ANA KARINA NASCIMENTO BORGES

Estudo do metabolismo lipídico através da espectroscopia de prótons por ressonância magnética em seres humanos obesos pré e pós-gastroplastia correlacionando com dados antropométricos, exames laboratoriais e biópsia hepática

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

Área de concentração: Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Campi de Castro

SÃO PAULO
2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Borges, Ana Karina Nascimento
Estudo do metabolismo lipídico através da espectroscopia de prótons por ressonância magnética em seres humanos obesos pré e pós-gastroplastia correlacionando com dados antropométricos, exames laboratoriais e biópsia hepática / Ana Karina Nascimento Borges. -- São Paulo, 2008.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Radiologia.
Área de concentração: Radiologia.
Orientador: Cláudio Campi de Castro.

Descritores: 1.Metabolismo dos lipídeos 2.Obesidade mórbida 3.Espectroscopia de ressonância magnética 4.Prótons 5.Gastroplastia 6.Fígado gorduroso

USP/FM/SBD-090/08

Dedicatória

Aos meus queridos pais, Dyrce e Plínio Luiz, por todo amor, dedicação e por sempre guiarem os meus caminhos. “Se enxerguei mais longe foi porque estava sobre os ombros de gigantes”.

Ao meu querido marido Ricardo, minha eterna gratidão pelo seu amor incondicional, paciência, compreensão e companheirismo, sempre presente em todos os momentos de minha vida.

A meus queridos irmãos Desirre e Luiz Gustavo, pela sua imensurável dedicação, amizade e exemplo de perseverança.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Cláudio Campi de Castro, modelo de sucesso acadêmico e profissional, meu respeito, admiração e gratidão pela inestimável ajuda nesta jornada.

Ao Prof. Dr. Antoninho Arnoni, grande amigo, pela dedicação e incentivo de forma irrestrita na realização desta tese.

Ao Prof. Dr. André Scatigno Neto e Dr. Benedito Pinheiro de Abreu Neto (*in memoriam*), minha gratidão pelo imensurável auxílio na minha formação profissional, apoio, carinho e incentivo.

Ao Prof. Dr. Guilherme Berenhausen Leite, pelo incentivo e amizade.

À Dra. Ligia Maria Vaz Guimarães , meu muito obrigado pelo incentivo, dedicação e amizade.

À Dra. Valeria Lanzoni, atenciosa e dedicada, muito obrigada pelo incentivo.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel, coordenador do Curso de Pós-Graduação da Disciplina de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e oportunidade para realização desta tese de doutorado.

À Sra. Sandra Pacheco de Barros pela inestimável colaboração, atenção e amizade durante todo o curso de pós-graduação.

À Sra. Sebastiana Mello, pela atenção, estímulo e apoio durante o curso de pós-graduação.

A todos os amigos do Setor de Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética do Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos, pela colaboração direta ou indireta na realização deste estudo.

Aos Drs. João Sadi Lerner, Renato Antonio Sernik e Dalton Libanio Ferreira, do Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos, pelo apoio e oportunidade.

Ao Dr. Oswaldo Tella, presidente da Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos, pelo apoio.

Aos técnicos e biomédicos do Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos, especialmente Valdir Fialkowski, Javier Felpeto Sordo, Maria Francisca Alves Rocha , Eliana de Souza e Lucivaldo Santos da Silva pelo imensurável auxílio na aquisição das imagens dos pacientes desta tese.

Aos funcionários do Centro de Estudos do Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos e do Hospital das Clinicas da FMUSP, pelo estímulo à ciência.

Aos meus familiares e amigos, pela ajuda e compreensão nesta fase da minha vida.

A todos os pacientes, que voluntariamente e despojados de qualquer outro interesse, participaram deste estudo.

SUMÁRIO

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

1 INTRODUÇÃO 1

2 OBJETIVOS 7

3 REVISÃO DA LITERATURA 9

3.1 OBESIDADE E DOENÇA HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA 10
3.2 EPIDEMIOLOGIA 15
3.3 TRATAMENTO 16
3.4 MÉTODOS DE IMAGEM E ANATOMIA PATOLÓGICA NA ESTEATOSE 17
3.5 PRINCÍPIOS DA ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA 20

4 MÉTODOS 25

4.1 CASUÍSTICA 26
4.1.1 Critérios de inclusão para descrição dos dados antropométricos 27
4.1.2 Critérios de exclusão 27
4.1.3 Restrições que foram observadas 28
4.2 MÉTODOS 28
4.2.1 Avaliação dos dados antropométricos e de imagem 29
4.2.2 Técnica de realização da ressonância magnética e espectroscopia 29
4.2.3 Análise dos dados da ressonância magnética 31
4.2.4 Análise dos dados na espectroscopia 31
4.2.5 Metodologia cirúrgica 32
4.2.6 Metodologia das biópsias hepáticas 32
4.2.7 Correlação dos dados encontrados 33
4.2.8 Análise estatística 33

5 RESULTADOS 35

6 DISCUSSÃO 56

7 CONCLUSÃO 61

8 ANEXOS 63

9 REFERÊNCIAS 95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

C - circunferência abdominal

cc - centímetros cúbicos

DHGNA - doença hepática gordurosa não alcoólica

ECML - lípides extramiocelulares

EHNA - esteatose hepática e esteato-hepatite não alcoólica

ERM - espectroscopia de prótons por ressonância magnética

HDL - *High density lipoprotein* – lipoproteína de alta densidade

IMC - índice de massa corpórea

IMCL - lípides intramiocelulares

Kg/m² - kilograma por metro quadrado

LDL - *Low density lipoprotein* - lipoproteína de baixa densidade

M/F - masculino/feminino

mm - milímetro

NASH - esteatose hepática não alcoólica

NAFLD - doença gordurosa hepática não alcoólica

ppm - partes por milhão

PA -panturrilha

P - peso

Q - circunferência do quadril

RM - ressonância magnética

RF - radiofrequência

SPSS - "Statistical Package for Social Sciences"

TC - tomografia computadorizada

TGC - triglicerídeo

TGO - transaminase glutâmico oxalacética

TGP - transaminase glutâmico pirúvica

US - ultra-som

VLDL - lipoproteina de muito baixa densidade

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Modelo fisiopatológico para explicar a EHNA 74

Figura 2- Gráfico da espectroscopia hepática no pré-operatório..... 75

Figura 3- Gráfico da espectroscopia hepática no pós-operatório 75

Figura 4- Resultados da espectroscopia hepática no pré-operatório .. 76

Figura 5- Resultados da espectroscopia hepática no pós-operatório.. 77

Figura 6- Gráfico da espectroscopia do músculo sóleo no pré-operatório..... 78

Figura 7- Resultado da espectroscopia do músculo sóleo da perna esquerda no pré-operatório 79

Figura 8- Gráfico da espectroscopia do músculo sóleo no pós-operatório..... 80

Figura 9- Resultado da espectroscopia do músculo sóleo no pós-operatório..... 81

Figura 10- Gráfico da espectroscopia do músculo tibial anterior no pré-operatório..... 82

Figura 11- Resultado da espectroscopia do músculo tibial anterior no pré-operatório 83

Figura 12- Resultado da espectroscopia do músculo tibial anterior no pós-operatório..... 84

Figura 13- Resultado da espectroscopia do músculo tibial anterior pós-operatório..... 85

Figura 14- Gráfico da média e desvio-padrão da espectroscopia hepática segundo os momentos de avaliação (pré e pós-operatório)..... 86

Figura 15 – Gráfico da média e erro-padrão da espectroscopia hepática segundo os momentos de avaliação (pré e pós-operatório) 86

Figura 16- Gráfico da média e desvio- padrão dos valores de triglicerídeos no pré e pós-operatório 87

Figura 17- Gráfico da média e desvio-padrão dos valores de VLDL no pré e pós-operatório..... 87

Figura 18- Gráfico da média e desvio-padrão dos valores de LDL no pré e pós-operatório..... 88

Figura 19- Gráfico da média e desvio-padrão dos valores de IMC no pré e pós-operatório..... 88

Figura 20- Gráfico da média e desvio-padrão do peso (Kg) no pré e pós-operatório..... 89

Figura 21- Gráfico da média e desvio-padrão dos diâmetros da panturrilha (cm) no pré e pós-operatório..... 89

Figura 22- Gráfico da média e desvio-padrão dos diâmetros da circunferência do quadril (cm) no pré e pós-operatório..... 90

Figura 23- Gráfico da média e desvio-padrão dos diâmetros da circunferência abdominal (cm) no pré e pós-operatório..... 90

Figura 24- Gráfico da média e desvio-padrão dos valores de TGP no pré e pós-operatório..... 91

Figura 25- Gráfico da média e desvio-padrão dos valores de TGO no pré e pós-operatório..... 91

Figura 26- Lâmina demonstrando o lóbulo hepático clássico e o ácino de Rapapport com partículas de gordura, processo inflamatório e fibrose perisinusoidal..... 92

Figura 27- Lâmina demonstrando esteatose microgoticular com corpúsculos de Mallory 93

Figura 28- Lâmina demonstrando esteatose hepática macrogoticular 94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Avaliação dos lípides intramiocelulares e extramiocelulares por espectroscopia de prótons por ressonância magnética nos músculos tibial anterior e soleo e no figado em pacientes submetidos a gastroplastia redutora 36

Tabela 2 – Correlação dos lípides intra e extramiocelulares musculares. 37

Tabela 3 – Correlação entre os dados antropométricos e os lípides intra e extramiocelulares musculares e intracelulares hepáticos 38

Tabela 4- Correlação entre os exames laboratoriais e os lípides intra e extramiocelulares musculares e intracelulares hepáticos. 40

Tabela 5– Correlação entre os valores de média e desvio padrão das variáveis laboratoriais e antropométricas, nos momentos avaliados (pré e pós-operatório)..... 42

Tabela 6- Correlação de classes de biópsias no pré e pós-operatório 43

Tabela 7- Tabela do Excel com todos os dados dos pacientes no pré e pós-operatório..... 44

RESUMO

Borges AKN. *Estudo do metabolismo lipídico através da espectroscopia de prótons por ressonância magnética em seres humanos obesos pré e pós-gastroplastia correlacionando com dados antropométricos, exames laboratoriais e biópsia hepática* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.120p.

