não há estudo prévio que avalie frequência e fatores preditivos de esteatose e esteato-hepatite em fígados de cadáver. O objetivo deste estudo foi avaliar a esteatose e a esteato-hepatite em fígados de adultos vítimas de morte violenta. **MÉTODOS:** As amostras foram coletadas de 224 adultos submetidos a autópsia forense a partir de setembro de 2011 a abril de 2013. Dados antropométricos e do fígado foram registrados. O exame histopatológico foi realizado em seis amostras obtidas com base em diferentes lóbulos de cada fígado. Cada amostra foi tratada com quatro corantes: hematoxilina-eosina, Perls, pricosirius e tricrômio de Masson. Desfechos de interesse foram a presença de esteatose, esteato-hepatite, fibrose e siderose. **RESULTADOS:** A amostra apresentou uma média de idade de 40 anos. A esteatose foi diagnosticada em 48,2% dos casos e esteato-hepatite em 2,7%. Uma alta prevalência de fígado gorduroso foi verificada entre homens e indivíduos mais velhos, sendo a faixa etária mais atingida entre 41-60 anos. Os fatores significativamente associados com o aumento do risco de esteatose foram circunferência abdominal ($p < 0,001$), IMC ($p < 0,001$), peso do fígado ($p=0,002$), assim como a presença de siderose ($p=0,018$). **CONCLUSÃO:** A alta prevalência de esteatose hepática foi detectada em biópsias pós-morte de uma população jovem. Uma vez que esta doença pode ter consequências clínicas severas, esse dado é importante para avaliar medidas preventivas para a doença hepática gordurosa e suas graves consequências.

Descritores: Fígado gorduroso; epidemiologia; obesidade; hepatopatias; autópsia; homens; prevalência.

ABSTRACT

Reis Júnior PM. *Steatosis and steatohepatitis frequency in necropsies by violent death in the adult population* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

BACKGROUND: Fatty liver disease (FLD) is considered one of the major public health problems of the new millennium, driven mainly by the obesity epidemic. It is related to high morbidity, worsening of quality of life and economic costs to society. There are two initial histopathological forms inserted into the FLD: steatosis and steatohepatitis which can progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Most of the literature on epidemiology of FLD using retrospective drawings and non invasive means, but the gold standard is a liver biopsy. Preventive measures and adequate control should be taken based on epidemiological information involving population "healthy". The excellent correlation of histopathologic changes found in the body in live relationship allows extrapolating data from steatosis to steatohepatitis and often found in a population young victim of violent death to a "normal" population. However, no previous study to assess the frequency and predictors of steatosis and steatohepatitis in cadaver livers. The aim of this study is to evaluate steatosis and steatohepatitis in livers of adult victims of violent death. **METHODS:** Specimens were collected from 224 adults undergoing forensic autopsy from September 2011 to April 2013. Anthropometric and liver data were recorded. Histopathological examination was performed on six biopsies obtained from different lobes of each liver. Each sample was treated with 4 stains: hematoxylin-eosin, Perls, pricosirius and trichrome Masson. Outcomes of interest were the presence of steatosis, steatohepatitis, fibrosis and siderosis. **RESULTS:** The sample had an average age of 40 years. The steatosis was detected in 48.2% of cases and 2.7% steatohepatitis. A high prevalence of fatty liver was observed among men and older individuals, the age group most affected between 41-60 years. The factors significantly associated with increased risk of steatosis were waist circumference ($p < 0.001$), BMI ($p < 0.001$), liver weight ($p = 0.002$) as well as the presence of siderosis ($p = 0.018$). **CONCLUSION:** The high prevalence of hepatic steatosis was detected in postmortem biopsy of a young population. Since this disease can have severe clinical consequences, this data is important to evaluate preventive measures for fatty liver disease and its serious consequences.

Descriptors: Fatty liver; epidemiology; obesity; liver diseases; autopsy; men; prevalence.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa (DHG) é considerada um dos grandes problemas de saúde pública do novo milênio, impulsionada sobretudo pela epidemia de obesidade e sem tratamento oficialmente aprovado ⁽¹⁾. Por muitos anos, o abuso de álcool foi visto como o principal agente etiológico da DHG ⁽²⁾. No entanto, desde a década de 1930, evidências apontavam na direção da relação entre a esteatose hepática e a obesidade, porém, esta se tornou mais evidente, a partir dos anos 1980, quando Ludwig e colaboradores descreveram uma condição indistinguível histologicamente da esteato-hepatite alcoólica, em mulheres obesas, diabéticas e sem histórico de abuso de álcool. Estava assim se construindo o conceito de esteato-hepatite não alcoólica (NASH) ⁽³⁾.

A mudança de perfil da sociedade, com o aumento do consumo de alimentos e em contrapartida a redução do nível de atividade física, aliadas a certas prerrogativas genéticas, têm levado homens, mulheres e crianças ao sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 Kg/m²) e obesidade (IMC $\geq$ 30 Kg/m²) ⁽⁴⁾. Este fato fez surgir uma nova entidade mórbida de repercussão mundial denominada doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) ⁽⁵⁾, que precede, na maioria das vezes, o desenvolvimento de doença cardiovascular isquêmica, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2 ⁽⁶⁾. Atualmente, a DHG relacionada à obesidade tem uma prevalência maior do que a hepatopatia crônica viral e alcoólica juntas ⁽⁷⁾ e parece ser a principal causa de cirrose criptogênica ^(8, 9). Mais alarmante ainda, a esteatose não alcoólica é a principal causa de doença hepática em crianças e adolescentes ^(10, 11).

Comparados com indivíduos magros, os portadores de sobrepeso têm o risco três vezes maior em desenvolver fibrose hepática ⁽¹²⁾, que é um sinal de doença em evolução e complicações relacionadas ao fígado ao longo de 10 anos de acompanhamento ⁽¹³⁾.

Estima-se que o custo com cuidados de saúde em um período de 5 anos aumente em, aproximadamente, 30% quando o indivíduo desenvolve DHG, acarretando um maior custo econômico à sociedade ⁽¹⁴⁾. Fatores de risco (sexo, obesidade, fumo etc.) e comorbidades (hepatite viral, hemocromatose, HIV) são relacionados como fatores prognósticos ^(15, 16).

A DHG compromete a qualidade de vida e está associada ao aumento da morbidade. Embora os indivíduos portadores de esteato-hepatite não alcoólica tenham uma mortalidade relacionada à doença hepática aumentada em relação à população geral, a principal causa de morte neste grupo é a doença cardiovascular. Naqueles portadores de esteato-hepatite alcoólica, a principal causa de morte são doenças relacionadas ao fígado ⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

1.1 Etiologia

A DHG é uma causa importante de doença hepática crônica e divide-se em doença hepática gordurosa alcoólica (DHGA), causada pela ingestão abusiva de álcool (> de 10 g/dia para mulheres e > de 20 g/dia para homens) ⁽²¹⁾ e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) que, por sua vez, divide-se em primária e secundária ⁽¹⁷⁾. A DHGNA primária refere-se a um espectro de doença hepática relacionada à obesidade, à resistência insulínica e a outros componentes da síndrome metabólica ⁽²²⁾, e a DHGNA secundária está associada a diversas outras causas (Quadro 1). Atualmente, tem-se evitado o termo secundária, preferindo-se incluir na nomenclatura o fator causal, por exemplo, esteatose/esteato-hepatite por drogas, por nutrição parenteral total, etc ⁽²³⁾.

Os dados do Quadro 1 apresentam a classificação e a etiologia da doença hepática gordurosa.

Quadro 1 - Classificação e etiologia de doença hepática gordurosa

Alcoólica
Não Alcoólica
Primária (resistência insulínica)
Obesidade, diabetes, hiperlipidemia, síndrome metabólica)
Secundária (outras causas)
Infecção viral (hepatite B, C, Epstein-Barr, HIV)
Drogas (amiodarona, glicocorticoides, tamoxifen, etc.)
Procedimentos cirúrgicos (bypass jejuno-ileal, derivação biliopancreática, etc.)
Nutricional (nutrição parenteral total, jejum, etc.)
Erros inatos do metabolismo (doença de Wilson, abetalipoproteinemia, etc.)
Condições endócrino-metabólicas (hipotireoidismo, gravidez, lipodistrofia, etc.)
Toxinas (solventes orgânicos, toxinas de cogumelos)

Fonte: de Reid, 2001 ⁽²⁴⁾; Ramesh, 2005 ⁽²⁵⁾; Musso, 2009 ⁽²³⁾.

Peng et al. relataram que esteatose hepática é mais prevalente em indivíduos portadores de hepatite crônica por vírus B do que na população geral, embora mais estudos precisariam ser realizados para confirmar esta associação ⁽²⁶⁾. Álcool (esteato-hepatite alcoólica, **ASH**), obesidade (esteato-hepatite não alcoólica, **NASH**) e tóxicos ambientais (esteato-hepatite associada a tóxicos, **TASH**) estão entre as principais causas de esteato-hepatite ⁽²⁷⁾. A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) precisa ser vista também como doença metabólica, abrindo novos caminhos para compreensão de uma esteato-hepatite relacionada a vírus (**VASH**) ⁽²⁸⁾. A esteato-hepatite associada a tóxicos (TASH) foi citada pela primeira vez em 2010, após confirmação pela biópsia hepática, em pacientes que não ingeriam álcool nem eram obesos, expostos a cloreto de vinila ⁽²⁹⁾.

Existem fortes indícios de interação entre as duas vias de hepatotoxicidade, a alcoólica e a não alcoólica primária, visto que condições da síndrome metabólica podem ampliar os efeitos potenciais do álcool e

vice-versa ⁽³⁰⁾. Há inclusive afirmação de que se trata da mesma doença com fatores de riscos distintos ⁽³¹⁾.

1.2 Características histopatológicas da DHG

Existem duas formas histopatológicas iniciais inseridas dentro da DHG: a esteatose e a esteato-hepatite ⁽³²⁾. Esteatose é a resposta mais comum do fígado a diversos tipos de agressão. O fígado é considerado esteatótico quando seus hepatócitos contêm mais de 5% de triglicerídeos ⁽³³⁾. A esteatose está presente em 90% de DHGA e 100% em DHGNA ⁽³⁴⁾. Em um segundo momento, obedecendo a uma sequência patogênica, ocorrem fenômenos degenerativos (balonização e corpúsculo de Mallory-Denk) que, associados a processos inflamatórios, desencadeiam esteato-hepatite, a expressão mais significativa da DHG ^(13, 35, 36). A esteato-hepatite pode evoluir para cirrose, com distorção da arquitetura hepática, aumentando o risco de carcinoma hepatocelular (CHC).

A cirrose e o hepatocarcinoma derivam de doenças hepáticas crônicas ⁽³⁷⁾. Em 2010, a cirrose foi a oitava causa de morte nos Estados Unidos da América, totalizando 49.500 mortes ⁽³⁸⁾, e o câncer primário do fígado o quinto tumor maligno mais frequente ⁽³⁹⁾, sendo a segunda causa de morte em homens por câncer no mundo ⁽⁴⁰⁻⁴³⁾.

Estudos demonstram que o CHC pode originar-se ainda diretamente de esteatose ou esteato-hepatite (Figura 1) ⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾. Pesquisadores alemães identificaram a esteato-hepatite como causa subjacente de CHC em 24% dos pacientes em comparação com 23,3% de portadores de infecção crônica pelo VHC ⁽⁴⁸⁾. Observa-se que apenas entre 20% e 40% dos casos de esteatose evoluem para formas mais graves da doença (Figura 1) ^(35, 49). Aproximadamente, 13% dos casos de carcinoma hepatocelular (CHC) estão relacionados à *NASH* ⁽⁵⁰⁾.

Figura 1 - Espectro de gravidade da doença hepática gordurosa alcoólica (DHGA) e não alcoólica (DHGNA); CHC (carcinoma hepatocelular)

1.3 Patogênese

Em mamíferos, o fígado desempenha papel central no metabolismo da glicose, dos ácidos graxos e do colesterol. É o maior distribuidor de lipídios, porém sua capacidade de estoque é limitada ⁽⁵¹⁾. No contexto atual, os lipídios têm importante destaque na saúde, na nutrição e nas doenças. Dentre os componentes estruturais das células, os lipídios são os que mais produzem alterações macroscópicas quando presentes em maior quantidade. No fígado, estas alterações são visualizadas, sobretudo, pelo aumento de volume e pela coloração amarelada ⁽⁵²⁾. Os triglicerídeos são o modo mais eficiente que as células encontram para armazenar ácido graxo livre – AGL (em forma de gotículas de gordura) e ofertar nutrientes para uma demanda de energia flutuante. Isto se dá por duas propriedades específicas dos triglicerídeos: maior teor calórico - 9 Kcal/g, contra 4,5 Kcal/g dos carboidratos e 4 Kcal/g das proteínas e também pela insolubilidade em água, o que permite que se acumulem sem efeito osmótico ou coloidal para as células ⁽⁵³⁾.

A histopatogênese da DHGNA assemelha-se à da DHGA, envolvendo citocinas, adipocinas, estresse oxidativo e apoptose ⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾. Algumas poucas

diferenças podem ser verificadas, como por exemplo, o depósito de ferro no fígado mais acentuado na doença alcoólica e o grau de esteatose mais evidente na doença não alcoólica ⁽⁵⁸⁾. A exposição crônica de células a elevadas concentrações de fatores de risco (ácidos graxos livres, álcool, etc.) provoca disfunção e em algumas circunstâncias a morte celular em razão da lipotoxicidade.

A síntese de triglicerídeos é um dos mecanismos compensatórios do hepatócito para combater esta sobrecarga de AGL. Vários mecanismos que tentam reduzir a gordura dos hepatócitos também diminuem a viabilidade dos mesmos ^(51, 59). Inicialmente, o fígado sofreria um processo de acúmulo excessivo de ácidos graxos nos hepatócitos (*1º hit*), com eventos devastadores em sequência, tais como: estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial e endotoxemia crônica (*2º hit / múltiplos hits*), provocando danos à célula hepática, inflamação e fibrose ^(59, 60). Acredita-se que, em todas estas etapas (aumento na produção de ROS, resistência à insulina etc.), a sobrecarga de ferro seja um fator agravante ^(61, 62).

O acúmulo de triglicerídeos (TGL) no fígado é a marca registrada da esteatose, que se dá por vias pouco compreendidas, mas advém basicamente de quatro fatores: aumento da captação lipídica, aumento da síntese de novo dos ácidos graxos, diminuição da síntese/secreção de lipoproteína e redução da oxidação lipídica ⁽⁶³⁾. O estresse oxidativo em razão das espécies reativas de oxigênio - resultantes da disfunção mitocondrial, oxidação de ácidos graxos peroxissomal e microssomal, associado à peroxidação lipídica, caracterizam a esteato-hepatite ⁽⁶⁴⁾. Os fatores causadores de lesões em hepatócitos esteatóticos são múltiplos e variam, de acordo com a causa de acúmulo de gordura.

O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre fatores oxidantes e antioxidantes. A fonte de agentes oxidantes na esteato-hepatite inclui: espécies reativas de oxigênio, citocromo p450 e ferro hepático ⁽⁶⁵⁾. A produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α e IL-6 ⁽⁶⁶⁾, é

desencadeada pelo estresse oxidativo que também se manifesta por sua toxicidade - danos nos lipídios celulares, proteínas e inibindo as funções do DNA ⁽⁶⁷⁾. Além disto, o estresse oxidativo induz disfunção mitocondrial que provoca a diminuição da síntese de ATP ⁽⁵⁴⁾, levando à balonização dos hepatócitos com posterior necrose. O aumento da atividade das caspases (proteases clivadoras) decorrente da disfunção mitocondrial desencadeia apoptose ⁽⁶⁸⁾. Para conter estes efeitos nocivos, o hepatócito lança mão de defesas antioxidantes (enzimáticas e não enzimáticas) e antiapoptóticas, tornando-se vulnerável pela diminuição destas reservas. O dano hepático se estabelece pelo estresse desenvolvido nas células para manter a homeostase. Situações que impedem a célula hepática de realizar a detoxificação lipídica na vigência de aumento de captação de AGL são responsáveis por dano hepático severo. Portanto, qualquer falha nesse processo de regulação é fatal para a célula (Figura 2) ⁽⁶⁹⁾.

SREBP, proteínas de ligação a elemento regulador de estero; CEH, célula estrelada hepática; CHC, carcinoma hepatocelular; TGL, triglicerídeos; RE, retículo endoplasmático; AGL, ácido graxo livre; MEC, matriz extracelular; EROS, espécies reativas de oxigênio; ATP, adenosina trifosfato

Figura 2 - Patogênese da esteatose, esteato-hepatite e fibrose avançada/cirrose

A perda aguda de hepatócitos maduros dispara mecanismos proliferativos compensatórios em hepatócitos adjacentes. Mas, quando submetida a estresse crônico, essa proliferação é inibida em seu ciclo celular, não conseguindo substituir a tempo os hepatócitos que estão morrendo. Nesta fase de atrofia, o fígado lança mão de células progenitoras, que também se replicam, mas de forma menos eficiente que os hepatócitos maduros saudáveis ⁽⁷⁰⁾. A ativação das células de Kupffer por endotoxinas derivadas do intestino causa também liberação de citocinas (TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8), hipermetabolismo hepatocítico e ativação da célula estrelada hepática (CEH) que se transforma em miofibroblasto, dando início a fibrogênese ⁽⁷¹⁾. Esta nova etapa resume-se na substituição desordenada do parênquima hepático lesado por elementos da matriz extracelular, formando uma verdadeira barreira fibrótica que separa os sinusoides dos hepatócitos ^(72, 73).

Diversos outros fatores estimulam a CEH, tais como: fagocitose de corpos apoptóticos, mediadores pró-fibrogênicos e fatores de crescimento derivado de plaquetas. Uma das consequências desta ativação é a redução dos fatores parácrinos que mantêm a capacidade vital e de replicação dos hepatócitos vizinhos. Outros elementos produzidos pelos miofibroblastos inibem a produção de fatores de crescimento dos hepatócitos, tais como: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI)-1 e inibidor tecidual de metaloproteinases (TIMPs). A leptina e a angiotensina promovem a proliferação e sobrevivência dos miofibroblastos para produzirem colágeno tipo I. Estes miofibroblastos privam também os hepatócitos de fatores tróficos, normalmente produzidos por eles. Este esforço contínuo em regenerar células hepáticas danificadas promove a hepatocarcinogênese, sob a ação deletéria dos EROS (Figura 2) ^(74, 75).

1.4 Diagnóstico

Existe grande interesse em utilizar métodos não invasivos, como a dosagem sérica dos marcadores de lesão e função hepática e também

métodos de imagem para a avaliação da doença hepática gordurosa e suas consequências, inclusive para avaliar tratamento instituído. As enzimas hepáticas no soro têm baixa sensibilidade e especificidade e seu limite de corte é desconhecido na doença gordurosa do fígado.

Os exames de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética) têm como fator limitante a pouca sensibilidade quando a massa de hepatócito é acometida em menos de 30%, e não conseguem diferenciar esteatose da esteato-hepatite ⁽⁷⁶⁾. A elastografia transitória, baseada na tecnologia do ultrassom ou ressonância, apresenta-se como uma promissora modalidade não invasiva para avaliar o grau de fibrose hepática, que é o indicador mais objetivo de dano hepático e o melhor marcador prognóstico de morbidade e mortalidade em doenças hepáticas de várias etiologias ^(37, 77-81). Em todos estes métodos de imagem, deve-se levar em conta a experiência do examinador. Uma nova disciplina vem despertando interesse dos hepatologistas – a metabolômica – que tem a possibilidade de avaliar alterações bioquímicas (biomarcadores) por meio de espectrometria de massa ou espectrometria por ressonância nuclear magnética, nas fases entre o fígado normal e o hepatocarcinoma ⁽⁸²⁾.

Apesar dos avanços dos métodos de imagem para detectar a esteatose, a biópsia hepática continua sendo uma ferramenta indispensável na identificação de seus diversos estágios evolutivos ⁽⁸³⁾. Este método é a chave para determinar o diagnóstico morfológico, etiológico e a gravidade da doença ⁽⁸⁴⁾. Pelo menos, duas biópsias se fazem necessárias para estabelecer um diagnóstico mais representativo das alterações hepáticas ⁽⁸⁵⁾.

1.5 Epidemiologia

Para o ano de 2025, projeta-se que 90% dos norte-americanos estarão com sobrepeso e metade destes, obesos ⁽⁸⁶⁾. Atualmente, quase um terço das crianças (2-19 anos) e dois terços dos adultos estão obesos ou

com sobrepeso. Em perspectiva, avalia-se a redução de 7 anos na expectativa de vida da população ⁽⁸⁷⁾.

Estima-se que o consumo exagerado de álcool por longo período seja a terceira causa principal de todas as mortes evitáveis nos Estados Unidos da América, perdendo apenas para o tabagismo e o excesso de peso, sendo a DHGA responsável por 13.000 mortes por ano ⁽⁸⁸⁾. A prevalência de DHA nos E.U.A é estimada em 2% - 2,5% ⁽⁸⁹⁾.

Métodos de imagens conseguem estabelecer uma alta prevalência de esteatose hepática: na América do Norte (30% - 33%), na América do Sul (35,2%), na Europa (20% - 35%), na Ásia (13,5% - 32%), na Austrália (12,8%) e na África (8,7%) avaliados por ultrassonografia ⁽⁹⁰⁻⁹²⁾. Esta prevalência tende a aumentar com a idade, podendo atingir seu ápice na faixa etária entre 40 e 59 anos ^(93, 94).

Em estudos de autópsias, a frequência de esteatose tem variado entre 16% e 64% de acordo com a população estudada e o método de diagnóstico, tais como histopatológico, ultrassonografia, ressonância magnética etc ^(49, 95, 96). A estimativa de NASH é de 2% a 5% da população geral ⁽⁹⁷⁾.

No Brasil, dados de frequência de esteatose hepática são fornecidos por estudos realizados com ultrassonografia, que varia entre 18,1% e 41,5%, de acordo com a região do País e o IMC (Índice de Massa Corpórea, calculado pelo peso em kg dividido pelo quadrado da altura) ⁽⁹⁸⁾. Em um estudo multicêntrico nacional que se avaliava a frequência de DHGNA por métodos não invasivos, verificou-se alto índice de NASH (58%) no subgrupo que fizera biópsia do fígado ⁽⁹⁹⁾.

Em Palmas, Região Norte do Brasil, o IML atende a uma população de, aproximadamente, 322.775 habitantes provenientes de 17 cidades circunvizinhas. Registram-se algumas particularidades, tais como: é a sétima capital com maior consumo de bebida alcoólica do Brasil, dado demonstrado em pesquisa do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para

Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel)*, realizada em parceria com o Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde da Universidade de São Paulo em 2014*. Conforme o mesmo estudo é uma das capitais brasileiras com menor índice de obesos (15,7%) e onde mais se pratica atividade física (41,4%), a despeito de hábitos regionais caracterizados pela ingestão de alimentos muito ricos em gordura (45%).

1.6 Justificativa do trabalho

A maior parte da literatura sobre epidemiologia da doença hepática gordurosa utiliza desenhos retrospectivos e meios diagnósticos não invasivos⁽⁹⁹⁾. O aumento progressivo de casos nas últimas décadas, aliado a altos custos do tratamento, torna imperativo que informações epidemiológicas mais precisas envolvendo população “sadia” sejam produzidas para orientar medidas preventivas e de controle adequados⁽¹⁰⁰⁾. No caso de transplante, fatores preditivos para estratificar melhor o fígado do doador precisam ser identificados, considerando que apenas 20% destes fígados são biopsiados no pré-operatório⁽¹⁰¹⁾, prevenindo assim complicações, tais como lesões de reperfusão e falência do enxerto⁽¹⁰¹⁾. Portanto, frente as limitações atuais de modalidades diagnósticas em avaliar esteatose hepática, o exame do fígado em cadáveres poderá ser um caminho para determinar os riscos da doença do fígado gorduroso. Pelo que se sabe, contudo, não há estudo prévio que avalie frequência e fatores preditivos de esteatose e esteato-hepatite em fígados de cadáver. Este estudo é uma tentativa de preencher esta lacuna da literatura.

* Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2014 Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar a frequência de esteatose e esteato-hepatite em uma população adulta, vítima de morte violenta, sem doenças prévias conhecidas, por meio de necropsias.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq, HC-FMUSP) e pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Tocantins (UFT), em concordância com a direção geral do Instituto Médico Legal (IML) de Palmas-TO. Foi obtido consentimento informado de todos os familiares ou responsáveis legais dos indivíduos pesquisados, preservando sua total privacidade, de acordo com os pressupostos do *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*, em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS) Genebra, 1993.

3.2 Material

O material foi obtido de 224 indivíduos, vítimas de morte violenta, não selecionados, submetidos a necropsia no Instituto Médico Legal da cidade de Palmas, capital do Estado do Tocantins, no período entre setembro de 2011 e abril de 2013 (Figura 3). Neste período, foram realizadas 697 necropsias. A análise microscópica foi realizada no LIM-14, Laboratório de Investigação em Patologia Hepática da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo/SP por um único Patologista com experiência em hepatologia e de modo cego.

Figura 3 - Fotos de fígados coletados no IML de Palmas para a pesquisa (224 fotos)

Foram realizadas autópsias completas com o objetivo de esclarecer questões legais. Os dados antropométricos foram registrados; sendo realizada dosagem de álcool no sangue, quando possível. O trabalho envolveu a coleta prospectiva e analítica de seis biópsias por fígado (Figura 4), totalizando a confecção de 1.344 blocos de parafina ao final. O tecido hepático biopsiado foi processado e enviado para análise histopatológica.

Figura 4 - Locais das biópsias hepáticas. LIM-14 FMUSP

Critérios de exclusão (Figura 5): indivíduos com mais de 24 horas de óbito (possibilidade de influência do tempo de morte sobre alterações histológicas), indivíduos com mais de 24 horas de internação hospitalar, em razão de interferência de drogas e disfunção hepática precoce pela internação ⁽¹⁰²⁾, os não autorizados pela família, os menores de 18 anos (população adulta), morte de causa indeterminada (possibilidade de morte clínica) e aqueles indivíduos cujo fígado foi totalmente destruído pelo

trauma. No entanto, perdas ocorreram, tanto na etapa de coleta de fígados, por falha na logística de captação, como no processamento histológico, sendo esta a principal causa de perda.

Figura - 5 Representação esquemática do processo de obtenção dos fígados nas necropsias realizadas no IML de Palmas – TO, no período entre setembro de 2011 e abril de 2013

3.3 Métodos

A rotina metodológica para coleta de material foi estabelecida da seguinte forma:

Figura 6 - Balança digital (para pesagem do cadáver), fabricada em São Paulo - Brasil

Figura 7 - Objetos utilizados para acomodação do material e registros, fabricados na China

Figura 8 - Balança digital (para a pesagem do fígado), fabricada no Rio Grande do Sul - Brasil

3.3.1 Análise histológica

Cada amostra foi individualmente analisada em relação à presença de esteatose, alterações inflamatórias e degenerativas, fibrose e sobrecarga férrica.

Considera-se esteatose, o acúmulo de triglicerídeos, macro ou microgoticular, envolvendo 5% ou mais dos hepatócitos. A esteatose hepática macrogoticular foi definida como células com vacuolização citoplasmática volumosa, que rechaçam o núcleo do hepatócito para a periferia. A esteatose hepática microgoticular foi definida como células com vacuolizações citoplasmáticas diminutas que não rechaçam o núcleo para a periferia do hepatócito. A esteatose foi estimada em porcentagem de células acometidas em escalas de 0% até 5%, 5%-10%, 10%-20% e, assim por diante, além de semiquantificação em graus 1 (5%-33%), 2 (34%-66%) e 3

(acima de 66%). A topografia das células esteatóticas também foi avaliada, de acordo com a zonalidade, sendo zona 1 a região periportal, zona 3, a região centrolobular e a zona 2, intermediária entre 1 e 3 (Quadro 2).

Quadro 2 - Gradação e classificação da esteatose

Esteatose	Gradação	Tipo	Zona Acometida					
	0	Microgoticular	1	2	3			
	1							
	2	Macrogoticular						
	3

Figura 9 - Amostras de fígados da pesquisa com esteatose (macro e micro)

O diagnóstico de esteato-hepatite foi realizado, conforme descrito por Kleiner e colaboradores ⁽¹⁰³⁾, utilizando como critério mínimo a esteatose, a inflamação lobular e a balonização (Quadro 3). Ainda a pontuação de atividade da DHGNA (*NAS Hactivity Score – NAS*) foi calculada.

A inflamação lobular é frequentemente leve sendo caracterizada por um infiltrado inflamatório misto, composto de neutrófilos e células mononucleares.

Neste estudo, a inflamação portal foi utilizada para avaliar hepatite crônica.

A balonização hepatocelular, que corresponde à degeneração hidrópica dos hepatócitos, foi caracterizada pelos contornos arredondados das células, acompanhadas de clarificação do citoplasma. Esta alteração foi graduada em grau 1, se discreta, ou grau 2, se acentuada, correspondendo ao dobro do tamanho de hepatócitos adjacentes. A lesão hepatocítica pode também ser demonstrada pela presença de corpos apoptóticos ou necrose lítica.

Quadro 3 - Escore histológico de NASH

Componentes para gradação	Grau				
	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Variação
Esteatose	<5%	5 - 33%	34 - 66%	>66%	0 - 3
Inflamação lobular	0 / 20x	<2 / 20x	2 - 4 / 20x	>4 / 20x	0 - 3
Balonização	0	inaparente	facilmente notada		0 - 2
NAS	<3 NASH improvável; 3-4 duvidoso; ≥5 sugestivo de NASH				0-8

Fonte: Kleiner ¹⁰³

Corpos de Mallory–Denk são inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas comumente encontradas próximo ou ao redor do núcleo de hepatócitos balonizados na esteato-hepatite.

Figura 10 - Amostras de fígados da pesquisa com esteato-hepatite (macro e micro)

O estadiamento anatomopatológico da fibrose NASH foi efetuado, de acordo com o proposto por Kleiner, podendo ser vista em fígados cirróticos e não cirróticos (Quadro 4).

Quadro 4 - Estadiamento da fibrose NASH

Estágio da fibrose	Localização
1A	Zona 3 - Perisinusoidal - leve
1B	Zona 3 - Perisinusoidal - moderado
1C	Portal - Periportal apenas
2	Perisinusoidal + Portal/Periportal
3	Pontes fibroses; C-C;C-P;P-P
4	Cirrose

Fonte: Kleiner ¹⁰³

Figura 11 - Amostras de fígados da pesquisa com fibrose NASH (macro e micro)

A sobrecarga férrica foi avaliada em relação aos compartimentos celulares acometidos: hepatócitos, células de Kupffer e macrófagos portais. A graduação da siderose foi efetuada em graus de 0 a 4. Grau zero: ausência de grânulos ou dificilmente discerníveis; grau 1: grânulos pouco discerníveis, mas presentes; grau 2: grânulos perceptíveis ao aumento de 100x; grau 3: grânulos discerníveis ao aumento de 50x e grau 4: grânulos visíveis a olho nu, com lâminas intensamente azuladas (Quadro 5).

Quadro 5 - Gradação de Siderose

Localização/ Gradação	Células de Kupffer	Hepatócitos	Macrófagos Portais
Grau 0	ausência de grânulos ou dificilmente discerníveis		
Grau 1	grânulos pouco discerníveis, mas presentes		
Grau 2	grânulos perceptíveis ao aumento de 100x		
Grau 3	grânulos discerníveis ao aumento de 50x		
Grau 4	grânulos visíveis a olho nu

Figura 12 - Amostra de fígado da pesquisa com siderose (macro e micro)

Os casos com padrão histológico de hepatite crônica foram graduados e estadiados, conforme o esquema proposto pela Sociedade Brasileira de Patologia ⁽¹⁰⁴⁾ (Quadro 6).

Quadro 6 - Grau e estágio da hepatite crônica pela SBP (Sociedade Brasileira de Patologia) (Gayotto)

Alteração histopatológica	Grau
Atividade parenquimatosa	0 - 4
Inflamação portal	0 - 4
Atividade periportal	0 - 4
Fibrose HC SBP	0 - 4

Todas as informações foram utilizadas para alimentar um banco de dados composto de seis tabelas (tabela_Usuário, tabela_Paciente, tabela_Fígado, tabela_Lâmina, tabela_Análise, tabela_Diagnóstico); disponibilizado via website com registro próprio de domínio (pauloprocto.med.br) para facilitar a comunicação entre os pesquisadores. Atualmente, o banco conta com 224 indivíduos catalogados, com registro de 1.344 biópsias analisadas por quatro corantes diferentes cada uma, totalizando 5.376 lâminas estudadas.

3.3.2 Análise estatística

Os escores considerados para a caracterização do fígado utilizam as variáveis: Esteatose, Grau de Esteatose, Região Afetada, Balonização, Atividade Inflamatória NASH (inflamação lobular), corpúsculo de Mallory-Denk, Siderose Kupffer, Siderose Hepatócito, Siderose Macrófago, Fibrose NASH e Fibrose HC SBP.

É importante salientar que as variáveis Siderose Kupffer, Siderose Hepatócito, Siderose Macrófago, Atividade Inflamatória NASH (inflamação

lobular), Fibrose NASH, Fibrose HC SBP são escalas ordinais. Contudo, como o número de indivíduos com escores maiores do que zero é pequeno na amostra, optou-se por considerar tais variáveis como binárias, isto é, a presença (escore > 0) ou ausência (escore = 0) da característica.

Para a classificação do indivíduo em relação aos diversos escores associados ao fígado foi definido que a região do fígado escolhida corresponde à região com o maior grau de esteatose para cada indivíduo. Além dos escores associados ao fígado, foram consideradas como fatores de risco as variáveis Idade (> 40 anos), Circunferência Abdominal alterada (> 102 para homens e > 88 para mulheres), IMC (≥ 25), Sexo, peso e volume do fígado e sobrecarga de ferro hepático (siderose). Qualquer siderose foi considerada como a presença de siderose em qualquer uma das células (Kupffer, hepatócito ou macrófago).

As variáveis quantitativas foram expressas por meio de média $\pm$ desvio-padrão, e as variáveis qualitativas foram apresentadas por percentual (frequência). O teste de Fisher foi aplicado para avaliar a associação entre as variáveis, e as prevalências foram estimadas acompanhadas do intervalo de confiança 95% ⁽¹⁰⁵⁾. Um modelo de regressão Poisson múltipla possibilitou estimar razões de prevalência. Por fim, um modelo árvore de regressão demonstrou como principal fator de risco para esteatose o IMC associado à circunferência abdominal. Os resultados foram considerados significantes para valor $p < 0,05$. Todos os cálculos foram realizados pelo programa estatístico R, versão 3.1.2 (R Core Team, 2014).