A influência da obesidade sobre o fígado e a função hepática é tema ainda pouco estudado e discutido, principalmente no Brasil. O crescente aumento da população obesa de maneira global alerta sobre esse grave problema, que hoje em dia, se torna de saúde pública. Amplia-se, cada vez mais, o número de pessoas e a faixa etária atingida. A doença hepática não alcoólica é uma condição clínico-patológica comum caracterizada por depósitos de lipídios em hepatócitos no parênquima hepático. Um espectro de danos ocorrem no parênquima, desde uma simples esteatose macrogoticular podendo evoluir para esteato-hepatite, fibrose e até cirrose. Os casos de esteatose hepática não alcoólica (EHNA) que progridem para cirrose tem sido reconhecidos como a maior causa de morbidade e mortalidade com potencial para progredir para falência hepática. Apesar de haver um aumento na prevalência da doença hepática não alcoólica, os critérios para seu diagnóstico continuam pobremente definidos. A utilização da espectroscopia de prótons na ressonância magnética auxilia na quantificação do conteúdo lipídico hepático e na musculatura da perna (tibial anterior e sóleo), embora venha sendo utilizada apenas em pesquisas. Tivemos como objetivos o estudo do metabolismo lipídico de humanos

obesos por espectroscopia por ressonância magnética, correlacionando com dados laboratoriais e de biópsias hepáticas. Neste estudo observacional transversal e prospectivo realizado em obesos, que foram submetidos a cirurgia redutora gástrica pela técnica de Capella no Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos em São Paulo, foram incluídos 27 pacientes analisados no pré e pós-operatório para descrição dos dados.

Foi constatada uma razão masculino/feminino geral de 8 :19 e a faixa etária entre 24 e 55 anos. Os índices de massa corpórea (IMC) eram sempre superiores a 40 Kg/m² para inclusão cirúrgica. Os pacientes obesos que no pré-operatório apresentavam esteatose hepática observada na ressonância magnética e esteatose e/ou esteato-hepatite na biópsia hepática evoluíram com melhora ou resolução no pós-operatório. Em conclusão, em pacientes obesos o grau de esteatose hepática pode ser analisado qualitativa e quantitativamente através da ressonância magnética com espectroscopia assim como, o controle pós tratamento cirúrgico evitando-se a utilização de métodos invasivos, entre eles a biópsia hepática.

Descritores: Metabolismo dos lipídeos; Obesidade mórbida; Espectroscopia por ressonância magnética; Prótons; Gastroplastia; Fígado gorduroso.

SUMMARY

Borges AKN. A study of the lipid metabolism through the protons spectroscopy by a magnetic resonance in obese human beings pre and pos gastroplasty with laboratorials exams and hepatic biopsy (thesis). São Paulo: Medical School, University of São Paulo; 2008.120p.

The obesity influence on the liver and the hepatic function are themes that are not so discussed or studied, especially in Brazil. The world-wide increasing number of obese people calls the attention to this serious problem, that nowadays, became a public health problem. The number of people and the age of the people who suffer from it is increasing each day more. The non-alcoholic hepatic disease is a common pathological clinic condition caractherized by lipid deposits in hemocytes in the hepatic parenchyma. There are some injuries in the parenchyma, since a single steatosy macrogoticular to a steatohepatitis, a fibrosis and even a cirrhosis (Sass et al., 2005). The non-alcoholic steatosy hepatic (NASH) cases which lead to a cirrhosis have been known as the main causes of death with possibilities to evolute to a hepatic fail. Besides there is an increasing in the non-alcoholic hepatic disease, the means for its diagnosis still remain poorly defined. The protons spectroscopy use, in the magnetic resonance, helps on the lipidic hepatic contents numbers, although it has been used only for researches. We had as a goal the lipid metabolism study of obese human beings, related to the laboratorials data and the hepatic biopsy. On this study, where we observed obese people that were submitted to a gastric reducing surgery by the Capella techinic in the hospital Prof. Edmundo Vasconcelos in São Paulo, were included 27 pacients analyzed on the before and after operation for the datas description. It was noted a male/female general reason 9: 18 and the ages between 24 and 55 years old. The body mass indexes (IMC) were always over 40 Kg/m² to be included in a surgery. The obese patients who presented steatosy hepatic before operatory observed on the magnetic resonance and steatosy and/or steatohepatitis during the hepatic biosy went better on the pos-operatory. Finally, in obese patients the

steatosy hepatic degree can be analysed on its qualitativy and quantitativy through the magnetic resonance with spectroscopy, and so the cirurgical pos- treatment control, avoiding the use of invasive methods, among them the hepatic biopsy.

Key-words: Lipid metabolism; Obesity; Magnetic; spectroscopy resonance; Protons; Gastric reducing; Steatosis.

1 INTRODUÇÃO

O crescente aumento da população obesa de maneira global, fez a própria Organização Mundial de Saúde alertar sobre esse grave problema que, hoje em dia, se torna de saúde pública. Amplia-se, cada vez mais, o número de pessoas e a faixa etária atingida (Ayres et al., 2003).

No Brasil não temos dados suficientes que quantifiquem a real proporção entre obesidade e alterações hepáticas como, por exemplo, a esteatose. Não se conhecem as proporções que essas alterações do fígado podem acarretar para a função hepática (Saad et al., 2003).

A obesidade é um problema atual e crescente na saúde pública mundial, inclusive no Brasil. Mobiliza diversos setores da área científica, na tentativa de melhorar seu conhecimento e procurando estabelecer tratamento com propósito de não só conseguir melhores resultados quanto ao peso, mas também, quanto ao retorno à normalidade do metabolismo hepático. Ela acarreta um risco aumentado de inúmeras doenças crônicas, como diabete melito, dislipidemia, doenças cardio e cerebrovascular, alterações da coagulação, doenças articulares degenerativas, neoplasias estrogênio-dependentes, neoplasia de vesícula biliar, esteatose hepática com ou sem cirrose e apnéia do sono (Junior Garrido et al., 2002).

A fisiopatologia da obesidade não está ainda totalmente esclarecida. Acredita-se que as principais razões para um indivíduo se tornar obeso sejam: a) comer mais (particularmente gordura); b) queimar menos calorias; c) adipogênese (níveis elevados da lipase lipoprotêica); d) oxidar menos gorduras. Evidentemente esta maior propenção para a obesidade, por

qualquer dos mecanismos expostos, é sujeita a fatores genéticos e ambientais variáveis de indivíduo para indivíduo (Villares SMF,1998).

Pode-se estabelecer basicamente dois tipos de diagnósticos frente a um paciente obeso: diagnóstico quantitativo, que se refere à massa corpórea ou à massa de tecido adiposo, e um diagnóstico qualitativo que se refere a distribuição de gordura corporal ou à presença de adiposidade visceral (Garrido Jr. et al., 2002).

O obeso possui excesso de peso em sua massa corpórea (IMC elevado) podendo levar a infiltração gordurosa do fígado e alterações na função hepática (Sherlock et al., 1988).

Na prática, o cálculo do índice de massa corpórea (IMC), também conhecido como índice de Quetelet, é o peso (em Kg) dividido pelo quadrado da altura (em m). O IMC tem cálculo simples e rápido, apresentando boa correlação com a adiposidade corporal (Bray GA, 1998).

O uso do IMC, porém, ignora a distribuição de gordura corpórea. O excesso de gordura pode estar mais concentrado na região abdominal ou no tronco, o que define obesidade tipo andróide, superior, central, abdominal, ou “em maçã” , mais freqüentemente mas não exclusiva do sexo masculino, ou pode estar mais concentrada na região dos quadris, o que define obesidade tipo ginóide, inferior, periférica ou subcutânea, glúteo-femoral, ou “em pêra”, mais freqüente no sexo feminino. A obesidade andróide apresenta maior correlação com complicações cárdio-vasculares e metabólicas em relação à obesidade ginóide, que apresenta como doenças

mais associadas complicações periféricas, problemas estéticos e ortopédicos (Bray GA, 2002, Kissebah AH et al., 1994).

A relação cintura-quadril é definida pela divisão do maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca pelo perímetro dos quadris no nivel dos trocanteres femorais com o indivíduo em decúbito dorsal. Índices superiores a 0,8 em mulheres e 0,9 em homens definem distribuição central de gordura e estatisticamente se correlacionam com maior quantidade de gordura visceral ou portal medidas por métodos de imagem como tomografia computadorizada e ou ressonância magnética (Bray GA, 1985). Mais recentemente, a medida isolada da circunferência da cintura tem mostrado ser suficiente para estabelecer risco, sendo considerados os limites normais a circunferência menor que 95 cm para homens e menor que 80 cm para mulheres. O risco de existir pelo menos um fator clássico de risco coronariano aumenta substancialmente quando a medida em homens ultrapassa 104 cm e em mulheres ultrapassa 88 cm (Chan JM et al., 1994).

Mulheres obesas têm chance maior de apresentar infertilidade, doença hipertensiva durante a gestação, doença tromboembólica e diabete gestacional. Filhos de mães obesas durante a gestação têm maior probabilidade de apresentar obesidade durante a infância e idade adulta (Bray GA, 1985).

Obesos apresentam prejuízos da função pulmonar, com redução dos volumes pulmonares e anormalidades restritivas à expirometria. Além disso, obesidade pode levar ao desenvolvimento de síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono, que por sua vez constitui fator de risco

significante para doença cardiovascular e morte prematura (Kissebah AH e Krakower GR, 1994).

Outras doenças podem estar presentes por ocasião da avaliação inicial do paciente obeso. Entre as doenças digestivas, destacam-se a colelitíase e a esteatose hepática. A esteatose pode levar a alterações histopatológicas importantes, elevação de transaminases, gama-glutamil transferase e alteração de função hepática, com cirrose (Kissebah AH e Krakower GR, 1994).

A esteatose hepática é frequentemente encontrada na prática clínica diária em pessoas sadias e quase sempre em obesos, porém, a prevalência e os fatores de riscos são pouco conhecidos (Bellentani et al., 2000). A incidência de infiltração gordurosa no fígado em obesos varia de 60% a 90% em diferentes séries de estudos (Connor et al.,1997).

Apesar de geralmente benigna, a esteatose hepática deve ser identificada. Embora não haja tratamento específico e efetivo, os pacientes com a doença devem ser considerados como de risco para progressão para cirrose e falência hepática, o que justifica gerenciamento do controle de peso, níveis lipídicos e glicose (Saadeh et al., 2000).

Apesar do aumento da prevalência da doença hepática não alcoólica (DHNA), os critérios utilizados para seu diagnóstico continuam pobremente definidos. A espectroscopia de prótons por ressonância magnética (EMR) tem sido empregada na mensuração da quantidade dos triglicerídeos intra-hepáticos, mas tem sido somente utilizada em pesquisa (Szczepaniak et al., 2004).

O metabolismo lipídico anormal encontrado em pacientes obesos pode também ser determinado pelo acúmulo lipidico na musculatura esquelética e, classificado em lipídios intramiocelular (IMCL) e extramiocelular (EMCL). Há alguns relatos que correlacionam o depósito de gordura intramiocelular na musculatura com o aparecimento de resistência à insulina em obesos (Forouhi et al., 2001).

Através da espectroscopia de prótons é possível se determinar a relação entre os metabólitos: lipídios intramiocelular, extramiocelular e creatina. Na ressonância magnética o pico de 1,5 ppm representa os lipídios EMCL CH2 (triglicerideos e ácidos graxos) , 1,3 ppm os lipídios IMCL CH2 e 3,0 ppm a creatina CH3 (Boesch C e Kreis R, 2000; Schick F et al., 1993 e Szczepaniak LS (et al., 1999).

Estes métodos podem servir para avaliar de modo não invasivo os lípides hepáticos e da musculatura esquelética da perna, correlacionando com dados antropométricos, exames laboratoriais e biópsia hepática.

2 OBJETIVOS

1) Descrever os dados laboratoriais e antropométricos (índice de massa corpórea, peso, altura, circunferência abdominal e do quadril) em uma amostra de pacientes obesos antes e após cirurgia redutora gástrica e correlacionar com a espectroscopia.

2) Mensurar o conteúdo lipídico hepático através da espectroscopia de prótons por ressonância magnética de pacientes obesos e correlacionar com dados laboratoriais e biópsia hepática no pré e pós-operatório.

3) Quantificar os lipídios intramiocelular e extramiocelular da musculatura solear e tibial anterior da perna esquerda dos pacientes obesos e correlacionar com dados laboratoriais e antropométricos no pré e pós-operatório.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Obesidade e doença hepática não alcoólica

A obesidade é uma doença metabólica de origem genética. A exposição dos indivíduos com este fator predisponente a fenômenos ambientais que estimulam a ingestão de calorias e ao sedentarismo talvez seja o grande fator desencadeante (Malheiros et al., 2002). No Brasil, a prevalência de obesidade aumentou muito na última década, em especial para adultos do sexo feminino, chegando a 13,3% (Freitas et al., 2002).

O sobrepeso é definido como índice de massa corpórea (IMC) entre 25 e 29,9 Kg/m^2, a obesidade como IMC igual ou superior a 30 Kg/m^2 e obesidade mórbida como IMC superior a 40 Kg/m^2 (Malheiros et al., 2002). A obesidade é a segunda causa de óbito por causas evitáveis nos Estados Unidos (Thirlby et al., 2002).

Os fatores relacionados à obesidade podem ser divididos em demográficos (idade, sexo e raça), sócio-culturais (renda familiar, nível de escolaridade e estado civil), biológicos (paridade e genética) e comportamentais ou ambientais (tabagismo, etilismo, dieta, atividade física e sedentarismo) (Seidell et al., 1997).

O tratamento pode ser clínico através de dietas, atividade física, terapia comportamental, tratamento medicamentoso ou cirúrgico. O IMC maior ou igual a 40 Kg/m^2 representa indicação cirúrgica. Se for maior do que 35 Kg/m^2 com comorbidades associadas (diabetes, hipertensão, apnéia do sono, artropatias, hérnia de disco) e de importância clínica, também é considerado o tratamento cirúrgico (Nasser e Elias, 2002).

Existe uma forte associação entre obesidade e doença hepática não alcoólica (DHGNA) assim como também há uma forma progressiva de esteato-hepatite com fibrose (EHNA) (Dawn et al., 2005).

Em 1980, Ludwig e colegas originalmente criaram o termo esteato-hepatite não alcoólica, NASH, para descreverem a morfologia da lesão hepática em 20 pacientes da Clinica Mayo num período superior a 10 anos. Estes pacientes tinham histologicamente evidências sugerindo hepatite alcoólica na biópsia hepática (esteatose e inflamação lobular), mas nenhuma história de abuso do álcool. Muitos desses pacientes eram mulheres (60%) e a maioria obesas (90%). Hiperlipidemia e diabetes mellitus eram também frequentemente reconhecidas como comorbidades naquela população. Outras definições haviam sido utilizadas para referir aquela entidade patológica, incluindo doença hepática pseudoalcoólica, hepatite diabética, doença de Laennec não alcoólica e esteatonecrose (Sheth et al., 1997). O termo doença gordurosa hepática não alcoólica (DHGNA) foi introduzido em 1986 e tornou-se preferência até hoje (Schaffner et al.). O espectro de doenças hepáticas gordurosas benignas (esteatose hepática - EHNA), caracteriza-se por inflamação lobular, lesão hepatocelular, fibrose progressiva e cirrose e tem sido definido tanto clinicamente quanto histologicamente. Atualmente, somente com a evidência de esteato-hepatite pode se demonstrar a progressão para fibrose e cirrose (Teli et al., 1995). A doença hepática lipídica não alcoólica (DHGNA) é estimada como sendo a doença hepática mais comum do mundo ocidental, e com a prevalência em crescente avanço. Ocorre em todas as raças e etnias e não apresenta sexo

ou idade de maior prevalência. 2,6% das crianças são afetadas (Tominaga et al., 1995) e aumenta de 22,5% (Cheng et al., 2002) para 52,8% (Franzese et al., 1997) em população de crianças obesas.

DHGNA é causa de elevação assintomática das aminotransferases em 42-90% dos casos quando outras causas de patologias hepáticas são excluídas (Daniel et al., 1999). A prevalência aumenta significantemente, de 57,5% (Nomura et al., 1988) para 74% (Luyckx et al., 1998), em obesos. Nos Estados Unidos tem sido estimado que a esteatose acomete dois terços da população obesa (Silverman et al., 1990), e a esteato-hepatite não alcoólica é encontrada em 19% dos obesos individualmente (Wanless et al., 1990). Um terço da população dos Estados Unidos que sofrem de diabetes tipo II tem DHGNA (Anania 2004).

Diferentes agentes e condições têm sido associados a doença hepática gordurosa, entre eles a resistência a insulina (Russo et al., 2002). Recentemente, estudos relatam que pacientes com disfunções hipotálamo-pituitária apresentam maior risco para ganho de peso, tolerância a glicose e dislipidemia (Adams et al., 2004).

Embora a exata patogênese da EHNA ainda esteja pobremente entendida, prevalece a hipótese de a resistência a insulina determinar a retenção de lipídios, particularmente triglicerídeos, nos hepatócitos. Ocorreria oxidação mitocondrial a custa dos ácidos gordurosos (Reide et al., 2001). Uma segunda hipótese seria atribuída ao estresse, determinando peroxidação dos lipídios na membrana dos hepatócitos (Day et al., 1998), produzindo citocinas (Pessayre et al., 2001) com progressão da esteatose

(EHNA) para cirrose. Toxinas bacterianas (Yang et al., 1997) aumentariam a produção das citocinas, principalmente fator de necrose tumoral (Kern et al., 1995) e alteração das bombas de ATP e dos citocromos P450Cyp2E1-Cyp4A (Leclercq et al., 2000) determinando progressão e fibrogênese.

A etiologia da leptina na EHNA é controverso. Um estudo sugere que o aumento da leptina pode promover esteatose hepática e esteato-hepatite (Uygun et al., 2000), enquanto outros estudos concluem que a leptina está correlacionada com a gravidade da esteatose hepática, mas não com a inflamação ou fibrose (Chitturi et al., 2002). O depósito férrico na patogênese da DHGNA tem sido incerto (Younossi et al., 1999).

Assim como em muitos outros tipos de doença hepática crônica, os pacientes com DHGNA (48-100%) (Bacon et al., 1994) são assintomáticos. A doença hepática é descoberta acidentalmente durante a rotina laboratorial a qual revela elevação dos níveis de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (Ludwig et al., 1980). A DHGNA é a maior causa de elevação da TGO se excluída a hepatite C e outras doenças hepáticas crônicas (Clark et al., 2003). Quando os sintomas ocorrem, são inespecíficos, como vaga dor abdominal no quadrante superior direito e fadiga (Reide al., 2001). Raramente prurido, anorexia, e náusea podem estar presentes. Distensão abdominal (ascite) e encefalopatia são sinais de progressão da doença (Sanyal et al., 2002).

A obesidade é a anormalidade física mais comum da DHGNA e ocorre em 30-100% dos pacientes (Diehl et al., 1988). Hepatomegalia tem sido descrita em 75% dos casos (Powell et al., 1990). A prevalência de

hepatomegalia aumenta para 95% quando realizada ultra-sonografia. Esplenomegalia foi notada em 25% em um estudo (Ludwig et al., 1980). Nos achados laboratoriais são encontrados pequeno a moderado aumento nos níveis de aminotransferases (TGO e TGP) (Angulo et al., 2002).

Não há correlação significativa entre os níveis de aminotransferases séricas e a gravidade da inflamação hepática ou fibrose (Angulo et al., 1999). A esteato-hepatite induzida por álcool caracteriza-se por desproporção entre o aumento nos níveis de TGO em relação à TGP com valores acima de 2. Normalmente os pacientes com DHGNA apresentam relação TGO/TGP maior que 1. Esta razão aumenta com a progressão da cirrose (Angulo et al., 1999). Fosfatase alcalina sérica está também elevada em um terço dos pacientes (Lee et al., 1989). Hiperlipidemia, hipoalbuminemia, e aumento no tempo de protrombina não são freqüentes, a não ser quando a falência hepática está instalada. A elevação dos níveis lipídicos e de glicose são comuns em pacientes com NAFLD, em 25 a 75% dos casos (Sheth et al., 1997).

A presença do ferro como causador da doença hepática não alcoólica não tem sido bem esclarecida. Ainda controverso é a presença do ferro como causador do aumento da fibrose hepática na EHNA (George et al., 1998).

3.2 Epidemiologia

A doença hepática não alcoólica é muito comum na população em geral e pode afetar qualquer idade ou grupo étnico. Um recente estudo norte americano demonstrou que cerca de 34 % da população adulta apresentava excesso de acúmulo lipídico hepático não correlacionado ao abuso de álcool (Jimba et al., 2005). Isto sugere que acima de 60 milhões de adultos americanos têm DHGNA. Esta alarmante prevalência é resultado da prevalência da obesidade, do diabetes tipo 2 e de síndromes metabólicas na população em geral. Há vários motivos pelos quais o metabolismo natural de gordura pode ser alterado e levar a DHGNA, entre eles: 1) resistência dos tecidos ao hormônio insulina, que regula e influencia todos os processos metabólicos que envolvem açúcares e gordura. Com a resistência à insulina, há aumento da lipólise, com aumento no aporte de ácidos graxos ao fígado; 2) a dieta rica em carboidratos; 3) a metabolização de ácidos graxos, realizada em grande parte no interior das mitocôndrias; 4) a própria esteatose levando a um processo de retroalimentação positiva (círculo vicioso) que estimula os processos anteriores (Jorge SG. Doença hepática gordurosa não alcoólica, 2003).