3.4 Origem dos recursos financeiros

O trabalho foi desenvolvido no LIM-14 (Laboratório de Investigação em Patologia Hepática da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo/SP), com recursos próprios e do Estado do Tocantins, por meio da Secretaria Estadual de Saúde – SESAU, pelo programa de incentivo à pesquisa.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

A amostra de 224 indivíduos tem uma idade média de 39,7 ($\pm 16,57$) anos, com uma alta proporção de esteatose observado em homens, sendo a faixa etária mais atingida a categoria de 41-60 anos (Tabela 1).

Tabela 1 - Característica da amostra com dados antropométricos estratificados por esteatose e esteato-hepatite

Variável	Total (224)	Esteatose(108)	Esteato-hepatite (6)
Idade	39,7 ($\pm 16,57$)	41,75 ($\pm 15,02$)	47,17 ($\pm 8,95$)
menor ou igual a 20	24 (10,7%)	7 (6,5%)	0 (0 %)
21 a 40	107 (47,8%)	45 (41,7%)	1 (16,7%)
41 a 60	69 (30,8%)	46 (42,6%)	5 (83,3%)
acima 60	24 (10,7%)	10 (9,3%)	0 (0%)
Feminino	41 (18,3%)	19 (17,6%)	0 (0%)
IMC	24,25 ($\pm 4,69$)	26,04 ($\pm 4,99$)	31,52 (± 5)
Volume do fígado	3403,67 ($\pm 1771,02$)	3624,85 ($\pm 1889,62$)	6148 ($\pm 2840,39$)
Peso do fígado	1586,41 ($\pm 412,54$)	1674,59 ($\pm 469,02$)	2228,17 ($\pm 791,03$)
Circ. abdominal	84,65 ($\pm 18,05$)	91,59 ($\pm 19,56$)	113,33 ($\pm 21,56$)

IMC - índice de massa corporal

Para os indivíduos com alterações hepáticas gordurosa, a maioria dos casos (80,6%) apresentou esteatose grau 1, com 50% dos casos de esteato-hepatite com esteatose Grau 2. Balonização foi detectada em 15/224 (6,7%), 60% dos quais Grau 1. Quase metade de todos os casos (42,4%) apresentava inflamação NASH, sendo a maioria classificada como grau 1. Quatro casos apresentaram fibrose NASH, em três foi detectada esteatose, e em dois esteato-hepatite. Sobrecarga de ferro hepático foi identificado em 8% de todos os casos e em 13% dos casos de esteatose, independente desta siderose estar presente em hepatócitos, Células de Kupffer ou macrófagos (qualquer siderose), demonstrando nesta situação significância estatística ($p=0,018$). No entanto, a sobrecarga de ferro estava presente em

apenas um caso com esteato-hepatite. Embora a presença de corpos de Mallory Denk não seja necessário para o diagnóstico de NASH, esta alteração estava presente em 5 de 6 casos de esteato-hepatite (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados histopatológicos da amostra, estratificado por esteatose e esteatohepatite

Variável	Total (224)	Esteatose (108)	Esteato-hepatite (6)
Grau de esteatose			
1	87 (80,6 %)	87 (80,4 %)	2 (33,3 %)
2	11 (10,2 %)	11 (10,3 %)	3 (50 %)
3	10 (9,3 %)	10 (9,3 %)	1 (16,7 %)
Grau de balonização			
1	9 (60 %)	9 (60 %)	2 (33,3 %)
2	3 (20 %)	3 (20 %)	2 (33,3 %)
3	3 (20 %)	3 (20 %)	2 (33,3 %)
Grau de inflamação NASH			
0	129 (57,6 %)	14 (13 %)	0 (0 %)
1	93 (41,5 %)	92 (85,2 %)	4 (66,7 %)
2	2 (0,9 %)	2 (1,9 %)	2 (33,3 %)
Inflamação NASH	95 (42,4 %)	94 (87 %)	6 (100 %)
Corpos de Mallory Denk	8 (3,6 %)	8 (7,5 %)	5 (83,3 %)
Grau de Fibrose NASH			
0	220 (98,2 %)	105 (97,2 %)	4 (66,7 %)
1	2 (0,9 %)	1 (0,9 %)	0 (0 %)
2	2 (0,9 %)	2 (1,9 %)	2 (33,3 %)
Fibrose NASH	4 (1,8 %)	3 (2,8 %)	2 (33,3 %)
Grau de siderose das células de Kupffer			
0	214 (95,5 %)	100 (92,6 %)	5 (83,3 %)
1	9 (4 %)	7 (6,5 %)	1 (16,7 %)
2	1 (0,4 %)	1 (0,9 %)	0 (0 %)
Siderose das células de Kupffer	10 (4,5 %)	8 (7,4 %)	1 (16,7 %)
Grau de siderose de hepatócito			
0	220 (98.2 %)	106 (98.1 %)	6 (100 %)
1	4 (1.8 %)	2 (1.9 %)	0 (0 %)
Siderose de hepatócitos	4 (1.8 %)	2 (1.9 %)	0 (0 %)
Grau de siderose de macrófago			
0	219 (97.8 %)	103 (95.4 %)	6 (100 %)
1	3 (1.3 %)	3 (2.8 %)	0 (0 %)
3	2 (0.9 %)	2 (1.9 %)	0 (0 %)
Siderose de macrófago	5 (2.2 %)	5 (4.6 %)	0 (0 %)
Qualquer siderose	18 (8 %)	14 (13 %)	1 (16,7 %)
Colelitíase	3 (1.3 %)	2 (1.9 %)	0 (0 %)

Há associação entre a presença de esteatose e o grau de esteatose com idade ($p = 0,003$), IMC ($p < 0,001$) e circunferência abdominal ($p < 0,001$) (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3 - Prevalência da presença de esteatose e associação com variáveis clínicas e demográficas

		Esteatose	
Variável		Percentual (IC 95%)	Valor p
Sexo	Feminino	46,34 (32,09 - 61,24)	0,863
	Masculino	48,63 (41,5 - 55,83)	
Idade	≤ 40	39,69 (31,74 - 48,26)	0,003
	> 40	60,22 (50,04 - 69,55)	
IMC	< 25	34,25 (27,05 - 42,28)	$< 0,001$
	≥ 25	74,36 (63,58 - 82,76)	
Circunferência Abdominal	Normal	41,49 (34,69 - 48,64)	$< 0,001$
	Alterado	83,33 (67,6 - 92,4)	

IMC - índice de massa corporal

Figura 13 - Relação da esteatose com idade, no qual se observa maior prevalência de esteatose no grupo acima de 40 anos

IMC - índice de massa corporal

Figura 14 - Relação da esteatose com IMC. No grupo com IMC ≥ 25 , houve uma maior prevalência de esteatose

Figura 15 - Relação da esteatose com circunferência abdominal, no qual se observa maior prevalência de esteatose no grupo que possui alteração da circunferência abdominal

Tabela 4 - Prevalência do grau de esteatose e associação com variáveis clínicas e demográficas

Variável	Grau de Esteatose			Valor p
	Percentual (IC 95%)			
	0	1	2 ou 3	
Sexo				
Feminino	53,66 (38,76 - 67,91)	41,46 (27,79 - 56,65)	4,88 (0,57 - 17,2)	0,622
Masculino	51,37 (44,17 - 58,5)	38,25 (31,53 - 45,48)	10,38 (6,7 - 15,76)	
Idade				
≤ 40	60,31 (51,74 - 68,26)	34,35 (26,78 - 42,85)	5,34 (2,46 - 10,87)	0,003
> 40	39,78 (30,45 - 49,96)	45,16 (35,45 - 55,27)	15,05 (9,11 - 23,88)	
IMC				
< 25	65,75 (57,72 - 72,95)	27,4 (20,81 - 35,19)	6,85 (3,66 - 12,34)	< 0,001
≥ 25	25,64 (17,24 - 36,42)	60,26 (49,14 - 70,37)	14,1 (7,95 - 23,76)	
Circunferência Abdominal				
Normal	58,51 (51,36 - 65,31)	34,57 (28,15 - 41,64)	6,91 (4,02 - 11,61)	< 0,001
Alterado	16,67 (7,6 - 32,4)	61,11 (44,82 - 75,18)	22,22 (11,58 - 38,42)	

IMC - índice de massa corporal

Figura 16 - Relação do grau da esteatose com idade, demonstrando que se observou um aumento no grau de esteatose no grupo com idade >40 anos

IMC - índice de massa corporal

Figura 17 - Relação do grau da esteatose com IMC, demonstrando que houve um maior grau de esteatose no grupo com IMC ≥ 25

Figura 18 - Relação do grau da esteatose com circunferência abdominal demonstra uma maior elevação do grau de esteatose correspondente à circunferência abdominal

Não há associação entre o tipo de esteatose e as variáveis consideradas (Tabela 5).

Tabela 5- Prevalência do tipo de esteatose e associação com as variáveis clínicas e demográficas

Variável		Tipo de Esteatose			valor p
		Percentual (IC 95%)			
		Microvacuolar	Macrovacuolar	Misto	
Sexo	Feminino	0 (0 - 21,1)	94,44 (72,02 - 100)	5,56 (0 - 27,98)	0,178
	Masculino	0 (0 - 5,45)	100 (94,55 - 100)	0 (0 - 5,45)	
Idade	≤ 40	0 (0 - 8,9)	100 (91,1 - 100)	0 (0 - 8,9)	1
	> 40	0 (0 - 8,43)	98,08 (88,75 - 100)	1,92 (0 - 11,25)	
IMC	< 25	0 (0 - 9,82)	100 (90,18 - 100)	0 (0 - 9,82)	1
	≥ 25	0 (0 - 7,75)	98,25 (89,66 - 100)	1,75 (0 - 10,34)	
Circunferência Abdominal	Normal	0 (0 - 6,23)	98,61 (91,67 - 100)	1,39 (0 - 8,33)	1
	Alterado	0 (0 - 14,2)	100 (85,8 - 100)	0 (0 - 14,2)	

IMC - índice de massa corporal

Há associação entre esteato-hepatite com IMC ($p = 0,001$) e circunferência abdominal ($p = 0,006$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Prevalência da presença de esteato-hepatite e associação com as variáveis clínicas e demográficas

		Esteato-hepatite	
Variável		Percentual (IC 95%)	valor p
Sexo	Feminino	0 (0 - 10,7)	0,594
	Masculino	3,28 (1,38 - 7,18)	
Idade	≤ 40	0,77 (0 - 4,74)	0,084
	> 40	5,38 (2,07 - 12,37)	
IMC	< 25	0 (0 - 3,17)	0,001
	≥ 25	7,79 (3,38 - 16,37)	
Circunferência Abdominal	Normal	1,06 (0,06 - 4,1)	0,006
	Alterado	11,43 (4,06 - 26,71)	

IMC - índice de massa corporal

IMC - índice de massa corporal

Figura 19 - Relação da esteato-hepatite com o IMC, evidenciando que a esteato-hepatite esteve mais prevalente no grupo com $IMC \geq 25$

Figura 20 - Relação da esteato-hepatite com a circunferência abdominal, demonstrando que a esteato-hepatite esteve mais prevalente no grupo com circunferência abdominal alterada

A associação entre Esteatose e Esteato-hepatite com Siderose Kupffer (valor $p = 1$) e Siderose Hepatócito (valor $p = 1$) não demonstrou significância estatística (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7- Avaliação da associação entre Esteatose, Siderose Kupffer e Siderose Hepatócito

		Esteatose		valor de p
		Ausente	Presente	
Siderose Kupffer	Ausente	98,28 (116)	99,07 (108)	1
	Presente	1,72 (116)	0,93 (108)	
Siderose Hepatócito	Ausente	98,28 (116)	94,44 (108)	0,159
	Presente	1,72 (116)	5,56 (108)	

Tabela 8 - Avaliação da associação entre Esteato-hepatite, Siderose Kupffer e Siderose Hepatócito

		Esteato-hepatite		valor de p
		Ausente	Presente	
Siderose Kupffer	Ausente	98,62 (218)	100 (6)	1
	Presente	1,38 (218)	0 (6)	
Siderose Hepatócito	Ausente	96,33 (218)	100 (6)	1
	Presente	3,67 (218)	0 (6)	

Há diferenças na média do peso do fígado para as variáveis esteatose ($p = 0,005$) e grau de esteatose (0 vs 2 ou 3, $p = 0,013$)(Tabela 9).

Tabela 9 - Relação do peso do fígado com alterações histológicas

Peso do Fígado			
Variável	Grupo	Média $\pm$ DP	valor p
Esteatose	Ausente	1.504,3 $\pm$ 333,52	0,005
	Presente	1.674,59 $\pm$ 469,02	
Esteatose Grau	0	1.504,3 $\pm$ 333,52	0,013*
	1	1.618,56 $\pm$ 416,55	
	2 ou 3	1.906,71 $\pm$ 600,46	
Tipo Esteatose	Microvacuolar	NA $\pm$ NA	0,363
	Macrovacuolar	1.686,21 $\pm$ 477,43	
	Misto	1320 $\pm$ NA	
	Presente	2.230 $\pm$ 381,84	
Siderose Kupffer	Ausente	1.578,75 $\pm$ 407,08	0,315
	Presente	1.766,33 $\pm$ 347,7	
Siderose Hepatócito	Ausente	1.574,23 $\pm$ 407,7	0,107
	Presente	1.770,62 $\pm$ 331,47	
Esteato-hepatite	Ausente	1.566,27 $\pm$ 384,87	0,061
	Presente	2.228,17 $\pm$ 791,03	

*Há diferenças entre os graus 0 e 2 ou 3

Figura 21 - Relação do peso do fígado com esteatose. Observa-se quanto maior o peso do fígado maior será a quantidade de esteatose

Figura 22 - Relação do peso do fígado com o grau de esteatose. Observe-se quanto maior o peso do fígado maior o grau de esteatose

Há diferenças na média do peso do fígado para as variáveis Sexo (valor $p < 0,001$), IMC (valor $p < 0,001$) e Circunferência Abdominal (valor $p < 0,001$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Relação do peso do fígado com dados antropométricos, demonstrando diferenças na média do peso do fígado para as variáveis sexo ($p < 0,001$), IMC ($p < 0,001$) e circunferência abdominal ($p < 0,001$)

Peso do Fígado			
Variável	Grupo	Média $\pm$ DP	valor p
Sexo	Feminino	1.404,73 $\pm$ 389,27	< 0,001
	Masculino	1.627,11 $\pm$ 407,58	
Idade	≤ 40	1.542,7 $\pm$ 386,97	0,05
	> 40	1.647,97 $\pm$ 440,88	
IMC	< 25	1.488,55 $\pm$ 320,62	< 0,001
	≥ 25	1.769,56 $\pm$ 497,15	
Circunferência Abdominal	Normal	1.522,68 $\pm$ 348,06	< 0,001
	Alterado	1.919,22 $\pm$ 548,93	

IMC - índice de massa corporal

Figura 23 - Relação do peso do fígado com o sexo. O peso do fígado mostrou-se maior no sexo masculino

IMC - índice de massa corporal

Figura 24 - Relação do peso do fígado com IMC. Observa-se que quanto maior o IMC, maior será o peso do fígado

Figura 25 - Relação do peso do fígado com a circunferência abdominal demonstrando que quanto maior a circunferência abdominal maior será o peso do fígado

Há diferenças na média do peso do fígado relativo ao peso corporal para as variáveis Sexo (valor $p = 0,016$), IMC (valor $p < 0,001$), Circunferência Abdominal (valor $p = 0,004$). O peso do fígado relativo ao peso corporal é calculado dividindo-se o peso do fígado (Kg) pelo peso corporal (Kg) e multiplicando-se por 100 (percentagem) (Tabela 11).

Tabela 11 - Relação da média do peso do fígado relativo ao peso corporal com alterações antropométricas demonstrando a relação desta variável com sexo ($p=0,016$), IMC ($p<0,001$) e circunferência abdominal ($p=0,004$)

Variável	Peso do Fígado Relativo		valor p
	Grupo	Média $\pm$ DP	
Sexo	Feminino	2,24 $\pm$ 0,62	0,016
	Masculino	2,44 $\pm$ 0,55	
Idade	≤ 40	2,35 $\pm$ 0,53	0,149
	> 40	2,48 $\pm$ 0,62	
IMC	< 25	2,52 $\pm$ 0,55	$< 0,001$
	≥ 25	2,19 $\pm$ 0,54	
Circunferência Abdominal	Normal	2,45 $\pm$ 0,56	0,004
	Alterado	2,17 $\pm$ 0,58	

IMC - índice de massa corporal

Figura 26 - Relação do peso do fígado relativo ao peso corporal com sexo, demonstrando uma proporção menor do fígado em relação ao peso corporal no sexo feminino

IMC - índice de massa corporal

Figura 27 - Relação do peso do fígado relativo ao peso corporal com IMC, demonstrando uma proporção menor do fígado em relação ao peso corporal em indivíduos com IMC ≥ 25

Figura 28 - Relação do peso do fígado relativo ao peso corporal com circunferência abdominal, demonstrando uma proporção menor do fígado em relação ao peso corporal em indivíduos com circunferência abdominal alterada

Tabela 12 - Há diferenças para o peso do fígado relativo ao peso corporal para o Grau de Esteatose (0 vs 1, valor $p < 0,001$)

Peso do Fígado Relativo			
Variável	Grupo	Média $\pm$ DP	valor p
Esteatose	Ausente	2,47 $\pm$ 0,52	0,052
	Presente	2,34 $\pm$ 0,61	
Esteatose Grau	0	2,47 $\pm$ 0,52	< 0,001
	1	2,28 $\pm$ 0,55	
	2 ou 3	2,62 $\pm$ 0,77	
Tipo Esteatose	Microvacuolar	NA $\pm$ NA	0,784
	Macrovacuolar	2,34 $\pm$ 0,62	
	Misto	2,2 $\pm$ NA	
Esteato-hepatite	Ausente	2,41 $\pm$ 0,57	0,841
	Presente	2,31 $\pm$ 0,57	

*Há diferenças entre os graus 0 e 1

Figura 29 - Relação do peso do fígado relativo ao peso corporal e o grau de esteatose, demonstrando que há diferença entre o grau de esteatose e o peso do fígado em relação ao peso corporal

É possível estabelecer por meio de um modelo de regressão linear simples que há um incremento de $0,003 \pm 0,002\%$ no peso médio do fígado relativo para cada incremento de 1 ano de idade, porém este incremento não é significativo (valor $p = 0,240$). Por outro lado, há a redução de $0,007 \pm 0,002\%$ no peso médio do fígado relativo para cada incremento de uma unidade IMC ,agora com significância estatística (valor 0,001) (Figuras 30 e 31).

Figura 30 - Relação do peso médio do fígado relativo ao peso corporal para cada incremento de 1 ano de idade, demonstrando aumento mínimo em relação à idade, sem significância estatística

IMC - Índice de massa corporal

Figura 31 - Relação do peso médio do fígado relativo ao peso corporal para cada incremento de uma unidade IMC, demonstrando diminuição do peso relativo do fígado à medida que aumenta o IMC

Há diferenças na média do NAS Escore para as variáveis IMC (valor $p < 0,001$) e Circunferência Abdominal (valor $p < 0,001$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Relação estatística entre NAS e dados antropométricos, demonstrando relação deste escore com IMC ($p < 0,001$) e com circunferência abdominal ($p < 0,001$)

NAS Escore			
Variável	Grupo	Média $\pm$ DP	valor p
Sexo	Feminino	0,59 $\pm$ 0,77	0,442
	Masculino	0,89 $\pm$ 1,33	
Idade	≤ 40	0,57 $\pm$ 0,91	< 0,084
	> 40	1,19 $\pm$ 1,55	
IMC	< 25	0,51 $\pm$ 0,9	< 0,001
	≥ 25	1,42 $\pm$ 1,58	
Circunferência Abdominal	Normal	0,66 $\pm$ 1,02	< 0,001
	Alterado	1,72 $\pm$ 1,85	

IMC - índice de massa corporal

IMC - índice de massa corporal

Figura 32 - Relação do escore de NAS com IMC, demonstrando uma maior pontuação do NAS no grupo com IMC ≥ 25 anos

Figura 33 - Relação do escore de NAS com circunferência abdominal, demonstrando uma maior pontuação do NAS no grupo com circunferência abdominal alterada

Considerando o grupo de referência dado pelo sexo feminino, idade < 40 , IMC < 25 , circunferência abdominal normal, pode-se afirmar por meio da regressão Poisson múltipla que a razão de prevalências para a presença de esteatose para a idade > 40 é 1,38 (1,05 – 1,81), para IMC ≥ 25 é 1,92 (1,43 – 2,57), para circunferência abdominal alterada é 1,3 (1,01 – 1,67) (Tabela 14).

Tabela 14 - Regressão Poisson Múltipla, considerando o grupo de referência dado pelo sexo feminino, idade < 40, IMC < 25, circunferência abdominal normal

Fator	RP (IC 95%)	valor p
Referência	1	0,05
Sexo: Masculino	1,13 (0,78 - 1,64)	0,338
Idade > 40	1,38 (1,05 - 1,81)	0,015
IMC $\geq$ 25	1,92 (1,43 - 2,57)	< 0,001
CA: Alterado	1,3 (1,01 - 1,67)	0,05

RP - Regressão Poisson; IMC - índice de massa corporal

Finalmente, um modelo árvore de regressão demonstrou que uma circunferência abdominal maior que 90 centímetros foi o fator de risco mais importante para a esteatose, e uma circunferência abdominal maior que 77 centímetros representa um risco de esteatose para pessoas com IMC maior que 24 (Figura 34).

IMC - índice de massa corporal

Figura 34 - Modelo de árvore regressão com fatores de risco para esteatose. **Falso** significa que o indivíduo tem baixa probabilidade de ter esteatose. **Verdadeiro** significa que o indivíduo tem alta probabilidade de ter esteatose

Há associação entre a presença de fibrose HC SBP com o sexo ($p=0,048$) e com a idade ($p= 0,001$) e fibrose NASH com a idade ($p = 0,001$) (Tabelas 15 e 16).

Tabela 15 - Prevalência da presença de fibrose HC SBP e associação com as variáveis clínicas e demográficas

Fibrose HC SBP			
Variável		Percentual (IC 95%)	valor p
Sexo	Feminino	0 (0 - 10,47)	0,048
	Masculino	8,74 (5,4 - 13,85)	
Idade	≤ 40	2,29 (0,52 - 6,89)	0,001
	> 40	13,98 (8,27 - 22,66)	
IMC	< 25	6,16 (3,16 - 11,51)	0,429
	≥ 25	8,97 (4,21 - 17,74)	
Circunferência Abdominal	Normal	7,45 (4,42 - 12,24)	1
	Alterado	5,56 (0,7 - 19,3)	

IMC - índice de massa corporal

Figura 35 - Relação da fibrose da hepatite crônica (HC) pela SBP com idade, demonstrando que a fibrose da HC esteve mais presente no grupo acima de 40 anos

Figura 36 - Relação da fibrose da hepatite crônica (HC) pela SBP com sexo, demonstrando que a fibrose da HC esteve mais presente no sexo masculino

Tabela 16 – Prevalência da presença de fibrose NASH e associação com variáveis clínicas e demográficas

Fibrose NASH			
Variável		Percentual (IC 95%)	valor p
Sexo	Feminino	2,44 (0 - 13,95)	1
	Masculino	2,2 (0,69 - 5,76)	
Idade	≤ 40	0 (0 - 3,52)	0,011
	> 40	5,43 (2,09 - 12,49)	
IMC	< 25	1,38 (0,09 - 5,28)	0,346
	≥ 25	3,85 (0,92 - 11,28)	
Circunferência Abdominal	Normal	1,6 (0,35 - 4,88)	0,185
	Alterado	5,56 (0,7 - 19,3)	

IMC - índice de massa corporal

Figura 37 - Relação da fibrose NASH com idade, evidenciando que a fibrose NASH esteve mais presente no grupo acima de 40 anos

Além da doença hepática gordurosa, outras alterações histológicas foram percebidas, com evidência para hepatite crônica (2,2%). Algumas são raramente vistas na histologia hepática do indivíduo vivo (Tabela 17).

Tabela 17 - Outras variáveis histológicas evidenciadas em biópsias hepáticas de 224 casos de morte violenta

Variáveis histológicas	Nº	%
Choque	17	7,5
Isquemia	8	3,5
Hepatite Crônica	5	2,2
Cirrose	2	0,89
Granuloma epitelióide lobular	2	0,89
Alteração da veia porta	2	0,89
Fibrose portal	2	0,89
Anisocariose	2	0,89
Alteração microvacuolar difusa	2	0,89
Hemangioma	1	0,44
Granuloma esquistossomótico	1	0,44
Fibrose focal	1	0,44

Figura 38 - Amostras de fígados da pesquisa com outras alterações histopatológicas (macro e micro)

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a esteatose e a esteato-hepatite apresentam-se de forma silenciosa em um grupo de indivíduos no qual a maioria é jovem (idade ≤ 40 anos), com IMC normal (< 25), circunferência abdominal normal (< 102 cm para homem e < 88 cm para mulheres) e que não tiveram óbito por causa de doenças, isto é, a maioria saudável quando em vida.

Após analisar a literatura, verificou-se que esta é a primeira pesquisa em que se avaliam a frequência e os fatores preditivos de esteatose e esteato-hepatite em adultos, após a morte por trauma. Encontrou-se uma prevalência de 48,2% de esteatose, com uma tendência significativa nas faixas etárias mais elevadas, exceto em indivíduos com mais de 60 anos. O aumento do risco de esteatose está associado com obesidade, avaliada pelas medidas de IMC e circunferência abdominal, com hepatomegalia avaliada pelo peso e volume do fígado e com siderose. Encontrou-se também um total de seis casos de esteato-hepatite e quatro casos de fibrose, sendo dois destes últimos em indivíduos com esteato-hepatite.

De importância, a taxa global de doença hepática gordurosa na amostra estudada foi maior que na maioria dos estudos populacionais da literatura. Uma revisão sistemática relatou a prevalência de DHGNA na população geral de, aproximadamente, 35% ⁽¹⁰⁶⁾. No entanto, a maioria dos relatos de prevalência em estudos anteriores baseia-se em protocolos de diagnósticos não invasivos, tais como modalidades radiológicas ou biomarcadores séricos, que tendem a subestimar a prevalência desta condição.

É também relevante que séries de autópsias descrevendo a prevalência de DHGNA têm apresentado uma grande variabilidade nos resultados, oscilando de 3% a 50% ⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾. Há uma série de possíveis

explicações para essa variação, incluindo características heterogêneas da amostra em relação à idade, etnia, estado de saúde, história de consumo de álcool e hábitos alimentares ^(109, 110). Além disso, vários fatores metodológicos podem afetar a avaliação histopatológica, incluindo o intervalo entre o momento da morte e o exame, assim como a qualidade de técnicas da biópsia. Por fim, os achados histológicos e as categorias de diagnóstico estão sujeitos a divergências inter-observadores ⁽¹¹¹⁾. Estas considerações reforçam a importância de padronizar protocolos em estudos futuros para avaliar a doença hepática gordurosa, de modo que os resultados possam ser considerados comparáveis.

A patogênese e a história natural da DHGNA vêm sendo alvo de controvérsias, considerando várias teorias propostas. Diversos fatores podem estar envolvidos, incluindo a resistência à insulina, o estresse oxidativo, inflamação e apoptose de hepatócitos disfuncionais ⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾. O papel do estresse oxidativo no desenvolvimento da DHGNA pode explicar a associação positiva entre siderose e esteatose na amostra estudada, demonstrando que a sobrecarga hepática de ferro aumenta o dano oxidativo aos tecidos ⁽¹¹⁵⁻¹¹⁸⁾. Possivelmente, os biomarcadores de metabolismo de ferro e técnicas de imagem avaliando a sobrecarga hepática de ferro podem ter um valor preditivo na DHGNA.

Observando ainda o estudo, apenas uma pequena percentagem de indivíduos apresentou esteato-hepatite e/ou fibrose. Embora os modelos teóricos proponham que DHGNA compreenda uma evolução de esteatose à NASH e fibrose nos hepatócitos lesados ^(113 119-121), estes modelos vêm sendo questionados na literatura mais recentemente. Por exemplo, vários estudos têm argumentado que a esteatose e NASH são condições distintas dentro do conceito DHGNA, pois ambas apresentam fisiopatologia, características histológicas e clínicas diferentes ^(97, 122, 123). Novos estudos devem fornecer um modelo mais abrangente para explicar os mecanismos subjacentes da DHGNA, incluindo a relação entre esteatose e NASH, bem como variáveis associadas com o prognóstico em ambas as condições. Um fato curioso é que atividade física, via controle do estresse do retículo

endoplasmático, pode interferir na evolução de esteatose para esteato-hepatite ^(124, 125), o que pode justificar em parte a baixa frequência deste achado, levando em consideração o bom índice de atividade física da população onde a pesquisa foi realizada.

O maior risco de esteatose e NASH entre indivíduos obesos em nossa amostra é consistente com a literatura, enfatizando a importância da obesidade como fator de risco para DHGNA. Assim, a esteatose é considerada um componente hepático de síndrome metabólica, um agrupamento de condições, incluindo a acumulação de gordura central, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia e hipertensão ⁽¹²⁶⁻¹³¹⁾. A deposição da gordura no fígado pode levar a hepatomegalia, consistente com o maior risco de EHNA entre os sujeitos com um aumento de peso do fígado ^(132, 133). Pesquisas anteriores estimam que taxas de DHGNA entre indivíduos obesos chegam a ser tão elevadas como 74% ⁽¹³⁴⁾. A associação entre obesidade e DHGNA é, provavelmente, uma consequência das grandes fontes de ácidos graxos em indivíduos obesos, originada com base no tecido adiposo e combinada com a supressão menos eficiente mediada pela insulina na lipólise ^(108, 135). A extensão exata da contribuição da obesidade como uma causa da DHGNA é difícil de determinar, já que indivíduos obesos também apresentam altas taxas de outros fatores de risco para DHGNA como dislipidemia e diabetes.

Nesta amostra, outro achado significativo foi a maior prevalência de esteatose hepática, e, especialmente, de esteato-hepatite, entre os indivíduos que são mais velhos, possivelmente, como resultado de taxas mais elevadas de doenças metabólicas nessa faixa etária ^(106, 136). Considerando as teorias que descrevem DHGNA como um fenômeno contínuo, taxas mais elevadas de NASH entre indivíduos mais velhos podem indicar a progressão da doença ^(112, 137, 138). Por outro lado, na amostra avaliada, esta tendência não foi estendida para indivíduos com mais de 60 anos. O número relativamente pequeno de indivíduos deste estudo nesta faixa etária pode ter contribuído para estes achados, uma vez que o maior

risco da DHGNA entre os indivíduos mais velhos foi consistentemente relatada em uma série de estudos anteriores ^(139, 140).

Embora preencha uma lacuna na literatura, este estudo apresenta limitações. Em primeiro lugar, uma quantidade significativa de amostras foi perdida por problemas técnicos. Apesar deste problema, os dados completos de um grande número de indivíduos ainda foram obtidos. Em segundo lugar, uma vez que utilizou uma amostra selecionada, a validade externa das descobertas pode ser questionada. Uma população ideal para este tipo de pesquisa seria aquela constituída por um grande número de pessoas assintomáticas, selecionadas aleatoriamente, sem história de doença hepática prévia e com exames clínicos e laboratoriais normais. Mas, mesmo que esta população existisse, ainda teríamos como fator limitante a questão ética de utilizar um método invasivo em vivos apenas com a finalidade de pesquisa. Apesar desta limitação, a amostra foi obtida a partir de um centro de referência na realização de autópsias que abrange toda uma região, que poderia minimizar nosso viés de seleção. Em terceiro lugar, não leva em conta o estresse oxidativo relacionado ao trauma que pode ter expandido artificialmente as taxas de esteatose quando comparadas com outras causas de morte ^(141, 142). Embora o impacto do estresse oxidativo seja controverso, um grupo de indivíduos controle que morresse de causas não traumáticas poderia ajustar a taxa de esteatose em estudos futuros. Em quarto lugar, não foi considerado o papel de outras comorbidades, como o abuso de álcool, hepatites e diabetes como preditores de esteatose ou esteato-hepatite. No entanto, estas condições já foram reconhecidas como fatores de risco para a esteatose em diversos estudos anteriores ⁽¹⁴³⁻¹⁴⁶⁾. Finalmente, os resultados dos exames histopatológicos nas amostras de biópsia não foram validados por mais de um especialista em patologia hepática.

As evidências observadas, portanto, reforçam o papel da idade avançada, obesidade e hepatomegalia como preditores de DHGNA. Essas variáveis podem ser consideradas, por exemplo, na avaliação de alterações da gordura hepática entre potenciais doadores de fígado para transplante.

Novos estudos devem concentrar-se no desenvolvimento de algoritmos de confiança para o diagnóstico da DHGNA, que podem incluir aspectos clínicos, alterações laboratoriais e exames de imagem. Finalmente, estudos maiores e longitudinais devem expandir o conhecimento sobre os aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos da DHGNA, fornecendo suporte para diretrizes clínicas futuras.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Considerando as características antropométricas e demográficas da população estudada, pode-se concluir que o material coletado de indivíduos vítimas de morte violenta:

- 1- Apresentou alto índice de esteatose em relação à esteato-hepatite;
- 2- Uma vez que esteatose hepática pode ter uma evolução clínica desfavorável, esses dados são importantes para adoção de políticas públicas preventivas em relação à doença hepática gordurosa e suas graves consequências

7 ANEXOS

7 ANEXOS

Anexo A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Nome: _____ 2. Idade: ____anos
3. Peso: _____kg 4. Estado civil: _____ 5. Profissão: _____
6. Circunferência abdominal: _____
7.Procedência: _____ 8.Sexo: _____
09 Altura: _____ 10. IMC: _____ 11.Colelitíase: _____

DECLARO que estou autorizando, de livre e espontânea vontade, que durante a necropsia, se proceda a biópsia do fígado do corpo acima nominado, com todas as verificações necessárias, para exames histopatológicos, com a finalidade de pesquisar a incidência de esteatose hepática e esteato-hepatite na população, no intuito de instruir políticas médicas preventivas no combate efetivo a esta patologia.

Fui suficientemente informado que o exame será realizado por médicos do Instituto Médico Legal e que terei acesso ao mesmo em qualquer tempo.

Não haverá nenhuma forma de pagamento pela participação do estudo e caso seu filho(a) ou o sr(a) se recuse a participar sua vontade será respeitada.

Os resultados da pesquisa serão apresentados em revistas médicas da UFT e da USP e deverão ser publicados e apresentados em eventos científicos.

Assim se o sr. (a) aceitar o convite para participar da pesquisa, por favor, preencha os espaços abaixo

Palmas-TO, _____ / _____ / _____

Assinatura do Responsável

Testemunha

Assinatura do Médico Pesquisador

Testemunha

A presente autorização será utilizada exclusivamente para o exame necroscópico em causa, visando preservar os direitos da família e evitar imputações criminosas indevidas.