Em publicação realizada no Japão, Jimba et al. (2005) utilizaram a ultra-sonografia na detecção da esteatose, observando prevalência em torno de 29% entre os Japoneses adultos, indicando que DHGNA apresenta proporções epidêmicas em diferentes populações ao redor do mundo. A prevalência da DHGNA em crianças é em torno de 2,6%, mas aumenta acima de 53% em criança obesas (Franzese et al., 1997).

3.3 Tratamento

As cirurgias atualmente utilizadas para o tratamento da obesidade mórbida (OM) podem ser classificadas levando-se em consideração seu princípio de funcionamento. Elas são divididas em cirurgias restritivas (gastroplastia vertical com bandagem e cirurgias de banda fixa e regulável), cirurgias disabsortivas (anastomose jejuno-ileal), abandonadas na década de 70 devido a perdas protéicas, de eletrólitos, cálcio e bile além de insuficiência hepática a médio prazo, e as cirurgias mistas com componentes restritivos e disabsortivos que consistem na redução da capacidade gástrica associada a derivação gastroentérica (Pareja JC et al., 2001).

Fobi e Capella na década de 90, adotaram o conceito de um reservatório situado na pequena curvatura, envolvendo sua saída por um anel inelástico, de forma a intensificar a restrição gástrica e aumentar o tempo de saciedade. Fobi et al. (1986) propuseram o *bypass* gástrico com anel de silicone sem secção do estômago, utilizando o anel como elemento de limitação de distensão da bolsa. Em 1991, o mesmo cirurgião realizou o mesmo procedimento com secção gástrica denominado por Fobi *pouch* (Fobi et al., 1998). Capella, em fevereiro de 1990, havia proposto uma cirurgia semelhante a Fobi (Capella et al., 1998). As dimensões do reservatório criado por Capella, porém, eram menores. Elas variavam entre 10 e 15 cc. A anastomose era realizada na porção terminal da gastroplastia em forma de trapézio com anel de *silastic*. Evoluiu para a transecção gástrica, passou a utilizar uma fita de tela de polipropileno como anel e

interpôs a alça jejunal do Y-de Roux entre o reservatório e o segmento gástrico excluído a fim de impedir o surgimento de fístula gastrogástrica. As modificações do bypass gástrico propostas por Fobi e Capella são hoje o padrão ouro da cirurgia bariátrica podendo ser realizada via laparotomia ou laparoscopia (Garrido Jr.et al., 2002).

3.4 Métodos de imagem e anatomia patológica na esteatose

Técnicas de imagem não invasivas, incluindo a ultra-sonografia (USG), a tomografia computadorizada (TC), e a ressonância magnética (RM), podem identificar a esteatose hepática e conseqüentemente a doença hepática gordurosa não alcoólica. De todos, a USG é o método mais barato e mais sensível na detecção da gordura hepática quando comparado à tomografia. Porém, quando a deposição de gordura é focal, a tomografia e a ressonância magnética são superiores (Gore et al., 1994).

A espectroscopia de prótons por ressonância magnética é a mais nova técnica radiológica capaz de determinar quantitativamente a infiltração da gordura hepática na região de interesse (Longo et al., 1995). Embora com alta especificidade e sensibilidade na detecção dos níveis dos lípides hepáticos, a ERM não é suficientemente sensível na detecção da inflamação hepática, fibrose e cirrose. Em estudos prospectivos avaliando as diferentes modalidades de diagnóstico para estabelecimento de EHNA, nem USG, TC ou RM foram aptos a detectar a presença de hepatócitos balonizados, corpúsculos de Mallory, ou fibrose (Saadeh et al., 2002). O melhor

diagnóstico ainda se faz com a biópsia hepática, um método invasivo (Younossi et al, 2002).

Os critérios de inclusão na literatura para pesquisa de EHNA são pacientes acima de 45 anos de idade, obesos ou portadores de diabetes mellitus e com razão TGO-TGP maior do que 1 (Angulo et al., 1999). A biópsia identifica predominantemente esteatose macrovesicular e vários graus de balonização e necrose, entremeadas por inflamação neutrofílica e linfocítica, núcleos com glicogênio, corpúsculos de Mallory e fibrose peri-sinusoidal. A gravidade da esteatose é graduada de acordo com a extensão de envolvimento do parênquima (Kleiner et al., 2003).

Fibrose hepática avançada é encontrada em 30-40% dos pacientes durante o diagnóstico de esteato-hepatite (Bacon et al., 1994 e Lee et al., 1989), e cirrose bem estabelecida em 10-15% dos casos (Ludwig et al., 1980, Bacon et al., 1994, Powell et al. 1990 e Lee et al., 1989). Alguns estudos também sugerem a progressão para carcinoma hepatocelular (Mamero et al., 2002). Embora não haja diferença significante na mortalidade entre simples esteatose, esteato-hepatite e fibrose, tem sido relatado um aumento na morbidade quando há histologicamente necrose. Inicialmente encontra-se esteatose que em um terço dos casos progride para fibrose (Harrison et al.,2003).

Histologicamente, os achados na esteato-hepatite não alcoólica (Figuras 26,27 e 28) não são similares aos da doença hepática alcoólica. A esteato-hepatite não alcoólica apresenta-se com esteatose macrovesicular, balonização hepatocelular, inflamação lobular incluindo leucócitos e fibrose

peri-sinusoidal na zona 3. A hepatite alcoólica é caracterizada por necrose hialina esclerosante, lesão veno-oclusiva, proliferação ductular, colangite e colestase aguda (Brunt et al., 1999).

EHNA pode ser graduada de acordo com sua apresentação histopatológica em grau I, com esteatose macrovesicular envolvendo menos do que 33 a 66 % dos lóbulos, balonização ocasionalmente observada na zona 3, inflamação lobular e portal; grau II com esteatose macro e microvesicular, balonização presente na zona 3, inflamação lobular e portal pronunciada e grau III com esteatose severa acima de 66% (panacinar), balonização severa, inflamação lobular e portal acentuada. Os estágios da fibrose na EHNA podem ser: estágio I - zona 3 perivenular peri-sinusoidal, estagio II - fibrose periportal extensa, estágio III - pontes de fibrose focal ou difusa e estágio IV- cirrose (Brunt et al., 1999).

Estudos de Imagem como ultra-sonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética são de grande acurácia na detecção de esteatose moderada ou acentuada. A sensibilidade e especificidade da ultra-sonografia na detecção da esteatose acima de 33% estão entre 60-94% e 88-95%, respectivamente (Hultcrantz et al., 1993).

A ERM apresenta melhor acurácia na detecção e quantificação dos triglicerídeos hepáticos apesar de não ser capaz de diferenciar os subtipos histológicos relativamente benignos da esteatose não alcoólica da esteatose mais agressiva (Longo et al. 1995). Ela determina a composição metabólica dos tecidos examinados in vivo. Além do SNC a espectroscopia pode ser

realizada no fígado, rins, próstata, músculo esquelético e musculatura cardíaca (Sharad et al., 2002).

A esteatose hepática não alcoólica pode ser observada em 1,2 a 9% das biópsias (Teli et al. 1995). A biópsia hepática possui a capacidade do estadiamento da doença e avaliar seu prognóstico (Fletcher et al., 1991).

3.5 Princípios da espectroscopia por ressonância magnética

O fenômeno de ressonância magnética (RM) foi observado pela primeira vez em 1946 por Bloch e Purcell (Donoy D, Cabanis EA, Jeantet ML, et al., Diagnóstico por imagem em ressonância magnética, editora Medsi, 2000, p.1).

No inicio dos anos 80, surgiu uma nova ferramenta para auxiliar no diagnóstico médico, chamada espectroscopia localizada *in vivo*. Essa técnica permite obter informações espectrais de pequenas regiões bem definidas dentro de uma amostra maior. Assim, tornou-se possível investigar, de forma não invasiva, os processos bioquímicos em seres humanos. As várias técnicas existentes para espectroscopia localizada possuem diferentes características que as tornam mais adequadas para uma ou outra aplicação. Portanto é necessário conhecer detalhadamente os mecanismos das diferentes técnicas para entender suas características, tornando possível escolher a mais adequada para uma determinada aplicação. (Boesch et al., 1997; Rico- Sanz et al., 1999).

Uma das características mais importantes dos experimentos de espectroscopia *in vivo* são os tempos de relaxação e o desvio químico. Os

tempos de relaxação influenciam a intensidade do sinal em T2 devido ao decaimento do sinal durante o intervalo entre excitação e aquisição (tempo de eco - TE) e T1 devido à recuperação do equilíbrio depois da aquisição e antes da próxima excitação (tempo de repetição - TR). A diferença entre os valores de desvio químico das diferentes substâncias presentes numa amostra define a largura de banda necessária para adquirir o sinal, e assim a resolução espectral necessária para a separação das linhas presentes no espectro. Na espectroscopia, o sinal da água é utilizado para a homogenização (*shimming*) do campo magnético, pois apresenta intensidade 105 vezes maior que as demais substâncias de interesse biológico, presentes em um espectro de hidrogênio. Os sinais dessas substâncias muitas vezes são sobrepostos e mascarados pelo sinal da água, tornando-se necessária a supressão do sinal predominante, tipicamente utilizando-se pulsos de radiofreqüência para saturação da ressonância da água (Szczepaniak et al., 2004).

As diferentes técnicas de supressão de água podem ser divididas em dois tipos: as que aplicam uma excitação seletiva de todas as freqüências menos da água com subseqüente aquisição do sinal, e segundo, as que destroem a magnetização longitudinal da água antes de uma excitação de todo o espectro de freqüências. No segundo tipo distinguem-se as técnicas que destroem o sinal da água aproveitando-se dos tempos de relaxação e as que utilizam o método de saturação seletiva da água. A técnica de supressão de água mais comumente utilizada na ERM pertence ao último tipo, a chamada Chemical Shift Selective Excitation (CHESS) originalmente

composta por A. Haase et al.,1997 e recentemente aprimorada por T. Ernst et al., 2000.