Anexo B: DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA DO IML COM A EXECUÇÃO DO TRABALHO

ANEXO IV

Instituto Médico Legal (IML)

DECLARAÇÃO:

Declaro em nome do Instituto Médico Legal (IML), ter conhecimento do trabalho científico intitulado "Esteatose, esteato-hepatite e outras patologias hepáticas encontradas em pacientes do Instituto Médico Legal (IML) e Serviço de Verificação de Óbitos (SVO) - Palmas – TO" de autoria – é de responsabilidade dos orientandos Dr. Paulo Martins Reis Júnior e Dr. Virgílio Ribeiro Guedes, dando-lhes consentimento para realizar o trabalho nesta entidade, e coletar dados em nosso serviço durante o período preestabelecido pelo cronograma. Estamos também cientes e concordamos com a publicação dos resultados encontrados, sendo obrigatoriamente citados na publicação os locais de realização do trabalho.

PALMAS – TO, 10 de Junho 2011

Jost Marcelino Vianna
Médico Legista Classe Especial
Superintendente de Polícia
Técnico-Científica

Diretor Administrativo do Instituto Médico Legal (IML)
(assinatura e carimbo do Responsável legal pela Instituição)

Anexo C: APROVAÇÃO DO TRABALHO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **29/05/2013**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **204/13** intitulado: **“ESTEATOSE, ESTEATO-HEPATITE E OUTRAS PATOLOGIAS HEPÁTICAS ENCONTRADAS NAS NECRÓPSIAS REALIZADAS PELO INSTITUTO MÉDICO LEGAL (IML) E O SERVIÇO DE VERIFICAÇÃO DE ÓBITOS (SVO) DE PALMAS – TO”** apresentado pelo Departamento de GASTROENTEROLOGIA.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Wellington Andraus

Pesquisador (a) Executante: Paulo Martins Reis Junior

CEP-FMUSP, 07 de Junho de 2013.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo D: APROVAÇÃO DO TRABALHO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS (UFT)

CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS
---	--

PARECER CONSUBSTANCIADO	PROCESSO Nº <u>080/2011</u>
PROJETO DE PESQUISA OU TIPO DE TRABALHO:	

O parecer consubstanciado do relator será utilizado como subsídio para o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Universidade Federal do Tocantins elaborar seu parecer final.

1 – Identificação da Proposta de Projeto de Pesquisa/Trabalho de Conclusão de Curso

Título: Esteatose, esteato-hepatite e outras patologias hepáticas encontradas em pacientes do SVO e do IML-Palmas-TO
Coordenador do Projeto ou Professor Orientador do TCC: Wellington Andraus (Orientador)
Pesquisadores: Prof. Paulo Marins Reis Junior (mestrando); Wellington Andraus, Virgílio Ribeiro Guedes, Venâncio Avanci Ferreira Alves, Luis Augusto Carneiro D'Albuquerque
Curso/ Departamento/Faculdade: Universidade Federal do Tocantins-Campus Palmas, Instituto Médico Legal de Palmas-TO, Serviço de Transplante de Órgão do Aparelho Digestivo – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP) e Departamento de Anatomia Patológica – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP)

2 – Análise do Projeto de Pesquisa/Trabalho de Conclusão de Curso

É um projeto de mestrado que pretende avaliar a incidência de esteatohepatite (acúmulo de gordura no fígado relacionada a uma inflamação), esteatose (acúmulo de gordura no fígado-“fígado gorduroso”) na população necropsiada do Instituto Médico Legal (IML) de Palmas-TO e do Serviço de Verificação de Óbitos (SVO) de Palmas-TO. Os materiais serão obtidos através de fragmentos hepáticos que serão submetidos à análise histológica (preparação de lâminas coradas). Os pesquisadores argumentam que a esteatose hepática é uma das principais causas de cirrose no Brasil e, se esta não for tratada, pode levar à necessidade de transplante de fígado e que a diferenciação entre esteatose simples e esteatohepatite é melhor confirmada por biópsia. Eles descrevem que a cidade de Palmas é considerada a sexta capital em consumo de álcool, na alimentação da população do Estado do Tocantins há um grande consumo de alimentos gordurosos e, que ambos hábitos podem levar à manifestação das patologias citadas no trabalho. É um projeto viável, possui relevância e os envolvidos na pesquisa possuem experiência no assunto.

2.1 – Objetivos e Adequação metodológica (Verificar a exequibilidade da proposta, isto é, se existe clareza do objeto, compatibilidade entre os objetivos, a fundamentação teórica e a metodologia ou plano de ação, evidenciando consistência entre objetivos, procedimentos, ações de execução da pesquisa e capacidade do proponente, demonstrada por outros trabalhos similares.)

Objetivos e a metodologia estão claros e adequados à proposta.

2.2 – Avaliação do Questionário a ser aplicado e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Não se aplica questionário e o TCLE está de acordo com a proposta.

2.3 – Revisão Bibliográfica

A revisão bibliográfica está atualizada e de acordo com a proposta.

3 – Qualificação do Pesquisador/Orientador (Indicar os atributos do Pesquisador/Orientador, salientando a titulação e experiência compatível com a função de orientação; qualidade e regularidade da produção científica/tecnológica/artística, compatível com o projeto de pesquisa/Trabalho de Conclusão de Curso)

O orientador é pesquisador Doutor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, é médico da Fundação ABC e professor do Conjunto Hospitalar mandaqui. Possui experiência em transplante e cirurgia do fígado e possui uma boa produção científica.

4 – Parecer conclusivo, recomendações e/ou sugestões:

Projeto aprovado. Para melhor entendimento do título da pesquisa sugiro que o pesquisador descreva o significado de IML e SVO.

5 – Pendências: (Enumerar sucintamente as pendências a serem sanadas pelo Coordenador do Projeto de Pesquisa/Trabalho de Conclusão de Curso)

Não há pendências.

6 – Parecer Consubstanciado

Aprovado: X

Aprovado com recomendações:

Pendências:

Não aprovado:

7 – Dados do CEP-UFT

Nome Completo: Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.		
Telefone (s): (63) 3232-8023	Instituição: UFT	
Local: Palmas	Data:	Assinatura:
Assinatura do Coordenador do CEP:		Data da reunião: 16/12/2011

Anexo E – DECLARAÇÃO DA VERBA DE AUXÍLIO DESTINADA PARA REALIZAÇÃO DO TRABALHO “FREQUÊNCIA DE ESTEATOSE E ESTEATO-HEPATITE EM NECROPSIAS DE MORTE VIOLENTA EM POPULAÇÃO ADULTA”

Secretaria de Estado da Saúde

DECLARAÇÃO

O Estado do Tocantins, através da Secretaria da Saúde, em programa de incentivo à pesquisa na área da saúde, destinou em 27/09/2012 recursos para realização do Projeto de Pesquisa “Estudo da frequência da esteatose e esteatohepatite em necropsias de morte violenta em população adulta”.

O valor total foi de R\$ 67.320,00 (sessenta e sete mil trezentos e vinte reais) repassados ao pesquisador executante – Dr Paulo Martins Reis Junior, portador do CPF nº 373.927.603-78 e do responsável – Dr Wellington Andraus.

A pesquisa foi realizada no IML e no SVO de Palmas-TO, em parceria com o Departamento de Gastroenterologia e Departamento de Patologia da Universidade de São Paulo e é motivo de tese de doutoramento do pesquisador executante.

Palmas, 13 de novembro de 2015.

SAMUEL BRAGA BONILHA
Secretário de Estado da Saúde

Samuel Braga Bonilha
Secretário

GABINETE

Praça dos Girassóis s/n, Plano Diretor Sul, Centro, Palmas-TO - CEP: 77015-007
Tel: +55 63 3218-1700, www.saude.to.gov.br

Anexo F - Tabela 1 - Esteatose Grau 0 (identificação, registro IML, nome, idade, sexo, altura, peso, IMC, Circunferência abdominal, Ingesta de álcool, doença hepática)

id	Registro IML	nome	idade	sexo	altura	peso	imc	Circ Abdominal	Ingesta de álcool	Doença Hepática
3	01.0386.10.11	J. J.	48	Masculino	1,74	66	21,8	76	Não	Não
4	01.0394.10.11	E. P. S.	33	Masculino	1,7	63	21,8	71	Sim	Não
7	01.0420.11.11	W. P. L.	69	Masculino	1,77	80	25,54	79	Não	Não
9	01.0434.12.11	M. J. A. C.	40	Masculino	1,61	62	23,92	74	Não	Não
10	01.0435.12.11	C. G.	27	Feminino	1,62	62	23,62	77	Sim	Não
13	01.0443.12.11	S. S. S. P.	35	Feminino	1,55	58	24,14	86	Sim	Não
15	01.0447.12.11	C. P. R.	24	Masculino	1,72	98	33,13	116	Não	Não
16	01.0450.12.11	A. A. C. S.	44	Feminino	1,55	62	25,81	78	Sim	Não
17	01.0459.12.11	M. A. H.	86	Feminino	1,53	50	21,36	78	Não	Não
18	01.0461.12.11	G. F. S.	22	Masculino	1,62	49	18,67	69	Não	Não
20	01.0006.01.12	M. S. A.	29	Masculino	1,65	69	25,34	86	Não	Não
21	01.0008.01.12	S. P. L.	57	Masculino	1,5	51	22,67	68	Sim	Não
25	01.0013.01.12	R. R. F.	19	Masculino	1,67	65	23,31	74	Não	Não
27	01.0015.01.12	E. R. S.	34	Masculino	1,75	72	23,51	81	Sim	Não
29	01.0025.01.12	D. A. N.	50	Masculino	1,72	53	17,92	78	Não	Não
30	01.0029.02.12	D. B. S. C.	35	Feminino	1,6	63	24,61	74	Não	Não
31	01.0031.02.12	B. C. S.	75	Masculino	1,56	68	27,94	89	Não	Não
35	01.0037.02.12	R. N. L. S.	38	Masculino	1,71	64	21,89	79	Sim	Não
36	01.0041.02.12	G. C. N.	21	Masculino	1,75	71	23,18	81	Sim	Não
41	01.0050.02.12	P. J. S. T. L.	20	Masculino	1,73	50	16,71	64	Não	Não
44	01.0059.03.12	S. R. S.	33	Masculino	1,62	63	24,01	76	Sim	Não
45	01.0060.03.12	M. F. F. L.	36	Feminino	1,47	42	19,44	70	Sim	Não
46	01.0061.03.12	E. A. C.	24	Masculino	1,78	90	28,41	94	Não	Não
47	01.0067.03.12	K. D. Z.	30	Feminino	1,67	113	40,52	171	Sim	Não
49	01.0069.03.12	A. A. S.	28	Masculino	1,68	60	21,26	86	Sim	Não
52	01.0076.03.12	W. S. A.	23	Masculino	1,67	55	19,72	75	Não	Não
53	01.0080.03.12	M. R. M.	19	Feminino	1,5	58	25,78	76	Não	Não
55	01.0089.04.12	M. G. F.	59	Masculino	1,66	60	21,77	87	Não	Não
59	01.0103.04.12	J. G. A.	73	Masculino	1,66	56	20,32	71	Não	Não
61	01.0106.04.12	R. G. C.	61	Masculino	1,69	55	19,26	75,5	Sim	Não
62	01.0109.04.12	C. Z.	44	Masculino	1,64	63	23,42	74	Sim	Não
63	01.0116.04.12	D. R. M.	22	Masculino	1,77	64	20,43	74	Não	Não
64	01.0121.04.12	L. O. T.	31	Feminino	1,62	68	25,91	92	Não	Não
66	01.0130.05.12	F. L. D.	18	Masculino	1,81	58	17,7	70	Sim	Não
67	01.0131.05.12	A. M.	90	Masculino	1,68	55	19,49	69	Sim	Não
70	01.0143.05.12	K. G. A.	23	Feminino	1,76	104	33,57	115	Sim	Não
71	01.0146.05.12	V. C. D.	49	Masculino	1,7	60	20,76	86	Não	Não
73	01.0149.05.12	A. S. R.	42	Masculino	1,72	68	22,99	88	Não	Não
75	01.0151.05.12	A. P. S.	39	Masculino	1,56	54	22,19	72	Não	Não
77	01.0155.05.12	J. X.	39	Masculino	1,72	64	21,63	79	Não	Não
78	01.0157.05.12	T. D. S.	19	Masculino	1,68	59	20,9	71,5	Não	Não
79	01.0162.06.12	R. G. S.	29	Masculino	1,65	63	23,14	86	Não	Não
80	01.0163.06.12	G. M. A.	20	Masculino	1,8	65	20,06	73	Sim	Não
82	01.0165.06.12	G. P. S.	22	Feminino	1,52	40	17,31	87	Não	Não
87	01.0171.06.12	W. W. C. B.	26	Masculino	1,67	74	26,53	94	Não	Não
89	01.0174.06.12	F. F. M.	46	Masculino	1,56	59	24,24	64	Não	Não
90	01.0175.06.12	L. M. V.	21	Feminino	1,66	66	23,95	86	Não	Não
91	01.0177.06.12	J. F. L.	40	Masculino	1,56	52	21,37	84	Sim	Não
92	01.0178.06.12	J. C. B.	27	Masculino	1,76	63	20,34	80	Não	Não
93	01.0180.06.12	M. G. O.	20	Masculino	1,8	66	20,37	78	Sim	Não
95	01.0185.06.12	S. R.	19	Masculino	1,67	66	23,67	70	Não	Não
97	01.0190.06.12	G. P. B.	29	Masculino	1,77	59	18,83	79	Não	Não
98	01.0191.06.12	N. S. S.	32	Masculino	1,71	68	23,26	87	Não	Não
100	01.0197.07.12	C. S. S.	46	Masculino	1,44	44	21,22	60	Sim	Não
101	01.0198.07.12	C. G. M.	85	Masculino	1,57	52	21,1	71	Não	Não
104	01.0204.07.12	M. P. S. V.	26	Masculino	1,67	67	24,02	81	Não	Sim
105	01.0205.07.12	M. A. R.	66	Masculino	1,62	59	22,48	81	Não	Não
108	01.0210.07.12	G. B. L.	60	Masculino	1,57	57	23,12	84	Não	Não
112	01.0226.07.12	A. C. L.	69	Feminino	1,5	50	22,22	74	Não	Não
116	01.0234.08.12	F. A. S.	25	Masculino	1,67	56	20,08	76	Não	Não
118	01.0372.12.12	L. S. G.	32	Feminino	1,5	53	23,56	76	Não	Não

continua

Tabela 1 - Esteatose Grau 0 (identificação, registro IML, nome, idade, sexo, altura, peso, IMC, Circunferência abdominal, Ingesta de álcool, doença hepática) (continuação)

id	Registro IML	nome	idade	sexo	altura	peso	imc	Circ Abdominal	Ingesta de álcool	Doença Hepática
122	01.0247.08.12	G. R. S.	52	Masculino	1,7	63	21,8	81	Sim	Não
126	01.0253.08.12	H. V. A.	30	Feminino	1,5	56	24,89	81	Sim	Não
127	01.0257.08.12	M. C. S. S. S.	30	Feminino	1,55	44,8	18,65	78	Não	Não
129	01.0260.08.12	V. F. S.	40	Masculino	1,67	66	23,67	75	Sim	Não
131	01.0264.09.12	M. A. F.	27	Masculino	1,83	52	15,53	78	Não	Não
132	01.0265.09.12	B. A. S. S.	28	Masculino	1,75	56	18,29	74	Sim	Não
140	01.0279.09.12	M. N. S.	19	Masculino	1,71	56	19,15	70	Sim	Não
142	01.0283.09.12	R. A. A.	94	Masculino	1,46	47	22,05	62	Não	Não
143	01.0293.10.12	J. M. C. O.	19	Masculino	1,84	80	23,63	80	Sim	Não
144	01.0296.10.12	R. S. S.	35	Masculino	1,6	62	24,22	76	Sim	Não
146	01.0300.10.12	J. F. S.	64	Masculino	1,62	50	19,05	71	Não	Não
148	01.0303.10.12	M. M. D.	34	Feminino	1,69	51	17,86	61	Não	Não
149	01.0308.10.12	W. L. S.	18	Masculino	1,74	60	19,82	69	Sim	Não
150	01.0309.10.12	A. C. S.	56	Masculino	1,7	56	19,38	70	Não	Não
152	01.0312.10.12	M. M. S.	21	Masculino	1,64	60	22,31	77	Não	Não
153	01.0313.10.12	M. A. F. A.	24	Masculino	1,84	61	18,02	69	Não	Não
154	01.0314.10.12	V. O.	30	Masculino	1,56	59	24,24	70	Sim	Não
155	01.0316.10.12	H. F. A.	21	Masculino	1,72	57	19,27	61	Sim	Não
158	01.0321.10.12	I. P. S.	37	Feminino	1,48	54	24,65	66	Não	Não
159	01.0323.11.12	D. P. B.	20	Masculino	1,56	64	26,3	78	Não	Não
161	01.0327.11.12	N. R. N.	51	Masculino	1,63	63	23,71	88	Sim	Não
162	01.0328.11.12	S. R. S.	26	Masculino	1,53	50	21,36	80	Sim	Não
163	01.0329.11.12	O. M.	56	Masculino	1,74	81	26,75	112	Sim	Não
164	01.0330.11.12	M. M. M.	59	Masculino	1,56	50	20,55	62	Sim	Não
167	01.0339.11.12	A. D. O.	69	Masculino	1,61	70	27,01	89	Não	Não
168	01.0341.11.12	M. R. S.	19	Masculino	1,66	58	21,05	63	Não	Não
169	01.0345.11.12	M. E. S. R. Q.	30	Feminino	1,56	70	28,76	118	Sim	Não
170	01.0347.11.12	D. S. S.	22	Masculino	1,79	66	20,6	72	Sim	Não
171	01.0348.11.12	M. H. R. S.	47	Feminino	1,57	66	26,78	74	Não	Não
173	01.0351.11.12	E. M. F.	39	Masculino	1,7	65	22,49	71	Sim	Não
177	01.0357.11.12	J. A. O.	20	Masculino	1,65	64	23,51	75	Não	Não
178	01.0359.12.12	W. S. C.	31	Masculino	1,64	67	24,91	74	Não	Não
180	01.0366.12.12	W. J.	32	Masculino	1,63	60	22,58	68	Não	Não
181	01.0368.12.12	E. A. C.	50	Masculino	1,79	68	21,22	87	Não	Não
182	01.0371.12.12	J. V. V. S.	33	Masculino	1,6	49	19,14	70	Sim	Não
185	01.0382.12.12	R. S. M.	21	Masculino	1,62	46	17,53	65	Sim	Não
187	01.0384.12.12	C. A. P.	29	Masculino	1,74	71	23,45	64	Sim	Não
188	01.0385.12.12	J. R. S.	37	Masculino	1,7	61	21,11	71,5	Não	Não
189	01.0001.01.13	A. L. V. S.	25	Masculino	1,7	62	21,45	82	Não	Não
190	01.0002.01.13	E. C. S.	28	Masculino	1,58	62	24,84	80	Sim	Não
191	01.0005.01.13	E. M. B.	58	Masculino	1,6	50	19,53	68	Não	Não
192	01.0009.01.13	E. R. S.	29	Masculino	1,65	90	33,06	96	Não	Não
194	01.0008.01.13	D. G. O. P.	20	Masculino	1,83	80	23,89	71	Não	Não
195	01.0010.01.13	A. R. S.	53	Masculino	1,73	80	26,73	89	Não	Não
197	01.0037.02.13	O. S. F.	32	Feminino	1,8	61	18,83	61	Não	Não
204	01.0059.03.13	.	20	Masculino	1,58	42	16,82	66	Não	Não
213	01.0106.04.13	E. M. G.	49	Masculino	1,67	50	17,93	72	Não	Não
214	01.0107.04.13	A. A. S.	20	Masculino	1,75	68	22,2	72	Não	Não
215	01.0118.04.13	O. A. D. S.	67	Masculino	1,7	70	24,2	84	Sim	Não
216	01.0121.04.13	F. L. R. L.	31	Feminino	1,48	59	26,94	69	Não	Não
217	01.0123.04.13	M. G. R.	51	Masculino	1,6	68	26,56	80	Não	Não
218	01.0124.04.13	V. G. S.	46	Masculino	1,53	43	18,37	74	Sim	Não
219	01.0130.04.13	O. L. T.	69	Masculino	1,67	56	20,08	78	Não	Não
220	01.0156.05.12	A. G. A.	32	Masculino	1,76	73	23,57	80	Não	Não
222	01.0262.09.12	A. S. S.	36	Masculino	1,62	56	21,34	76	Não	Não