A técnica CHESS utiliza um pulso de 90 graus altamente seletivo na freqüência de ressonância da água. A envoltória do pulso de RF comumente é uma função gaussiana e a duração do pulso tipicamente 20 ms, o que resulta em uma banda de 60 Hz (ou 1 ppm em 1,5 Teslas). O pulso de RF traz a magnetização da água para o plano transversal. Imediatamente após o pulso de RF um gradiente de campo magnético é aplicado para destruir a coerência da magnetização transversal. Como um pulso de RF raramente pode ser ajustado para ter exatamente 90 graus, em geral, é utilizado um conjunto de três pulsos consecutivos. Cada pulso do conjunto diminui a magnetização longitudinal da água, que tenha permanecido por imperfeição do pulso de 90 graus anterior, até destruir completamente essa magnetização indesejada. Em simulações descobriu-se que pulsos com valores ligeiramente diferentes de 90 graus e não igualmente espaçados possuem maior eficiência. Essa é a técnica utilizada hoje em dia. Para a supressão de todas as regiões em volta de uma região cúbica seriam necessários seis pulsos de RF convencionais para saturar fatias paralelas aos seis cantos do cubo selecionado. Com pulsos de RF com espectro de potência em múltiplas freqüências é possível saturar duas fatias paralelas nos dois lados opostos do volume cúbico ao mesmo tempo, diminuindo dessa forma o número de pulsos de RF para três. Apesar das técnicas de supressão serem eficazes fora do volume de interesse, em alguns casos, esses sinais ainda podem ser suprimidos através da técnica chamada de

pré-saturação espacial ou outer volume supression (OVS) (Princípios básicos de imagens por ressonância magnética, Philips, p.124-128). Devido à faixa de deslocamento químico do hidrogênio ser somente 10 ppm, experimentos de espectroscopia localizada *in vivo* exigem uma resolução espectral alta e, portanto, uma boa homogeneidade do campo magnético no volume localizado. As diferentes substâncias biológicas visíveis num espectro de RMN, chamadas metabólitos, trazem informações sobre processos no nível celular, como o metabolismo energético das células e a função de neurotransmissores (Princípios básicos de imagens por ressonância magnética, philips, p.124-128).

A espectroscopia por ressonância magnética é um método não invasivo de quantificação dos triglicerídeos hepáticos e de lipides no músculo esquelético (intramiocelular e extramiocelular). O valor de 1,5 ppm corresponde a lípide extramiocelular (EMCL) - prótons CH2 , 1,3 ppm lípide intramiocelular (IMCL) - prótons CH2 e 3,0 ppm a creatina - próton CH3. O pico dominante em humanos é o da água com freqüência de 4,7 ppm (Hwang J. et al., 2001).

O IMCL e o EMCL são encontrados em cerca de 5-11% no músculo tibial anterior e em 4-12% no músculo sóleo (Hwang J. et al., 2001).

Alguns trabalhos na literatura utilizam a espectroscopia de líipides na musculatura para o estudo da sensibilidade e resistência à insulina, análise da capacidade aeróbica máxima, estudo de mecanismos moleculares e fatores genéticos da resistência à insulina vistos em diabéticos tipo II.

Na espectroscopia de fígado o metabolismo triglicerídeo baseia-se na quantificação do IMCL com freqüência aproximada de 1,3 ppm (Hwang J. et al, 2001).

Em músculo esquelético há dois valores metabólicos para os lipídios, IMCL e EMCL. O IMCL é responsável pelo equilíbrio dinâmico pode ser utilizado rapidamente no metabolismo celular. O EMCL apresenta "*turn over*" mais lento, utilizado como depósito energético celular e pode aumentar em casos de atrofia muscular (Hwang J. et al., 2001).

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Trata-se de um estudo transversal e prospectivo realizado no período de janeiro de 2005 a março de 2006, em 27 pacientes obesos que foram submetidos a cirurgia redutora gástrica no Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos, em São Paulo (Capital), onde avaliamos os lípides por ERM no fígado e na musculatura da perna antes e após a cirurgia redutora gástrica, correlacionando-os com os dados antropométricos, laboratoriais e de biópsias hepáticas no pré e pós-operatório (6 meses após cirurgia redutora gástrica).

Foram incluídos no estudo pacientes que apresentavam índice de massa corpórea maior do que 40 Kg/m² ou acima de 35 Kg/m² com comorbidades associadas.

Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido explicando que participariam de um estudo científico onde foram detalhadas pelo autor todas as condições em que o trabalho seria realizado. O termo obedeceu às recomendações da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde (Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias, 2004 p.32).

Essa pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética Médica do Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos e pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os critérios de inclusão e exclusão foram observados, e, em seguida, os pacientes selecionados receberam uma numeração para a identificação.

4.1.1 Critérios de inclusão para descrição dos dados antropométricos

Pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de obesidade (IMC maior ou igual a 35 Kg/m^2 com comorbidades associadas ou IMC > 40 Kg/m^2) e idade superior a 20 anos.

4.1.2 Critérios de exclusão

Pacientes que não preencheram os critérios clínicos para obesidade, IMC menor do que 35 Kg/m^2 com comorbidade associada ou inferior a 40 Kg/m^2.

Pacientes que realizaram apenas ressonância magnética no pré-operatório e não retornaram para realização do segundo exame (6 meses após a cirurgia).

Pacientes que não realizaram biópsia hepática intra-operatória ou pós-operatória.

História de ingesta excessiva de bebida alcoólica - acima de 30 g de álcool/dia ou 720 ml de cerveja, 240 ml de vinho ou 60 ml de destilados (Garrido Jr. et al., 2002).

História pregressa de hepatite viral ou medicamentosa.

Contra-indicações gerais à realização de ressonância magnética (clipes de aneurisma cerebral, portadores de marca-passo, pacientes com fragmentos de metal intra-oculares).

Por conseguinte, de um total de 34 pacientes, foram excluídos 7 pacientes. Quatro realizaram a ressonância magnética apenas no pré-operatório não realizando ressonância magnética após a cirurgia. Três das pacientes foram excluídas do estudo por não terem sido submetidas a cirurgia. Deste modo, foram incluídos 27 pacientes no estudo.

Pacientes que apresentaram dados de espectroscopia não analisáveis por dificuldades técnicas não foram excluídos do estudo, porém, foram excluídos da análise apenas os dados não disponíveis.

4.1.3 Restrições que foram observadas

Nenhuma pessoa envolvida diretamente com a pesquisa participou do estudo como paciente.

O estudo foi conduzido sempre pelo mesmo investigador seguindo o mesmo protocolo em todos os casos.

Os pacientes foram utilizados como controles de si mesmos, avaliando-se os dados antropométricos, laboratoriais, as biópsias e a ressonância magnética no pré-operatório e no pós-operatório (6 meses após a cirurgia).

4.2 Métodos

Foram descritos os dados antropométricos (peso, altura, circunferência do quadril, circunferência abdominal, circunferência da panturrilha), sexo, idade, e exames laboratoriais (TGO e TGP) em uma ficha de recolhimento

de dados em todos os pacientes obesos admitidos no Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos, em São Paulo (Capital).

4.2.1 Avaliação dos dados antropométricos e de imagem

Todos os pacientes com diagnóstico clínico de obesidade e idade superior a 20 anos foram submetidos a uma avaliação clínica e cirúrgica realizada pela equipe de cirurgia digestiva da unidade hospitalar em questão. Foram considerados como candidatos a cirurgia redutora os pacientes com IMC superior a 35 Kg/m2 com comorbidade ou acima de 40 Kg/m2. Após a avaliação laboratorial e cardiorrespiratória pré-cirúrgica, foram encaminhados ao setor de radiologia onde foi realizada aferição antropométrica (altura, peso, circunferência abdominal, circunferência do quadril, circunferência da panturrilha) assim como, também, realizada ressonância magnética do fígado e da perna com espectroscopia.

A altura, o peso e as medidas de circunferência abdominal, do quadril e panturilha foram mensuradas ambulatorialmente pela pesquisadora no dia da realização da ressonância magnética tanto no pré quanto no pós-operatório sempre com a mesma balança e fita métrica.

4.2.2 Técnica de realização da ressonância magnética e espectroscopia

Todos os 27 pacientes, 9 homens e 18 mulheres, idade entre 24 e 63 anos, com média de 39,68 anos (desvio-padrão = 9,20 anos) para o sexo

feminino e 38,25 anos (desvio-padrão = 9,9 anos) para o sexo masculino com diagnóstico clínico de obesidade mórbida foram submetidos à ressonância magnética hepática e da perna esquerda sem administração de endovenosa do meio de contraste paramagnético.

Nenhum dos pacientes era claustrofóbico ou apresentava alguma contra-indicação à realização da ressonância magnética. O pesquisador acompanhou todos os pacientes durante a realização da ressonância, e executou sempre o mesmo protocolo.

Todos os exames de ressonância magnética do abdome foram realizados com o paciente em decúbito dorsal, em aparelho de 1,5T, marca Philips (Holanda), modelo Intera, com bobina de corpo. Seqüências sagitais, coronais e axiais foram adquiridas no fígado, seqüências T1 FFE, (matriz 256 recontrução 512, TR 10 ms e TE 4,6 ms, espessura de 7 mm, fator turbo 126); T1 FFE em fase e fora de fase (TR 10 ms, TE 4,6 ms, espessura de 8 mm, fator turbo 126); T1 FFE na altura de L2 (TR 47 ms, TE 15 ms, espessura de 2 mm). Em topografia do lobo direito foi adquirido um volume na espectroscopia correspondente a 27 cm^3 (3x3x3cm) baseado na sequência SE T1 nos planos axial e coronal, posicionado evitando vasos sangüíneos, ductos biliares intra-hepáticos e margem lateral do fígado. O tamanho do voxel e seu posicionamento foi realizado para prevenção da contaminação do sinal da gordura abdominal. Após a calibração e *shimming,* o espectro foi obtido através de bobina de corpo para transmissão e recepção do sinal. A seqüência PRESS foi utilizada para localização espacial e aquisição do sinal e foi realizada supressão da água.

Em todos os pacientes, foram avaliados, no plano axial, o diâmetro do abdome ao nível de L2 e da perna esquerda a 10 cm do platô tibial.

Para a mensuração dos lipides da perna esquerda por ERM foi utilizada bobina de quadratura de joelho e adquirida imagem axial na sequência em gradiente-eco (TR 47 ms, TE 15 ms, espessura de 2 mm) dos músculos soleo e tibial anterior a cerca de 10 cm do platô tibial medial. O voxel de 16 cm^3 foi posicionado sobre o ventre muscular do soleo, realizada calibração (*shimming*), supressão de água e obtido o espectro. O mesmo processo foi repetido para avaliação do músculo tibial anterior. Os metabólitos analisados foram os lipídios intramiocelular e extramiocelular e creatina. O pico da água também foi mensurado no espectro do fígado.

4.2.3 Análise dos dados da ressonância magnética

Todas as imagens das ressonâncias magnéticas do fígado e da perna foram analisadas conjuntamente e em consenso pelo médico pesquisador (AKNB) e seu orientador (CCC), ambos especialistas em radiologia e diagnóstico por imagem, com experiência profissional de 9 e 20 anos, respectivamente.

Primeiramente foram analisadas visualmente o grau de esteatose hepática através das seqüências gradiente eco em fase e fora de fase e após, os dados obtidos da espectroscopia.

4.2.4 Análise dos dados na espectroscopia

O espectro obtido durante o exame foi armazenado em mídia magnética e tranferido para computador convencional, sendo processado manualmente utilizando-se o programa jMRUI 3.0, disponível gratuitamente na Internet (www.mrui.uab.es). Foi feita correção de fase, ajuste do pico de água para 4,7 ppm e detecção automática de picos pelo programa AMARES, que faz parte do programa jMRUI. Posteriormente foi calculada automaticamente pelo programa a área de cada pico.