Tabela 1 - Esteatose Grau 0 (peso do fígado, tamanho do fígado, colelitíase, balonização, esteatose, grau, inflamação NASH, Mallory-Denk)

id	Peso Fígado	Tamanho Fígado	Colelitíase	Balonizacão	esteatose	Grav	Inflamação NASH	Mallory - Denk
3	2460	24 X 26 X 10	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
4	1400	24 X 19 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
7	2210	25 X 19 X 09	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
9	1610	25 X 15 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
10	1310	23 X 15 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
13	1105	25 X 14 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
15	1980	29 X 20 X 09	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
16	1310	29 X 15 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
17	840	21 X 16 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
18	1515	26 X 11 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
20	1185	24 X 14 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
21	1135	22 X 14 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
25	1375	22 X 14 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
27	1918	30 X 24 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
29	1210	23 X 18 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
30	1310	18 X 10 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
31	1856	18 X 21 X 09	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
35	1650	27 X 18 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
36	1480	27 X 16 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
41	1630	29 X 19 X 08	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
44	1800	30 X 26 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
45	1000	21 X 14 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
46	2120	31 X 24 X 09	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
47	2105	29 X 20 X 08	Não	\N	Ausente	\N	9	Ausente
49	1750	25 X 15 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
52	1075	25 X 14 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
53	1150	27 X 17 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
55	1900	26 X 14 X 08	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
59	1920	34 X 26 X 08	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
61	1085	25 X 18 X 5.5	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
62	1040	20 X 15 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
63	2075	30 X 26 X 10	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
64	2380	34 X 31 X 09	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
66	1105	28 X 17 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
67	980	22 X 16 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
70	1320	27 X 20 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
71	1710	27 X 17 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
73	1690	30 X 17 X 5.5	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
75	1425	26 X 17 X 6.5	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
77	1770	27 x 20 x 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
78	1080	27 X 22 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
79	1325	30 X 17 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
80	1345	23 X 17 X 5.5	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
82	1155	23 X 16 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
87	1550	29 X 17 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
89	1215	27 X 15 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
90	1410	28 X 17 X 5.5	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
91	1530	27 X 18 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
92	2140	31 X 25 X 09	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
93	1540	23 X 18 X 4.5	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
95	1985	32 X 29 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
97	1890	26 X 17 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
98	1785	25 X 17 X 08	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
100	1500	20 X 12 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
101	1490	25 X 19 X 10	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
104	1280	31 X 20 X 04	Sim	\N	Ausente	\N	0	Ausente
105	1325	28 X 21 X 08	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
108	1860	30 X 18 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
112	1710	27 X 19 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
116	1120	24 X 17 X 5.5	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
118	1187	29 X 20 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente

continua

Tabela 1 – Esteatose Grau 0 (peso do fígado, tamanho do fígado, colelitíase, balonização, esteatose, grau, inflamação NASH, Mallory-Denk) (continuação)

id	Peso Fígado	Tamanho Fígado	Colelitíase	Balonizacão	esteatose	Grado	Inflamação NASH	Mallory - Denk
122	1325	26 X 18 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
126	1310	23 X 16 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
127	1120	24 X 20 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
129	1795	27 X 27 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
131	1660	29 X 21 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
132	1312	26 X 17 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
140	1840	31 X 20 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
142	1320	26 X 16 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
143	1782	28 X 20 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
144	1615	31 X 15 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
146	1520	28 X 17 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
148	1310	27 X 14 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
149	1108	27 X 16 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
150	1480	29 X 17 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
152	1275	30 X 22 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
153	1482	30 X 21 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
154	1286	26 X 20 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
155	1710	26 X 21 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
158	981	20 X 17 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
159	2107	32 X 20 X 09	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
161	1620	28 X 20 X 11	Não	\N	Ausente	\N	1	Ausente
162	1380	26 X 20 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
163	2115	33 X 18 X 10	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
164	1320	27 X 16 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
167	1570	26 X 17 X 10	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
168	1710	25 X 06 X 22	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
169	1510	26 X 18 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
170	1381	28 X 18 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
171	1215	29 X 18 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
173	1280	28 X 18 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
177	1925	32 X 24 X 08	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
178	1112	22 X 14 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
180	1520	25 X 19 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
181	1690	29 X 22 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
182	1145	22 X 18 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
185	1330	25 X 19 X 4.5	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
187	1450	30 X 23 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
188	1880	28 X 20 X 10	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
189	1205	28 X 14 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
190	1610	26 X 14 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
191	1738	30 X 25 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
192	1790	29 X 21 X 10	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
194	1840	37 X 20 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
195	1465	29 X 21 X 08	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
197	1301	26 X 15 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
204	901	20 X 15 X 04	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
213	1480	27 X 20 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
214	1265	27 X 17 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
215	1500	18 X 12 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
216	1412	25 X 16 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
217	1320	25 X 15 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
218	1215	29 X 19 X 05	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
219	1900	27 X 22 X 07	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
220	1505	30 X 25 X 08	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente
222	1250	26 X 15 X 06	Não	\N	Ausente	\N	0	Ausente

Tabela 1 – Esteatose Grau 0 (Fibrose NASH, Fibrose HC-SBP, siderose_kupffer, siderose_hepatocito, siderose_macrofago, diagnóstico)

id	Fibrose NASH	Fibrose HC-SBP	siderose_kupffer	siderose_hepatocito	siderose_macrofago	Diagnóstico
3	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
4	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
7	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
9	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
10	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
13	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
15	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
16	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
17	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
18	0	0	0	0	0	Normal / Reacional e Outros
20	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
21	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
25	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
27	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
29	0	0	0	0	0	Normal / Reacional e Outros
30	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
31	0	0	0	0	0	Outros
35	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
36	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
41	0	0	0	0	0	Outros
44	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
45	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
46	0	0	0	0	0	Outros
47	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
49	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
52	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
53	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
55	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
59	1	0	0	0	0	Normal / Reacional
61	0	1	0	0	0	Normal / Reacional
62	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
63	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
64	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
66	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
67	0	0	0	0	0	Normal / Reacional e Outros
70	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
71	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
73	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
75	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
77	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
78	0	0	0	0	0	Outros
79	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
80	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
82	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
87	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
89	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
90	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
91	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
92	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
93	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
95	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
97	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
98	0	0	0	1	0	Normal / Reacional
100	0	0	0	0	0	Normal / Reacional e Outros
101	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
104	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
105	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
108	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
112	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
116	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
118	0	0	0	0	0	Normal / Reacional

continua

Tabela 1 – Esteatose Grau 0 (Fibrose NASH, Fibrose HC-SBP, siderose_kupffer, siderose_hepatocito, siderose_macrofago, diagnóstico) (continuação)

id	Fibrose NASH	Fibrose HC-SBP	siderose_kupffer	siderose_hepatocito	siderose_macrofago	Diagnóstico
122	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
126	0	0	0	0	0	Outros
127	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
129	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
131	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
132	0	0	0	0	0	Normal / Reacional e Outros
140	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
142	0	0	0	0	0	Normal / Reacional e Outros
143	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
144	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
146	0	0	0	0	0	Normal / Reacional e Outros
148	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
149	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
150	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
152	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
153	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
154	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
155	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
158	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
159	0	1	1	0	0	Outros
161	0	1	0	1	0	Outros
162	0	0	0	0	0	Outros
163	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
164	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
167	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
168	0	0	0	0	0	Outros
169	0	0	0	0	0	Normal / Reacional e Outros
170	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
171	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
173	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
177	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
178	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
180	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
181	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
182	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
185	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
187	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
188	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
189	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
190	0	0	0	0	0	Outros
191	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
192	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
194	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
195	0	4	0	0	0	Outros
197	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
204	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
213	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
214	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
215	0	4	0	0	0	Outros
216	0	0	1	0	0	Outros
217	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
218	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
219	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
220	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
222	0	0	0	0	0	Normal / Reacional

Tabela 2 – Esteatose Grau 1 (identificação, registro IML, nome, idade, sexo, altura, peso, IMC, Circunferência abdominal, Ingesta de álcool, doença hepática)

id	Registro IML	nome	idade	sexo	altura	peso	imc	Circ Abdominal	Ingesta de álcool	Doença Hepática
1	01.0374.10.11	J. S. L.	28	Masculino	1,76	96	30,99	103	Não	Não
2	01.0381.10.11	C. F. M.	31	Masculino	1,75	68	22,2	74	Sim	Não
5	01.0406.11.11	J. S. S.	32	Masculino	1,63	66	24,84	78	Sim	Não
11	01.0436.12.11	E. V. B.	76	Masculino	1,98	90	22,96	92	Não	Não
12	01.0438.12.11	J. R. S. M.	20	Masculino	1,81	72	21,98	85	Sim	Não
14	01.0446.12.11	L. R. S.	53	Masculino	1,68	51	18,07	70	Não	Não
19	01.0463.12.11	F. M. P.	33	Masculino	1,79	75	23,41	91	Sim	Não
22	01.0009.01.12	J. S. S.	20	Masculino	1,7	58	20,07	72	Não	Não
26	01.0014.01.12	V. A. A.	41	Masculino	1,75	75	24,49	96	Sim	Não
28	01.0016.01.12	L. R. A. C.	21	Masculino	1,75	44	14,37	68	Sim	Não
32	01.0033.02.12	E. P. G.	38	Masculino	1,72	64	21,63	86	Sim	Não
33	01.0034.02.12	D. S. C.	25	Masculino	1,69	65	22,76	86	Sim	Não
34	01.0036.02.12	V. C. S.	52	Masculino	1,75	86	28,08	91	Não	Não
37	01.0042.02.12	D. V. R.	40	Feminino	1,5	55	24,44	84	Não	Não
38	01.0046.02.12	I. F. A.	23	Feminino	1,62	77	29,34	110	Sim	Não
39	01.0047.02.12	M. B. S.	48	Masculino	1,7	73	25,26	79	Sim	Não
42	01.0051.02.12	L. A. F.	39	Masculino	1,78	78	24,62	79	Sim	Não
50	01.0070.03.12	A. A. D.	27	Masculino	1,68	70	24,8	96	Não	Não
51	01.0072.03.12	R. P. C.	34	Masculino	1,7	57	19,72	80	Sim	Não
54	01.0084.03.12	I. A. G.	56	Feminino	1,47	44	20,36	70	Não	Não
56	01.0096.04.12	R. R. S.	47	Masculino	1,75	66	21,55	78	Sim	Não
57	01.0097.04.12	V. G. S.	41	Masculino	1,69	69	24,16	91	Sim	Não
58	01.0099.04.12	J. O. Q.	45	Masculino	1,69	59	20,66	73	Não	Não
69	01.0140.05.12	A. S. C.	32	Masculino	1,66	65	23,59	83	Sim	Não
72	01.0147.05.12	D. R. G.	44	Masculino	1,8	96	29,63	104	Sim	Não
74	01.0150.05.12	S. R. A.	47	Masculino	1,6	48	18,75	79	Sim	Não
81	01.0164.06.12	D. O. L.	42	Masculino	1,7	82	28,37	102	Sim	Não
83	01.0166.06.12	T. S. N.	44	Masculino	1,62	56	21,34	78	Sim	Não
84	01.0167.06.12	R. A. T.	22	Masculino	1,76	66	21,31	76	Sim	Não
85	01.0168.06.12	J. C. S.	58	Masculino	1,42	54	26,78	74	Não	Não
94	01.0184.06.12	P. P. S. F.	49	Masculino	1,68	88	31,18	98	Sim	Não
96	01.0186.06.12	J. S. R.	34	Masculino	1,62	60	22,86	74	Não	Não
99	01.0192.06.12	J. F. M. M.	24	Masculino	1,7	68	23,53	74	Sim	Não
102	01.0202.07.12	E. S. L. P.	37	Feminino	1,6	93	36,33	128	Sim	Não
103	01.0203.07.12	I. R. D.	67	Feminino	1,56	66	27,12	106	Não	Não
106	01.0206.07.12	M. G. Q.	32	Feminino	1,59	66	26,11	91,5	Não	Não
107	01.0209.07.12	R. N. S.	75	Masculino	1,51	54	23,68	70	Sim	Não
109	01.0212.07.12	E. M. A.	50	Masculino	1,61	62	23,92	78	Sim	Sim
110	01.0213.07.12	A. G. S.	41	Masculino	1,56	68	27,94	99	Não	Não
111	01.0222.07.12	M. R. T.	45	Masculino	1,77	93	29,68	130	Não	Não
113	01.0227.07.12	I. M. T.	34	Feminino	1,54	61	25,72	83	Não	Não
114	01.0229.07.12	P. C. S. C.	21	Masculino	1,75	81	26,45	88	Sim	Não
115	01.0233.08.12	S. T. T.	37	Feminino	1,58	67	26,84	88	Não	Não
117	01.0237.08.12	I. D. B.	34	Masculino	1,7	90	31,14	115	Não	Não
119	01.0243.08.12	V. A. M.	44	Masculino	1,71	93	31,8	131	Sim	Não
120	01.0244.08.12	A. L. S.	59	Masculino	1,6	63	24,61	79	Não	Não
121	01.0246.08.12	H. O. F.	33	Masculino	1,7	76	26,3	86	Sim	Não
128	01.0258.08.12	F. M. C.	25	Masculino	1,75	73	23,84	86	Não	Não
130	01.0263.09.12	K. F. O.	32	Feminino	1,52	78	33,76	102	Não	Não
133	01.0268.09.12	E. S. C.	46	Masculino	1,52	48	20,78	74	Não	Não
134	01.0271.09.12	A. G. P.	30	Masculino	1,76	64	20,66	80	Não	Não
135	01.0273.09.12	F. P. A. S.	58	Masculino	1,71	83	28,38	107	Sim	Não
136	01.0274.09.12	A. R. N.	58	Masculino	1,65	77	28,28	101	Sim	Não
137	01.0275.09.12	R. X. S.	45	Masculino	1,69	70	24,51	80	Sim	Não
138	01.0276.09.12	E. R. G. S.	41	Feminino	1,65	80	29,38	128	Não	Não
139	01.0277.09.12	V. P. M. M.	62	Masculino	1,68	117	41,45	139	Não	Não
141	01.0281.09.12	R. G. S.	29	Masculino	1,64	71	26,4	68	Sim	Não
145	01.0297.10.12	C. W. X.	92	Feminino	1,59	53	20,96	68	Não	Não
147	01.0301.10.12	A. C. S. N.	40	Masculino	1,66	71	25,77	86	Sim	Não

continua

Tabela 2 – Esteatose Grau 1 (identificação, registro IML, nome, idade, sexo, altura, peso, IMC, Circunferência abdominal, Ingesta de álcool, doença hepática) (continuação)

id	Registro IML	nome	idade	sexo	altura	peso	imc	Circ Abdominal	Ingesta de álcool	Doença Hepática
151	01.0311.10.12	M. J. P. H. P.	31	Feminino	1,52	69	29,86	78	Sim	Não
156	01.0317.10.12	J. S. F. F. J.	34	Masculino	1,6	74	28,91	88	Sim	Não
160	01.0326.11.12	W. J. S.	34	Masculino	1,78	64	20,2	79	Sim	Não
165	01.0333.11.12	J. R. S.	26	Masculino	1,68	58	20,55	70	Sim	Não
166	01.0334.11.12	V. R.	41	Masculino	1,64	91	33,83	138	Sim	Não
172	01.0349.11.12	V. A. S.	68	Masculino	1,53	79	33,75	118	Não	Não
174	01.0352.11.12	L. C. G.	29	Feminino	1,68	99	35,08	118	Não	Não
175	01.0354.11.12	A. V. C.	64	Masculino	1,65	76	27,92	90	Sim	Não
179	01.0360.12.12	E. J. R. S.	40	Masculino	1,7	74	25,61	78	Sim	Não
184	01.0379.12.12	E. J. S. R.	20	Masculino	1,62	49	18,67	72	Sim	Não
186	01.0383.12.12	J. I. N. J.	30	Masculino	1,55	53	22,06	69	Sim	Não
193	01.0007.01.13	M. G. L. P.	43	Masculino	1,71	77	26,33	99	Não	Não
196	01.0027.02.13	J. A. D. R.	45	Masculino	1,68	74	26,22	96	Sim	Não
198	01.0041.02.13	J. T. B.	30	Masculino	1,64	72	26,77	88	Não	Não
199	01.0042.02.13	E. B. D. B.	30	Masculino	1,65	86	31,59	142	Sim	Não
201	01.0046.02.13	M. S. M.	57	Masculino	1,74	70	23,12	90	Sim	Não
202	01.0056.03.13	J. R. S. S.	18	Feminino	1,63	70	26,35	69	Não	Não
203	01.0058.03.13	R. S. L.	41	Feminino	1,54	86	36,26	121	Não	Não
206	01.0070.03.13	V. F. C.	44	Masculino	1,64	77	28,63	120	Não	Não
207	01.0085.03.13	L. C.	19	Masculino	1,88	80	22,63	93	Sim	Não
208	01.0086.03.13	J. P. M. S.	40	Masculino	1,8	108	33,33	122	Não	Não
209	01.0090.03.13	A. M. O.	29	Masculino	1,74	80	26,42	89	Não	Não
210	01.0092.03.13	M. J. R. O.	62	Feminino	1,6	60	23,44	77	Não	Não
211	01.0093.03.13	H. B. L. O.	63	Masculino	1,69	79	27,66	89	Não	Sim
212	01.0103.04.13	J. H. T. H.	50	Masculino	1,75	95	31,02	100	Não	Não
221	01.0073.03.13	V. P. O.	52	Masculino	1,83	93	27,77	92	Não	Não
223	01.0115.04.13	A. N. L.	58	Feminino	1,52	60	26	80	Não	Não
224	01.0377.10.11	O. J. M. P.	21	Masculino	1,75	78	25,47	78	Sim	Não

Tabela 2 – Esteatose Grau 1 (peso do fígado, tamanho do fígado, colelitíase, balonização, esteatose, grau, inflamação NASH, Mallory-Denk)

id	Peso Fígado	Tamanho Fígado	Colelitíase	Balonizacão	esteatose	Grau	Inflamação NASH	Mallory - Denk
1	2205	29 X 28 X 10	Não		Presente	1	1	Ausente
2	1520	25 X 16 X 07	Não		Presente	1	0	Ausente
5	2135	31 X 19 X 10	Não		Presente	1	0	Ausente
11	2190	38 X 22 X 08	Não		Presente	1	0	Ausente
12	1630	28 X 16 X 07	Não		Presente	1	0	Ausente
14	1725	30 X 19 X 07	Não		Presente	1	0	Ausente
19	1635	25 X 12 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
22	1315	26 X 15 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
26	2000	28 X 17 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
28	1307	21 X 13 X 04	Não	Presente Grau 1	Presente	1	0	Raros/ Mallory-like
32	1324	31 X 20 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
33	1350	28 X 19 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
34	1995	27 X 18 X 06	Não	Presente Grau 1	Presente	1	1	Raros/ Mallory-like
37	1400	26 X 18 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
38	1930	28 X 18 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
39	1930	31 X 18 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
42	1712	29 X 21 X 09	Não		Presente	1	0	Ausente
50	2000	28 X 19 X 09	Não		Presente	1	0	Ausente
51	1360	30 X 21 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
54	1160	25 X 18 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
56	1600	31 X 22 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
57	1630	32 X 21 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
58	1400	26 X 18 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
69	1100	26 X 18 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
72	2220	28 X 18 X 09	Não		Presente	1	0	Ausente
74	1840	29 X 17.5 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
81	1490	29 X 17 X 5.5	Não		Presente	1	0	Ausente
83	1125	29 X 18 X 5.5	Não	Presente Grau 1	Presente	1	0	Raros/ Mallory-like
84	920	25 X 17 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
85	1050	24 X 16 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
94	1380	27 X 19 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
96	1360	29 X 23 X 07	Não		Presente	1	0	Ausente
99	1780	24 X 18 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
102	2040	27 X 19 X 09	Não		Presente	1	0	Ausente
103	1580	30 X 26 X 08	Não		Presente	1	0	Ausente
106	1370	27 X 20 X 6.5	Não		Presente	1	0	Ausente
107	1610	27 X 15 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
109	1532	30 X 26 X 05	Sim		Presente	1	0	Ausente
110	2154	30 X 20 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
111	2180	28 X 24 X 08	Não	Presente Grau 1	Presente	1	0	Ausente
113	1115	29 X 20 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
114	1580	29 X 21 X 08	Não	Presente Grau 1	Presente	1	0	Ausente
115	820	22 X 15 X 5.5	Não		Ausente	1	0	Ausente
117	1920	30 X 20 X 10	Não		Presente	1	0	Ausente
119	1700	31 X 26 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
120	1900	22 X 18 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
121	1310	26 X 15 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
128	1340	27 X 17 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
130	1300	27 X 17 X 6.5	Não		Presente	1	0	Ausente
133	1215	29 X 19 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
134	1210	28 X 18 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
135	1610	30 X 20 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
136	1905	32 X 22 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
137	1320	19 X 16 X 10	Não		Presente	1	0	Ausente
138	1482	24 X 16 X 10	Não		Presente	1	0	Ausente
139	2118	28 x 21 x 10	Não		Presente	1	0	Ausente
141	1101	26 X 14 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
145	1005	26 X 15 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
147	1715	30 X 22 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente

continua

Tabela 2 – Esteatose Grau 1 (peso do fígado, tamanho do fígado, colelitíase, balonização, esteatose, grau, inflamação NASH, Mallory-Denk) (continuação)

id	Peso Fígado	Tamanho Fígado	Colelitíase	Balonizacão	esteatose	Grado	Inflamação NASH	Mallory - Denk
151	1150	26 X 17 X 05	Não	Presente Grau 1	Presente	1	0	Ausente
156	1310	31 X 14 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
160	1430	32 X 19 X 09	Não		Presente	1	0	Ausente
165	1915	27 X 18 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
166	1450	24 X 15 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
172	1628	30 X 19 X 07	Não		Presente	1	0	Ausente
174	2305	32 X 21 X 10	Não		Presente	1	0	Ausente
175	2000	30 X 22 X 07	Não	Presente Grau 1	Presente	1	0	Ausente
179	1382	25 X 18 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
184	1320	24 X 17 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
186	1905	24 X 17 X 7.5	Não		Presente	1	0	Ausente
193	1780	32 X 21 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
196	1715	29 X 20 X 07	Não		Presente	1	0	Ausente
198	1287	22 X 16 X 07	Não		Presente	1	0	Ausente
199	3006	26 X 19 X 12	Não		Presente	1	0	Ausente
201	1615	26 X 17 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
202	2001	26 X 21 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
203	1638	29 X 18 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente
206	2810	27 X 16 X 12	Não		Presente	1	0	Ausente
207	1193	30 X 20 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
208	1493	31 X 18 X 04	Não		Presente	1	0	Ausente
209	1255	33 X 18 X 05	Não	Presente Grau 1	Presente	1	0	Ausente
210	1002	19 X 13 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
211	1515	27 X 16 X 05	Sim		Presente	1	0	Ausente
212	2350	33 X 30 X 09	Não		Presente	1	0	Ausente
221	1680	27 X 18 X 08	Não		Presente	1	0	Ausente
223	1320	25 X 15 X 05	Não		Presente	1	0	Ausente
224	2510	25 X 17 X 06	Não		Presente	1	0	Ausente

Tabela 2 – Esteatose Grau 1 (Fibrose NASH, Fibrose HC-SBP, siderose_kupffer, siderose_hepatocito, siderose_macrofago, diagnóstico)

id	Fibrose NASH	Fibrose HC-SBP	siderose_ kupffer	siderose_ hepatocito	siderose_ macrofago	Diagnóstico
1	0	0	0	0	0	Esteatose
2	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
5	0	0	0	1	0	Normal / Reacional
11	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
12	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
14	0	0	0	0	0	Esteatose
19	0	0	0	0	0	Esteatose
22	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
26	0	0	0	0	0	Esteatose
28	0	0	0	0	0	Esteatose
32	0	1	0	0	0	Esteatose
33	0	0	0	0	0	Esteatose
34	0	1	0	0	0	EsteatoHepatite
37	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
38	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
39	0	0	0	0	0	Esteatose
42	0	0	0	0	0	Esteatose
50	0	0	0	0	0	Normal / Reacional e Outros
51	0	0	0	0	0	Esteatose
54	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
56	0	1	0	0	0	Normal / Reacional
57	0	1	0	0	0	Esteatose
58	0	0	0	0	0	Esteatose
69	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
72	0	0	0	0	0	Esteatose
74	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
81	0	0	0	0	0	Esteatose
83	0	0	0	0	0	Esteatose
84	0	1	0	0	0	Normal / Reacional
85	0	0	0	0	0	Outros
94	0	0	0	0	0	Esteatose
96	0	0	0	0	0	Esteatose
99	0	0	1	0	0	Esteatose
102	0	0	0	0	0	Esteatose
103	0	0	0	0	0	Esteatose e Outros
106	0	0	0	0	0	Esteatose
107	0	0	0	0	0	Esteatose
109	0	0	0	0	0	Esteatose
110	0	0	0	0	0	Esteatose
111	0	0	0	0	0	Esteatose
113	0	0	0	0	0	Outros
114	0	0	0	0	0	Esteatose
115	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
117	0	0	0	1	0	Esteatose
119	0	1	0	0	0	Esteatose
120	0	0	0	0	0	Esteatose e Outros
121	0	0	0	0	0	Esteatose
128	0	0	0	0	0	Esteatose
130	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
133	0	0	0	0	0	Esteatose
134	0	0	0	0	0	Esteatose
135	0	0	0	0	0	Esteatose
136	0	0	0	0	0	Esteatose
137	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
138	0	0	0	0	0	Normal / Reacional e Outros
139	0	0	0	0	0	Esteatose
141	0	0	0	0	0	Esteatose
145	0	0	0	0	0	Esteatose
147	0	0	0	0	0	Normal / Reacional

continua

Tabela 2 – Esteatose Grau 1 (Fibrose NASH, Fibrose HC-SBP, siderose_kupffer, siderose_hepatocito, siderose_macrofago, diagnóstico)

id	Fibrose NASH	Fibrose HC-SBP	siderose_kupffer	siderose_hepatocito	siderose_macrofago	Diagnóstico
151	0	0	0	0	0	Esteatose
156	0	0	0	0	0	Esteatose
160	0	0	0	0	0	Esteatose
165	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
166	0	0	0	0	0	Esteatose
172	0	0	0	0	0	Esteatose
174	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
175	0	0	0	0	0	Esteatose
179	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
184	0	0	0	0	0	Esteatose
186	0	0	0	0	0	Esteatose
193	0	0	0	0	0	Esteatose
196	0	0	0	0	0	EsteatoHepatitis
198	0	0	0	1	0	Esteatose
199	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
201	0	1	0	3	0	Esteatose
202	0	0	0	0	0	Esteatose
203	0	0	0	0	0	Esteatose
206	0	0	0	0	0	Esteatose
207	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
208	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
209	0	0	0	0	0	Normal / Reacional
210	0	0	0	0	0	Esteatose
211	0	0	0	3	0	Esteatose
212	0	2	0	0	0	Esteatose
221	0	0	0	0	0	Esteatose
223	1	0	0	0	0	Esteatose
224	0	0	0	0	0	Esteatose

Tabela 3 – Esteatose Graus 2 e 3 (identificação, registro IML, nome, idade, sexo, altura, peso, IMC, Circunferência abdominal, Ingesta de álcool, doença hepática)

id	Registro IML	nome	idade	sexo	altura	peso	imc	Circ Abdominal	Ingesta de álcool	Doença Hepática
6	01.0413.11.11	A. N. S.	53	Masculino	1,48	46	21	76	Sim	Não
8	01.0424.11.11	D. F. O.	58	Masculino	1,63	81	30,49	90	Não	Não
23	01.0011.01.12	N. L. R.	55	Masculino	1,6	72	28,13	81	Não	Não
24	01.0012.01.12	I. N. S.	19	Masculino	1,55	51	21,23	76	Não	Não
40	01.0049.02.12	A. V. C. S.	50	Masculino	1,72	79	26,7	106	Sim	Não
43	01.0052.02.12	J. H. C. F.	60	Masculino	1,77	111	35,43	138	Não	Não
48	01.0068.03.12	M. P. S.	34	Masculino	1,82	122	36,83	142	Sim	Não
60	01.0104.04.12	N. P. S.	42	Masculino	1,72	106	35,83	107	Sim	Não
65	01.0128.05.12	W. A. R.	48	Masculino	1,77	71	22,66	85	Não	Não
68	01.0133.05.12	S. J. B. V.	18	Masculino	1,8	100	30,86	102	Sim	Não
76	01.0154.05.12	A. M. S. J.	52	Masculino	1,67	65	23,31	79	Não	Não
86	01.0169.06.12	L. A. C.	59	Masculino	1,67	53	19	67	Não	Não
88	01.0172.06.12	L. S. S.	46	Masculino	1,75	97	31,67	109	Não	Não
123	01.0250.08.12	P. C. S.	44	Masculino	1,71	78	26,67	78	Sim	Não
124	01.0251.08.12	.	30	Masculino	1,71	66	22,57	89	Não	Não
125	01.0252.08.12	L. N. L.	37	Feminino	1,59	59	23,34	96	Sim	Não
157	01.0319.10.12	E. C. B.	34	Masculino	1,72	57	19,27	72	Não	Não
176	01.0356.11.12	O. F.	53	Feminino	1,55	45	18,73	75	Não	Não
183	01.0374.12.12	D. J. S.	89	Masculino	1,54	70	29,52	94	Sim	Não
200	01.0044.02.13	C. D. S. A.	49	Masculino	1,74	54	17,84	73	Não	Não
205	01.0063.03.13	J. A. P.	27	Masculino	1,7	104	35,99	148	Sim	Não

Tabela 3 – Esteatose Graus 2 e 3 (peso do fígado, tamanho do fígado, colelitíase, balonização, esteatose, grau, inflamação NASH, Mallory-Denk)

id	Peso Fígado	Tamanho Fígado	Colelitíase	Balonizacão	Grau	Inflamação NASH	Mallory - Denk
6	1100	20 X 14 X 5	Não	\N	3	0	Ausente
8	1800	28 X 16 X 04	Não	\N	3	1	Ausente
23	2500	31 X 26 X 07	Não	\N	2	0	Ausente
24	1370	24 X 14 X 05	Não	\N	2	0	Ausente
40	1809	34 X 21 X 07	Não	Presente Grau 2	2	2	Raros/Mallory-like
43	3600	37 X 24 X 12	Não	Presente Grau 3	3	2	Raros/Mallory-like
48	2730	29 X 20 X 14	Não	Presente Grau 2	2	1	Raros/Mallory-like
60	1520	31 X 22 X 09	Não	Presente Grau 3	2	1	Ausente
65	1890	26 X 19 X 8.5	Não	\N	3	0	Ausente
68	1830	30 X 18 X 055	Não	\N	2	0	Ausente
76	1515	28 X 17 X 06	Não	\N	2	0	Ausente
86	1120	25 X 16 X 05	Não	\N	3	0	Ausente
88	2250	30 X 22 X 08	Não	\N	2	1	Ausente
123	2134	34 X 19 X 08	Não	Presente Grau 2	2	0	Ausente
124	2210	34 X 23 X 10	Não	\N	3	0	Ausente
125	1360	24 X 15 X 06	Não	\N	2	0	Ausente
157	1780	28 X 18 X 08	Não	\N	3	1	Ausente
176	2165	35 X 27 X 09	Não	\N	3	0	Ausente
183	1110	28 X 18 X 06	Não	\N	2	0	Ausente
200	1960	28 X 23 X 07	Não	Presente Grau 3	3	0	Ausente
205	2288	34 X 29 X 08	Não	\N	3	0	Ausente