Na espectroscopia, foram avaliadas as relações entre os metabólitos.

4.2.5 Metodologia cirúrgica

Todos os pacientes foram operados pela mesma equipe cirúrgica e com a técnica de Capella, por videolaparoscopia e através de laparotomia exploradora.

4.2.6 Metodologia das biópsias hepáticas

Todas as biópsias hepáticas foram realizadas pelo cirurgião em decúbito dorsal absoluto, sob orientação do pesquisador. Colhido sempre apenas um fragmento hepático com agulha 18 Gauge no centro cirúrgico no intra-operatório e ambulatorialmente após 6 meses de cirurgia sob anestesia local. O fragmento correspondente sempre a material proveniente do lobo direito, segmento VII.

O material enviado para o serviço de anatomia patológica era analisado e classificado em III graus de esteatose; grau IV quando há esteatose com fibrose hepática associada.

Grau I - esteatose macro ou microgoticular (< 1/3 hepatócitos com vacúolos de gordura).

Grau II - esteatose associada a inflamação não específica (entre 1/3 e 2/3 de hepatócitos com vacúolos de gordura).

Grau III - esteatose com balonização, presença de corpúsculos de Mallory (> 2/3 dos hepatócitos com vacúolos de gordura).

Grau IV - esteatose com balonização, presença de corpúsculos de Mallory e fibrose (> 2/3 de hepatócitos com vacúolos de gordura e fibrose).

4.2.7 Correlação dos dados encontrados

Posteriormente, estabelecemos a correlação entre dados antropométricos, dados laboratoriais, as curvas espectrais obtidas através da espectroscopia e os estudos anátomo-patológicos das biópsias hepáticas obtidas no pré e no pós-operatório.

4.2.8 Análise estatística

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos

valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrão e medianas. Para as variáveis qualitativas calculou-se freqüências absolutas e relativas.

Para a análise da hipótese de igualdade entre os momentos pré e pós utilizou-se o teste t pareado e o teste não-paramétrico de Wilcoxon, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada.

Para a análise das correlações foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, pois a suposição de normalidade dos casos foi rejeitada.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

5 RESULTADOS

Na Tabela 1 são demonstrados os valores da ERM no sóleo realizados no pré e pós-operatório.

Tabela 1 – Avaliação dos lípides intramiocelulares e extramiocelulares por espectroscopia de prótons por ressonância magnética nos músculos tibial anterior e sóleo e no fígado em pacientes submetidos a gastroplastia redutora

Parâmetro	Pré-operatório		Pós-operatório		N	p
	Média	DP	Média	DP		
TI/TC	11,11	20,54	50,49	182,08	16	0,877
TE/TC	28,42	30,86	26,65	36,45	16	0,642
TI/TTOT	27,69	30,41	35,33	27,80	19	0,295
TE/TTOT	72,31	30,41	64,67	27,80	19	0,295
SI/SC	56,91	140,98	31,13	63,61	16	0,642
SE/SC	54,32	155,39	406,60	15,66	16	0,326
SI/STOT	56,16	25,92	47,15	30,33	20	0,351
SE/STOT	43,84	25,92	52,85	30,33	20	0,351
FI/FA	5,48	10,88	1,42	3,81	19	0,001*

DP = desvio padrão; N = número de casos; p = significância; TI = lípides intramiocelulares no músculo tibial anterior; TE = lípides extramiocelulares no músculo tibial anterior; TC = creatina no músculo tibial anterior; TTOT = soma dos lípides intramiocelulares e extramiocelulares no músculo tibial anterior; SI = lípides intramiocelulares no músculo sóleo; SE = lipides extramiocelulares no músculo sóleo; STOT = soma dos lípides

intramiocelulares e extramiocelulares no músculo sóleo; FI = lípides intramiocelulares no fígado; FA = água no fígado. Valores expressos em %.

Conforme demonstrado acima, não houve correlação significativa entre os lípides intramiocelulares e extramiocelulares no pré e no pós-operatório. Houve apenas correlação significativa nos lípides intracelulares hepáticos.

Tabela 2 – Correlação dos lípides intra e extramiocelulares musculares.

Parâmetro	n	R	p
TI/TC	16	0,178	0,508
TE/TC	16	0,271	0,308
TI/TOT	19	0,131	0,591
TE/TOT	19	-0,131	0,591
SI/SC	16	0,168	0,532
SE/SC	16	0,491	0,053
SI/TOT	20	-0,116	0,624
SE/TOT	20	0,116	0,624

TI= lípides intramiocelulares no músculo tibial anterior; TC= creatina no músculo tibial anterior; TE= lípides extramiocelulares no músculo tibial anterior; TOT= lípides totais (intramiocelulares+extramiocelulares) nos músculos tibial anterior e sóleo; SI= lípides intramiocelulares no músculo sóleo; SE= lípides extramiocelulares no músculo sóleo; SC= creatina no músculo sóleo.

Pela tabela acima observamos que não há correlação significativa entre as variáveis.

Tabela 3 – Correlação entre os dados antropométricos e os lípides intra e extramiocelulares musculares e intracelulares hepáticos.

Parâmetro		Peso	IMC	Ca	Cq	Cp
TI/TC	n	27	16	16	16	16
	R	0,204	-0,441	-0,163	-0,047	-0,104
	p	0,305	0,087	0,5446	0,862	0,699
TE/TC	n	16	16	16	16	16
	R	0,070	-0,441	-0,137	-0,261	-0,031
	p	0,795	0,087	0,612	0,328	0,906
TI/TOT	n	19	19	19	19	19
	R	-0,189	-0,214	-0,087	0,099	-0,041
	p	0,437	0,378	0,722	0,684	0,865
TE/TOT	n	19	19	19	19	19
	R	0,189	0,214	0,087	-0,099	0,041
	p	0,437	0,378	0,722	0,684	0,865
SI/SC	n	16	16	16	16	16
	R	0,526	0,532	0,256	-0,010	-0,155
	p	0,036	0,033	0,338	0,9698	0,566
SE/SC	n	16	16	16	16	16
	R	0,338	0,485	0,316	-0,156	-0,027
	p	0,200	0,056	0,232	0,563	0,920
SI/TOT	n	20	20	20	20	20
	R	0,001	-0,165	0,035	0,089	-0,008
	p	0,995	0,485	0,882	0,707	0,971

“continua”

Tabela 3 – Correlação entre os dados antropométricos e os lípides intra e extramiocelulares musculares e intracelulares hepáticos.

"continuação"

Parâmetro		Peso	IMC	Ca	Cq	Cp
SE/TOT	n	20	20	20	20	20
	R	-0,001	0,165	-0,035	-0,089	0,008
	p	0,995	0,485	0,882	0,707	0,971
FI/FA	n	19	19	19	19	19
	R	0,156	0,210	-0,074	0,470	-0,239
	p	0,523	0,387	0,761	0,041	0,323

Peso (Kg); IMC= índice de massa corpórea; Ca= circunferência abdominal; Cq= circunferência do quadril; Cp= circunferência da panturrilha; TI= lípides intramiocelulares no músculo tibial anterior; TE= lípides extramiocelulares no músculo tibial anterior; TC= creatina no músculo tibial anterior; TOT= lípides totais (intramiocelulares+ extramiocelulares); SE= lípides extramiocelulares no músculo soleo; SI= lípides intramiocelulares no músculo sóleo; FI= lípides intracelulares hepáticos; FA= água no fígado.

A tabela acima demonstra, correlação positiva e significativa entre (P e SI/SC) e (IMC e SI/SC), assim quanto maior a diferença pré-pós do P (ou IMC), maior a diferença pré-pós de SI/SC, ou vice-versa.

Tabela 4- Correlação entre os exames laboratoriais e os lípides intra e extramiocelulares musculares e intracelulares hepáticos.

Parâmetro		TGO	TGP	FA	HDL	VLDL	TGC
TI/TC	n	16	16	16	16	15	16
	R	-0,558	-0,360	-0,121	-0,364	-0,307	-0,024
	p	0,024	0,170	0,693	0,181	0,265	0,946
TE/TC	n	16	16	16	16	15	16
	R	-0,019	-0,038	0,118	-0,119	0,066	0,036
	p	0,943	0,888	0,700	0,670	0,814	0,919
TI/TOT	n	19	19	19	19	18	19
	R	0,480	-0,094	-0,249	-0,220	-0,425	-0,155
	p	0,037	0,699	0,351	0,378	0,078	0,630
TE/TOT	n	19	19	19	19	18	19
	R	0,480	0,094	0,249	0,220	0,425	0,155
	p	0,037	0,699	0,351	0,378	0,078	0,630
SI/SC	n	16	16	16	16	16	16
	R	-0,030	0,158	0,268	0,058	-0,120	0,107
	p	0,909	0,556	0,352	0,828	0,656	0,727
SE/SC	n	16	16	16	16	16	16
	R	-0,073	0,219	0,149	0,198	0,116	0,247
	p	0,786	0,414	0,609	0,460	0,668	0,414
SI/TOT	n	20	20	20	20	20	20
	R	0,119	0,199	0,382	0,222	-0,180	-0,151
	p	0,617	0,398	0,117	0,346	0,446	0,574
SE/TOT	n	20	20	20	20	20	20
	R	-0,119	-0,199	-0,382	-0,222	0,180	0,151
	p	0,617	0,398	0,117	0,346	0,446	0,574

“continua”

Tabela 4- Correlação entre os exames laboratoriais e os lípides intra e extramiocelulares musculares e intracelulares hepáticos.

"continuação"

Parâmetro		TGO	TGP	FA	HDL	VLDL	TGC
FI/FA	n	19	19	19	19	18	19
	R	-0,070	-0,130	-0,025	-0,118	-0,525	-0,332
	p	0,774	0,593	0,929	0,639	0,025	0,317

TGO= transaminase glutâmico-oxalacética; TGP= transaminase glutâmico-pirúvica; FA= fosfatase alcalina; HDL= lípides de alta densidade; TGC= triglicérides; TI= lípides intramiocelulares no músculo tibial anterior; TE= lípides extramiocelulares no músculo tibial anterior; TC= creatina no músculo tibial anterior; TOT= lípides totais (intramiocelulares+ extramiocelulares); SE= lípides extramiocelulares no músculo soleo; SI= lípides intramiocelulares no músculo sóleo; FI= lípides intracelulares hepáticos; FA= água no fígado.

A tabela confirma correlação negativa e significante entre VLDL e FI/FA, assim quanto maior a diferença pré-pos do VLDL, menor a diferença pré-pós de FI/FA, ou vice-versa.