Tabela 3 – Esteatose Graus 2 e 3 (Fibrose NASH, Fibrose HC-SBP, siderose_kupffer, siderose_hepatocito, siderose_macrofago, diagnóstico)

id	Fibrose NASH	Fibrose HC-SBP	siderose_kupffer	siderose_hepatocito	siderose_macrofago	Diagnóstico
6	0	0	0	0	0	Esteatose
8	0	0	0	0	0	Esteatose
23	0	1	0	0	0	Esteatose e Outros
24	0	0	0	0	0	Esteatose
40	0	0	0	0	0	EsteatoHepatite
43	2	1	0	0	0	EsteatoHepatite
48	0	0	9	9	9	EsteatoHepatite
60	2	1	0	0	0	EsteatoHepatite
65	0	0	0	0	0	Outros
68	0	0	0	0	0	Esteatose
76	0	0	0	0	0	Esteatose
86	0	0	0	0	0	Esteatose
88	0	0	0	0	0	Esteatose
123	0	0	0	0	0	Esteatose
124	0	0	0	0	0	Esteatose
125	0	0	0	0	0	Esteatose
157	0	0	0	0	0	Esteatose
176	0	0	0	0	0	Esteatose
183	0	0	0	0	0	Esteatose
200	9	4	0	0	0	Esteatose e Outros
205	0	0	0	1	0	Esteatose

Tabela 4 - Esteato-Hepatite (identificação, registro IML, nome, idade, sexo, altura, peso, IMC, Circunferência abdominal, Ingesta de álcool, doença hepática)

id	Registro IML	nome	idade	sexo	altura	peso	imc	Circ Abdominal	Ingesta de álcool	Doença Hepática
34	01.0036.02.12	V. C. S.	52	Masculino	1,75	86	28,08	91	Não	Não
40	01.0049.02.12	A. V. C. S.	50	Masculino	1,72	79	26,7	106	Sim	Não
43	01.0052.02.12	J. H. C. F.	60	Masculino	1,77	111	35,43	138	Não	Não
48	01.0068.03.12	M. P. S.	34	Masculino	1,82	122	36,83	142	Sim	Não
60	01.0104.04.12	N. P. S.	42	Masculino	1,72	106	35,83	107	Sim	Não
196	01.0027.02.13	J. A. D. R.	45	Masculino	1,68	74	26,22	96	Sim	Não

Tabela 4 – Esteato-Hepatite (peso do fígado, tamanho do fígado, colelitíase, balonização, esteatose, grau, inflamação NASH, Mallory-Denk)

id	Peso Fígado	Tamanho Fígado	Colelitíase	Balonizacão	Grav	Inflamação NASH	Mallory - Denk
34	1995	27 X 18 X 06	Não	Presente Grau 1	1	1	Raros/Mallory-like
40	1809	34 X 21 X 07	Não	Presente Grau 2	2	2	Raros/Mallory-like
43	3600	37 X 24 X 12	Não	Presente Grau 3	3	2	Raros/Mallory-like
48	2730	29 X 20 X 14	Não	Presente Grau 2	2	1	Raros/Mallory-like
60	1520	31 X 22 X 09	Não	Presente Grau 3	2	1	Ausente
196	1715	29 X 20 X 07	Não	Presente Grau 1	1	0	Ausente

Tabela 4 – Esteato-Hepatite (Fibrose NASH, Fibrose HC-SBP, siderose_kupffer, siderose_hepatocito, siderose_macrofago, diagnóstico)

id	Fibrose NASH	Fibrose HC-SBP	siderose_kupffer	siderose_hepatocito	siderose_macrofago	Diagnóstico
34	0	1	0	0	0	EsteatoHepatite
40	0	0	0	0	0	EsteatoHepatite
43	2	1	0	0	0	EsteatoHepatite
48	0	0	9	9	9	EsteatoHepatite
60	2	1	0	0	0	EsteatoHepatite
196	0	0	0	0	0	EsteatoHepatite

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Polyzos SA, Mantzoros CS. Nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1007-16.
2. Lesesne HR, Fallon HJ. Alcoholic liver disease. *Postgrad Med*. 1973;53(1):101-6.
3. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-8.
4. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature*. 2000;404(6778):632-4.
5. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis*. 1986;8:283-98.
6. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(8):837-58.
7. 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.
8. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*. 1999;29(3):664-9.

9. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):689-92.
10. Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis*. 2004;8(3):549-58, viii-ix.
11. Hsu E, Murray K. Is nonalcoholic fatty liver disease in children the same disease as in adults? *Clin Liver Dis*. 2012;16(3):587-98.
12. Bettermann K, Hohensee T, Haybaeck J. Steatosis and steatohepatitis: complex disorders. *Int J Mol Sci*. 2014;15(6):9924-44.
13. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44(4):865-73.
14. Bellentani S, Tiribelli C, Bedogni G. Alcohol and nutrition as risk factors for chronic liver disease. In: Watson RR (ed.). *Alcohol, Nutrition, and Health Consequences*. New York: Springer; 2013. Cap. 38, p. 497-506.
15. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1572-85.
16. European Association for the Study of L. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012;57(2):399-420.
17. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592-609.

18. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21.
19. Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(3):202-8.
20. Younossi Z, Henry L. Contribution of alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease to the burden of liver-related morbidity and mortality. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1778-85.
21. Yip WW, Burt AD. Alcoholic liver disease. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(3-4):149-60.
22. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16(4):421-7.
23. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes Rev*. 2010;11(6):430-45.
24. Reid BM, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(11):1117-22.
25. Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S2-S12.
26. Peng D, Han Y, Ding H, Wei L. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B patients is associated with metabolic factors more than viral factors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(7pt1):1082-8.

-
27. Joshi-Barve S, Kirpich I, Cave MC, Marsano LS, McClain CJ. Alcoholic, nonalcoholic, and toxicant-associated steatohepatitis: mechanistic similarities and differences. *CMGH Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(4):356-67.
 28. Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C viral infection: steatohepatitis resembling but distinct from NASH. *J Gastroenterol*. 2005;40(4):329-36.
 29. Cave M, Falkner KC, Ray M, Joshi-Barve S, Brock G, Khan R, et al. Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers. *Hepatology*. 2010;51(2):474-81.
 30. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2005;42(2):218-24.
 31. Volzke H. Multicausality in fatty liver disease: is there a rationale to distinguish between alcoholic and non-alcoholic origin? *World J Gastroenterol*. 2012;18(27):3492-501.
 32. Pais R, Pascale A, Fedchuck L, Charlotte F, Poynard T, Ratziu V. Progression from isolated steatosis to steatohepatitis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(1):23-8.
 33. Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: what the pathologist can tell the clinician. *Dig Dis*. 2012;30(Suppl. 1):61-8.
 34. Brunt EM, Tiniakos DG. Pathology of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(5):691-707.

35. Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M, Kobayashi K, Takeda Y, Takeda R. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn.* 1992;27(4):521-8.
36. Tiniakos DG. Liver biopsy in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis patients. *Gastroenterologie clinique et biologique.* 2009;33(10-11):930-9.
37. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990;11(1):74-80.
38. Sanchez JI, Palacios R, Thompson B, Martinez V, O'Connell MA. Assessing colorectal cancer screening behaviors and knowledge among at-risk hispanics in Southern New Mexico. *J Cancer Ther.* 2013;4(6B):15-25.
39. Rahbari NN, Mehrabi A, Mollberg NM, Muller SA, Koch M, Buchler MW, Weitz J. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. *Ann Surg.* 2011;253(3):453-69.
40. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001;2(9):533-43.
41. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007;132(7):2557-76.
42. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
43. Coleman MP. Cancer survival: global surveillance will stimulate health policy and improve equity. *Lancet.* 2014;383(9916):564-73.

-
44. Maurel M, Samali A, Chevet E. Endoplasmic reticulum stress: at the crossroads of inflammation and metabolism in hepatocellular carcinoma development. *Cancer Cell*. 2014;26(3):301-3.
 45. Naik A, Kosir R, Rozman D. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics*. 2013;102(2):84-95.
 46. Crawford JM. Histologic findings in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2012;16(4):699-716.
 47. Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C. The epidemiology of fatty liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(11):1087-93.
 48. Ertle J, Dechene A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer*. 2011;128(10):2436-43.
 49. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12(5):1106-10.
 50. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*. 2002;36(6):1349-54.
 51. Abdelmalek MF, Diehl AM. Mechanisms underlying nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2006;3(4):479-88.
 52. Carter HE, Haines WJ, et al. Biochemistry of the sphingolipides; preparation of sphingolipides from beef brain and spinal cord. *J Biol Chem*. 1947;169(1):77-82.

-
53. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*. 2011;332(6037):1519-23.
54. Oliveira CP, Coelho AM, Barbeiro HV, Lima VM, Soriano F, Ribeiro C, Molan NA, Alves VA, Souza HP, Machado MC, Carrilho FJ. Liver mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of experimental nonalcoholic fatty liver disease. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(2):189-94.
55. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115(5):141-50.
56. Nguyen DM, El-Serag HB. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(1):1-7.
57. Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: implications for alcoholic liver disease pathogenesis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(5 Suppl ISBRA):8S-14S.
58. Kojima H, Sakurai S, Uemura M, Takekawa T, Morimoto H, Tamagawa Y, Fukui H. Difference and similarity between non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(12 Suppl.):259S-63S.
59. Trauner M, Arrese M, Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):299-310.
60. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998;114(4):842-5.
61. Sharp PA. New insights into the role of iron in the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(2):408-10.

-
62. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2001;21(1):57-69.
63. Fromenty B, Robin MA, Igoudjil A, Mansouri A, Pessayre D. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab.* 2004;30(2):121-38.
64. Anderson N, Borlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol Rev.* 2008;60(3):311-57.
65. Collantes R, Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. *Cleve Clin J Med.* 2004;71(8):657-64.
66. Yang S, Zhu H, Li Y, Lin H, Gabrielson K, Trush MA, Diehl AM. Mitochondrial adaptations to obesity-related oxidant stress. *Arch Biochem Biophys.* 2000;378(2):259-68.
67. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol.* 2012;56(6):1384-91.
68. Watt AJ, Garrison WD, Duncan SA. HNF4: a central regulator of hepatocyte differentiation and function. *Hepatology.* 2003;37(6):1249-53.
69. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;282(2):G193-9.
70. Dabeva MD, Shafritz DA. Hepatic stem cells and liver repopulation. *Semin Liver Dis.* 2003;23(4):349-62.
71. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(46):7413-20.

-
72. Das SK, Vasudevan DM. Alcohol-induced oxidative stress. *Life Sci.* 2007;81(3):177-87.
73. Gressner OA, Gao C. Monitoring fibrogenic progression in the liver. *Clin Chim Acta.* 2014;433:111-22.
74. Lijnen HR. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *J Thromb Haemost.* 2005;3(1):35-45.
75. Aleffi S, Petrai I, Bertolani C, Parola M, Colombatto S, Novo E, et al. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. *Hepatology.* 2005;42(6):1339-48.
76. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009;51(3):433-45.
77. Evans CD, Oien KA, MacSween RN, Mills PR. Non-alcoholic steatohepatitis: a common cause of progressive chronic liver injury? *J Clin Pathol.* 2002;55(9):689-92.
78. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol.* 1989;20(6):594-8.
79. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(9):2042-7.
80. Grandison GA, Angulo P. Can NASH be diagnosed, graded, and staged noninvasively? *Clin Liver Dis.* 2012;16(3):567-85.

81. Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Popescu A, Cornianu M. Liver stiffness measurement by transient elastography in clinical practice. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008;17(4):395-9.
82. Beyoglu D, Idle JR. The metabolomic window into hepatobiliary disease. *J Hepatol.* 2013;59(4):842-58.
83. Brunt EM. Histopathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2009;13(4):533-44.
84. Hubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology.* 2006;49(5):450-65.
85. Frankel WL, Tranovich JG, Salter L, Bumgardner G, Baker P. The optimal number of donor biopsy sites to evaluate liver histology for transplantation. *Liver Transpl.* 2002;8(11):1044-50.
86. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med.* 2007;356(3):213-5.
87. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity among adults: United States, 2011-2012. *NCHS Data Brief.* 2013;131:1-8.
88. Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep.* 2009;57(14):1-134.
89. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings, NSDUH Series H-46, HHS Publication No. (SMA) 13-4795. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013.

90. Agrawal S, Duseja AK. Non-alcoholic fatty liver disease: East versus West. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;2(2):122-34.
91. Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol*. 2009;50(1):204-10.
92. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the World. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):205-14.
93. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med*. 1988;27(2):142-9.
94. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci*. 1995;40(9):2002-9.
95. Lee Y-S, Evans A, Kim D, Leibson CL, Nemetz PN, Lewis JT, et al. Tu1054 Prevalence of Fatty Liver Disease: A Community-Based Autopsy Study. *Gastroenterology*. 2012;142(5, Supplement 1):S-1021-S-2.
96. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, Dalgaard JB. Liver histology in a 'normal' population—examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol*. 1977;12(5):593-7.
97. Fielding CM, Angulo P. Hepatic steatosis and steatohepatitis: are they really two distinct entities? *Curr Hepatol Rep*. 2014;13(2):151-8.
98. Parise ER, Salgado AL, Secaf R, Cerri L, Cerri GG. Prevalence of liver steatosis in abdominal ultrasound. *GED*. 2003;22(6):235-7.

-
99. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira C, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol*. 2011;10(1):33-7.
100. Zezos P, Renner EL. Liver transplantation and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15532-8.
101. McCormack L, Dutkowski P, El-Badry AM, Clavien P-A. Liver transplantation using fatty livers: always feasible? *J Hepatol*. 2011;54(5):1055-62.
102. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz P, Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients--a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2007;35(4):1099-104.
103. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
104. Gayotto L. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. *GED*. 2000;19(3):137-40.
105. Fisher RA. On the Interpretation of χ^2 from Contingency Tables, and the Calculation of P. *Journal of the Royal Statistical Society*. 1922;85(1):87-94.
106. Vernon G, Baranova A, Younossi Z. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274-85.

-
107. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(1 Pt 1):138-43.
108. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12(5):1106-10.
109. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:S5-S10.
110. Zois CD, Baltayiannis GH, Bekiari A, Goussia A, Karayiannis P, Doukas M, et al. Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece. *World J Gastroenterol*. 2010;16(31):3944-9.
111. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(42):5286-96.
112. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836-46.
113. Wree A, Broderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis—new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):627-36.
114. Attar BM, Van Thiel DH. Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease. *Scientific World Journal*. 2013;2013:481893
115. Fujita N, Takei Y. Iron overload in nonalcoholic steatohepatitis. *Adv Clin Chem*. 2011;55:105-32.

116. Bonkovsky HL, Jawaide Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 1999; 31(3):421-9.
117. Bonkovsky HL, Banner BF, Lambrecht RW, Rubin RB. Iron in liver diseases other than hemochromatosis. *Semin Liver Dis.* 1996;16(1):65-82.
118. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quinones L, et al. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci (Lond).* 2004;106(3):261-8.
119. Rafiq N, Younossi ZM. Effects of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2008;28(4):427-33.
120. 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(6):1413-9.
121. Ibrahim MA, Kelleni M, Geddawy A. Nonalcoholic fatty liver disease: current and potential therapies. *Life Sci.* 2013;92(2):114-8.
122. Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(9):815-23.
123. Zona G, de Tribolet N, Pizzolato G, Dietrich PY. Etoposide-carboplatin association as 'emergency' up-front chemotherapy in a case of life-threatening adult medulloblastoma. *J Neurooncol.* 1998;39(3):253-9.
124. Passos E, Ascensao A, Martins MJ, Magalhaes J. Endoplasmic reticulum stress response in non-alcoholic steatohepatitis: the possible role of physical exercise. *Metabolism.* 2015;64(7):780-92.

125. Schuetz T, Hoffmann I, Lochs H, Pirlich M. P137 physical activity and dietary intake in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) compared to healthy controls. *Clinical Nutrition Supplements*. 2008;3 (Supplement 1):86.
126. Boppidi H, Daram SR. Nonalcoholic fatty liver disease: hepatic manifestation of obesity and the metabolic syndrome. *Postgrad Med*. 2008;120(2):E01-7.
127. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012;482(7384):179-85.
128. Pagadala MR, McCullough AJ. Editorial: non-alcoholic fatty liver disease and obesity: not all about body mass index. *Am JGastroenterol*. 2012;107(12):1859-61.
129. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(11):901-10.
130. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
131. Uchil D, Pipalia D, Chawla M, Patel R, Maniar S, NarayaniJuneja A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)—the hepatic component of metabolic syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2009;57:201-4.
132. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346(16):1221-31.

-
133. Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev.* 2002;60(9):289-93.
134. Luyckx F, Desai C, Thiry A, Dewe W, Scheen A, Gielen J, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22(3):222-6.
135. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001;50(8):1844-50.
136. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287(3):356-9.
137. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology.* 2009;55(6):607-13.
138. Adams LA, Lymp JF, Sauver JS, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129(1):113-21.
139. Li H, Wang Y-J, Tan K, Zeng L, Liu L, Liu F-J, et al. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009;8(4):377-82.
140. Kichian K, Mclean R, Gramlich LM, Bailey RJ, Bain VG. Nonalcoholic fatty liver disease in patients investigated for elevated liver enzymes. *Can J Gastroenterol.* 2003;17(1):38-42.
141. Săndesc D. Oxidative stress in the critically ill polytrauma patient. *Trends Immunol.* 2013;34:129-36.

142. Oliveira CP, da Costa Gayotto LC, Tatai C, Bina D, Ishimoto B, Janiszewski M, Lima ES, Abdalla DS, Lopasso FP, Laurindo FR, Laudanna AA. Oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, in rats fed with a choline-deficient diet. *J Cell Mol Med*. 2002;6(3):399-406.
143. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000;132(2):112-7.
144. Vilgrain V, Ronot M, Abdel-Rehim M, Zappa M, d'Assignies G, Bruno O, et al. Hepatic steatosis: a major trap in liver imaging. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(7-8):713-27.
145. Maher J. Alcoholic steatosis and steatohepatitis. *Semin Gastrointest Dis*. 2002;13(1):31-9.
146. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:145-71.