Tabela 5– Correlação entre os valores de média e desvio padrão das variáveis laboratoriais e antropométricas, nos momentos avaliados (pré e pós-operatório).

Parâmetro	Pré-operatório		Pós-operatório		n	p
	Média	DP	Média	DP		
TGO	31,93	15,60	27,11	10,62	27	0,133[1]
TGP	44,63	29,70	32,63	13,16	27	0,030[1]
FA	135,05	71,70	113,66	61,39	19	0,108[1]
GGT	34,26	28,17	23,91	25,49	23	0,001[2]
Ca	123,20	10,09	99,59	9,54	27	<0,001[1]
Cq	131,39	10,11	110,96	10,19	27	<0,001[1]
Pa	45,22	3,43	41,17	3,50	27	<0,001[1]
P	116,15	14,62	86,77	12,46	27	<0,001[1]
IMC	42,71	4,85	31,95	4,58	27	<0,001[1]
HDL	43,31	14,94	39,69	14,08	26	0,151[1]
LDL	117,71	33,71	96,34	41,92	26	0,001[1]
VLDL	29,22	13,35	21,18	6,81	26	0,001[1]
TGC	121,28	39,62	90,94	25,54	18	0,001[1]

TGO= transaminase glutâmico-oxalacética; TGP= transaminase glutâmico-pirúvica; FA= fosfatase alcalina; GGT= gama GT; Ca= circunferência abdominal; Cq= circunferência do quadril; Pa= circunferência da panturrilha; P= peso; IMC= índice de massa corporea; HDL= colesterol de baixa densidade; LDL= colesterol de alta densidade; VLDL= colesterol de muito baixa densidade; TGC= triglicérides.

Observamos pela tabela acima que há alteração significante das seguintes variáveis: TGP, GGT, Ca, Cq, Pa, P, IMC, LDL, VLDL e TGC, com decréscimo significativo no pré-operatório em relação ao pós-operatório. As variáveis: TGO, FA e HDL não se alteram significativamente.

Tabela 6- Correlação de classes de biópsias no pré e pós-operatório

Classe	Pré-operatório		Pós-operatório		P*
	N	%	N	%	
normal	-	-	18	66,70	<0,001
1	12	44,44	7	25,90	<0,001
2	4	14,80	2	7,4	<0,001
3	8	29,60	-	-	<0,001
4	3	11,10	-	-	<0,001

* nivel descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Wilcoxon

Normal= fígado normal; 1= fígado com esteatose em <33% da amostra; 2= fígado com esteatose entre 33 a 66% da amostra; 3= fígado com esteatose acima de 66% da amostra; 4= fígado com esteatose e fibrose.

A tabela demonstra correlação significativa das classes. Há decréscimo significativo dos graus de esteatose no pré em relação ao pós-operatório.

Tabela 7- Tabela do Excel com todos os dados dos pacientes no pré e pós-operatório.

Paciente	TI1	TE1	TC1	TI1_TC1	TE1_TC1
1	0,00149000	0,00791600	0,00010250	14,53658537	77,22926829
2	0,01400000	0,00002120	0,00016940	82,64462810	0,12514758
3	0,10500000	0,00022900	0,00364700	28,79078695	0,06279134
4	0,00000326	0,00466600	0,00054330	0,00600773	8,58825695
5	0,00027390	0,04500000	0,00017640	1,55272109	255,10204082
6	0,00067930	0,00737700	0,00010210	6,65328110	72,25269344
7	-	-	-	-	-
8	0,00765400	0,00772000	-	-	-
9	-	-	-	-	-
10	0,00080220	0,00369200	0,00005920	13,55067568	62,36486486
11	0,00010650	0,00129300	0,00006780	1,57079646	19,07079646
12	0,00102000	0,00073070	0,00012770	7,98747063	5,72200470
13	-	0,00485300	0,00087450	0,00000000	5,54945683
14	-	0,00421500	0,09950000	0,00000000	0,04236181
15	-	0,00567600	0,00013710	0,00000000	41,40043764
16	0,00141100	0,00924100	0,00018940	7,44984161	48,79091869
17	0,00664600	0,01870000	0,00917000	0,72475463	2,03925845
18	-	-	-	-	-
19	0,00024760	0,00269600	0,00013910	1,78001438	19,38173976
20	-	-	-	-	-
21	0,00107000	0,00290800	-	-	-
22	0,00068340	0,00310300	0,00025130	2,71945881	12,34779148
23	0,01130000	0,01230000	0,00818900	1,37989987	1,50201490
24	0,00340900	0,00077620	0,00015360	22,19401042	5,05338542
25	0,00163600	0,00700400	0,00348700	0,46917121	2,00860338
26	0,00006942	0,00182200	0,00015090	0,46003976	12,07422134
27	0,00080630	0,00825500	0,00009839	8,19493851	83,90080293

“continua”

Tabela 7- Tabela do Excel com todos os dados dos pacientes no pré e pós-operatório.

“continuação”

Paciente	TI1_TOT1	TE1_TOT	SI1	SE1	SC1
1	15,84095258	84,15904742	0,00864900	0,00670200	0,00003435
2	99,84880039	0,15119961	0,01300000	0,00267300	0,00914000
3	99,78237938	0,21762062	0,00132200	0,00472400	0,00547800
4	0,06990395	99,93009605	0,00704600	0,00452900	0,00275300
5	0,60498433	99,39501567	0,02820000	0,04830000	0,00714700
6	8,43191043	91,56808957	0,00910200	0,01040000	0,00001708
7	-	-	0,08540000	0,02710000	0,02740000
8	49,78535189	50,21464811	-	0,01050000	0,10900000
9	-	-	0,00469600	0,00078250	0,00012860
10	17,84967291	82,15032709	0,01550000	0,00649700	0,00085070
11	7,60986066	92,39013934	0,00393100	0,00256900	0,00018360
12	58,26240932	41,73759068	0,00548800	0,00349500	0,00070550
13	0,00000000	100,00000000	0,00505300	0,00578600	0,00005105
14	0,00000000	100,00000000	-	-	-
15	0,00000000	100,00000000	0,00721800	-	-
16	13,24633872	86,75366128	0,01010000	0,02280000	0,01160000
17	26,22109998	73,77890002	0,02210000	0,00712900	
18	-	-	0,00363500	0,00397300	0,00028160
19	8,41146895	91,58853105	0,00400500	0,00032970	0,00034450
20	-	-	-	-	-
21	26,89793866	73,10206134	0,00879800	0,00799900	0,00170000
22	18,04880625	81,95119375	-	-	-
23	47,88135593	52,11864407	-	-	-
24	81,45369397	18,54630603	0,00261800	0,00976500	-
25	18,93518519	81,06481481	-	-	-
26	3,67025832	96,32974168	0,00314500	0,00401900	
27	8,89828170	91,10171830	-	-	-

“continua”

Tabela 7- Tabela do Excel com todos os dados dos pacientes no pré e pós-operatório.

“continuação”

Paciente	SI1_SC1	SE1_SC1	SI1_TOT	SE1_TOT
1	251,79039301	195,10917031	56,34160641	43,65839359
2	1,42231947	0,29245077	82,94519237	17,05480763
3	0,24132895	0,86235853	21,86569633	78,13430367
4	2,55938976	1,64511442	60,87257019	39,12742981
5	3,94571149	6,75808031	36,86274510	63,13725490
6	532,90398126	608,89929742	46,67213619	53,32786381
7	3,11678832	0,98905109	75,91111111	24,08888889
8	0,00000000	0,09633028	0,00000000	100,00000000
9	36,51632970	6,08475894	85,71689331	14,28310669
10	18,22028917	7,63723992	70,46415420	29,53584580
11	21,41067538	13,99237473	60,47692308	39,52307692
12	7,77888023	4,95393338	61,09317600	38,90682400
13	98,98139079	113,33986288	46,61869176	53,38130824
14	-	-	-	-
15	-	-	100,00000000	0,00000000
16	0,87068966	1,96551724	30,69908815	69,30091185
17	-	-	75,60983954	24,39016046
18	12,90838068	14,10866477	47,77865405	52,22134595
19	11,62554427	0,95703919	92,39393730	7,60606270
20	-	-	-	-
21	5,17529412	4,70529412	52,37840090	47,62159910
22	-	-	-	-
23	-	-	-	-
24	-	-	21,14188807	78,85811193
25	-	-	-	-
26	-	-	43,90005583	56,09994417
27	-	-	-	-

“continua”

Tabela 7- Tabela do Excel com todos os dados dos pacientes no pré e pós-operatório.

"continuação"

Paciente	FI1	FA1	FI1_FA1
1	0,00416300	0,00135800	3,06553756
2	0,00007420	0,00578000	0,01283737
3	0,29900000	0,00635600	47,04216488
4	0,00627800	0,00628800	0,99840967
5	0,02180000	0,03150000	0,69206349
6	0,03850000	0,00443800	8,67507886
7	0,00363600	0,01590000	0,22867925
8	0,01730000	0,03080000	0,56168831
9	0,02150000	0,01900000	1,13157895
10	0,01660000	0,01100000	1,50909091
11	0,01620000	0,00827600	1,95746738
12	0,01370000	0,00662500	2,06792453
13	0,00753100	0,00694400	1,08453341
14	0,02710000	0,01860000	1,45698925
15	0,00741400	0,02980000	0,24879195
16	0,13860000	0,04170000	3,32374101
17	0,04580000	0,00729600	6,27741228
18	0,11900000	-	-
19	-	-	-
20	0,01860000	0,01450000	1,28275862
21	0,01510000	0,00086110	17,53571014
22	0,01260000	0,00958200	1,31496556
23	0,03060000	0,32300000	0,09473684
24	0,16870000	0,01170000	14,41880342
25	0,04260000	0,01620000	2,62962963
26	0,00593700	0,00938700	0,63247044
27	0,01420000	0,00273400	5,19385516

"continua"

Tabela 7- Tabela do Excel com todos os dados dos pacientes no pré e pós-operatório.

“continuação”

Paciente	TI2	TE2	TC2	TI2_TC2	TE2_TC2
1	0,00050000	0,00004675	0,00000068	732,92289651	68,52829082
2	0,00706600	0,00706600	0,00377400	1,87228405	1,87228405
3	0,00055840	0,00055310	0,00032950	1,69468892	1,67860395
4	0,00045930	0,00742600	0,00009327	4,92441299	79,61831243
5	-	-	-	-	-
6	0,00000333	0,00505500	0,00172700	0,00192704	2,92704111
7	0,00050770	0,00039120	0,00013470	3,76911656	2,90423163
8	0,00948300	0,00543700	0,00224600	4,22217275	2,42074800
9	0,00028000	0,00098850	0,00007915	3,53758686	12,48894504
10	0,00054650	0,00579600	0,11410000	0,00478966	0,05079755
11	0,00046370	0,00102800	0,00009649	4,80567935	10,65395378
12	-	0,00122500	0,00005229	0,00000000	23,42704150
13	-	-	-	-	-
14	0,00067390	0,00951200	0,00008633	7,80609290	110,18186030
15	0,00143100	0,00260700	0,00018820	7,60361318	13,85228480
16	0,00516000	0,00738800	0,00164900	3,12916919	4,48029109
17	0,02420000	0,01910000	-	-	-
18	0,00067630	0,00040960	-	-	-
19	-	0,00049780	0,00016670	0,00000000	2,98620276
20	0,02270000	0,00543000	0,02210000	1,02714932	0,24570136
21	0,00226500	0,00226500	0,00004021	56,32927133	56,32927133
22	0,00067310	0,00070930	0,00153700	0,43793103	0,46148341
23	0,00540400	0,00223400	0,00028890	18,70543441	7,73277951
24	-	-	-	-	-
25	0,00029370	0,00438600	0,00005263	5,58046741	83,33650010
26	-	-	-	-	-
27	0,00125000	0,00099590	0,00006841	18,27218243	14,55781319

“continua”

Tabela 7- Tabela do Excel com todos os dados dos pacientes no pré e pós-operatório.

“continuação”

Paciente	T12_TOT	TE2_TOT	SI2	SE2	SC2
1	91,44947417	8,55052583	0,00657300	0,01980000	0,00318100
2	50,00000000	50,00000000	0,00566100	0,01790000	0,01150000
3	50,23841655	49,76158345	0,00056810	0,00934600	0,00388600
4	5,82476253	94,17523747	0,00948900	0,00183700	0,00042330
5	-	-	0,01880000	0,02080000	0,00573600
6	0,06579249	99,93420751	0,00737100	0,00346600	0,00379900
7	56,48014240	43,51985760	0,00249300	0,00403400	0,00010770
8	63,55898123	36,44101877	0,00578600	0,00597900	0,00015830
9	22,07331494	77,92668506	0,00584800	-	0,00011220
10	8,61647615	91,38352385	0,00473300	0,00397800	0,00006661
11	31,08533888	68,91466112	0,00066360	0,00913400	0,00033930
12	0,00000000	100,00000000	-	0,01860000	0,00000306
13	-	-	-	-	-
14	6,61600840	93,38399160	0,00697600	0,00684000	0,00035750
15	35,43833581	64,56166419	0,01010000	0,02280000	0,01150000
16	41,12209117	58,87790883	0,00738800	0,00165000	0,00035740
17	55,88914550	44,11085450	0,02420000	0,01910000	-
18	62,28013629	37,71986371	0,00824200	0,00543500	0,00136300
19	0,00000000	100,00000000	0,00063240	0,00832900	0,00567400
20	80,69676502	19,30323498	0,00198500	0,00297400	0,00020340
21	50,00000000	50,00000000	0,00396900	0,00353700	0,00001550
22	48,69068287	51,30931713	0,02920000	0,00452000	0,00490000
23	70,75150563	29,24849437	-	-	-
24	-	-	0,00756000	-	0,00007657
25	6,27604334	93,72395666	-	-	-
26	-	-	0,00300000	0,00276500	0,00011650
27	55,65697493	44,34302507	0,00171800	0,00776600	0,00035550

“continua”

Tabela 7- Tabela do Excel com todos os dados dos pacientes no pré e pós-operatório.

“continuação”

Paciente	SI2_SC2	SE2_SC2	SI2_TOT	SE2_T0T
1	2,06633134	6,22445772	24,92321693	75,07678307
2	0,49226087	1,55652174	24,02699376	75,97300624
3	0,14619146	2,40504375	5,73022261	94,26977739
4	22,41672573	4,33971179	83,78068162	16,21931838
5	3,27754533	3,62622036	47,47474747	52,52525253
6	1,94024743	0,91234535	68,01697887	31,98302113
7	23,14763231	37,45589601	38,19518921	61,80481079
8	36,55085281	37,77005685	49,17977051	50,82022949
9	52,12121212	0,00000000	100,00000000	0,00000000
10	71,05539709	59,72076265	54,33360119	45,66639881
11	1,95579134	26,92012968	6,77308729	93,22691271
12	0,00000000	6086,38743455	0,00000000	100,00000000
13	-	-	-	-
14	19,51328671	19,13286713	50,49218298	49,50781702
15	0,87826087	1,98260870	30,69908815	69,30091185
16	20,67151651	4,61667599	81,74374862	18,25625138
17	-	-	55,88914550	44,11085450
18	6,04695525	3,98752751	60,26175331	39,73824669
19	0,11145576	1,46792386	7,05693307	92,94306693
20	9,75909538	14,62143559	40,02823150	59,97176850
21	256,06451613	228,19354839	52,87769784	47,12230216
22	5,95918367	0,92244898	86,59549229	13,40450771
23	-	-	-	-
24	98,73318532	0,00000000	100,00000000	0,00000000
25	-	-	-	-
26	25,75107296	23,73390558	52,03816132	47,96183868
27	4,83263010	21,84528833	18,11471953	81,88528047

“continua”

Tabela 7- Tabela do Excel com todos os dados dos pacientes no pré e pós-operatório.

“continuação”

Paciente	FI2	FA2	FI2_FA2
1	0,01730000	0,00663200	2,6085645
2	-	-	-
3	0,86000000	0,05090000	16,895874
4	0,00901100	0,00991600	0,9087334
5	0,02180000	0,05010000	0,4351297
6	0,00900000	0,70020000	0,0128535
7	0,00363600	0,01590000	0,2286792
8	0,00487000	0,01410000	0,3453901
9	0,00086590	0,27490000	0,0031499
10	0,01200000	0,01930000	0,6217617
11	-	-	-
12	0,00071140	0,00990700	0,0718078
13	0,00084210	0,00990700	0,0850005
14	0,00361900	-	-
15	0,00478300	0,01200000	0,3985833
16	0,00181400	0,00793800	0,228521
17	0,00763000	0,01260000	0,6055556
18	0,01870000	0,00685200	2,7291302
19	-	-	-
20	0,01000000	-	-
21	0,00556400	0,02160000	0,2575926
22	0,00297700	0,01650000	0,1804242
23	0,00837500	-	-
24	-	-	-
25	0,01240000	0,00603300	2,0553622
26	0,00581600	0,00625900	0,9292219
27	0,00173300	0,01460000	0,1186986

“continua”

Tabela 7- Tabela do Excel com todos os dados dos pacientes no pré e pós-operatório.

“continuação”

Paciente	TGO1	TGP1	TG02	TGP2	FA1	GGT1	FA2	GGT2
1	79	138	36	42	282	128	260	24
2	18	17	20	15	10	8	6	8
3	48	87	47	33	73	34	73	12
4	60	93	21	38	83	23	111	9
5	28	25	45	26	-	16	-	119
6	19	27	53	56	193	20	128	16
7	24	22	25	16	181	-	103	-
8	31	43	29	43	-	-	-	-
9	39	88	27	35	-	28	-	12
10	24	48	20	40	-	70	-	50
11	49	70	40	60	62	46	73	24
12	21	27	18	25	91	25	80	22
13	16	20	14	19	-	27	-	20
14	21	14	29	34	274	34	73	12
15	25	47	13	40	69	90	60	70
16	29	23	36	42	113	16	21	10
17	50	21	22	19	140	30	131	13
18	37	42	24	24	-	14	100	10
19	22	63	23	37	131	48	171	12
20	19	25	18	21	80	17	92	12
21	30	40	28	51	172	9	180	11
22	18	14	15	13	125	-	125	-
23	20	40	16	13	-	20	-	16
24	40	50	38	40	220	42	200	39
25	25	52	20	47	-	-	-	-
26	18	16	32	30	127	13	139	10
27	52	53	23	22	140	30	134	19

“continua”

Tabela 7- Tabela do Excel com todos os dados dos pacientes no pré e pós-operatório.

“continuação”

Paciente	HDL1	HDL2	LDL1	LDL2	VLDL1	VLDL2	TG1	TG2
1	61,0	28,0	97,0	70,0	20,0	14,0	90,0	70,0
2	69,0	40,0	156,0	160,0	25,0	20,0	125,0	100,0
3	38,0	40,0	125,8	65,0	23,2	22,0	116,0	123,0
4	40,0	24,0	127,0	67,0	27,0	19,0	98,0	90,0
5	45,0	71,0	87,0	77,0	40,0	22,0	-	-
6	39,0	35,0	68,4	65,4	36,6	36,0	-	-
7	42,0	36,0	96,0	103,8	40,0	16,2	200,0	81,0
8	1,0	10,0	118,2	119,0	13,8	10,0	69,0	60,0
9	35,0	38,0	95,8	51,0	24,2	12,0	121,0	77,0
10	33,0	30,0	171,0	160,0	15,0	10,0	76,0	56,0
11	40,0	43,0	120,0	110,0	55,0	35,0	154,0	112,0
12	25,0	40,0	177,0	160,0	25,0	24,0	123,0	110,0
13	39,0	30,0	92,0	92,0	29,0	25,0	-	-
14	65,0	47,0	106,0	131,0	38,0	28,0	98,0	78,0
15	53,0	39,0	93,0	88,0	19,0	15,0	71,0	60,0
16	57,0	58,0	105,4	102,2	23,6	17,8	-	-
17	32,0	27,0	122,0	11,0	20,0	18,0	-	-
18	41,0	48,0	145,6	91,0	28,4	14,0	142,0	68,0
19	46,0	43,0	84,2	54,6	25,6	23,4	128,0	117,0
20	63,0	54,0	110,4	94,0	17,6	25,0	88,0	80,0
21	45,0	43,0	103,2	81,6	22,8	19,4	114,0	97,0
22	-	-	-	-	-	-	-	-
23	40,0	29,0	113,2	77,8	17,0	23,2	-	-
24	34,0	30,0	221,0	200,0	39,0	30,0	196,0	150,0
25	30,0	30,0	85,0	51,0	25,0	22,0	-	-
26	69,0	76,0	129,2	132,4	34,8	21,6	174,0	108,0
27	44,0	43,0	111,0	90,0	75,0	28,0	-	-

“continua”

Tabela 7- Tabela do Excel com todos os dados dos pacientes no pré e pós-operatório.

“continuação”

Paciente	C1	Q1	PA1	C2	Q2	PA2	P1	P2	A	IMC1	IMC2
1	129,0	120,0	46,0	97,5	104,5	41,0	125,0	82,7	167,5	44,6	29,5
2	119,5	128,0	46,0	100,0	100,0	44,0	104,0	98,0	163,0	39,1	36,9
3	127,5	117,0	45,0	100,0	101,5	39,0	114,0	77,9	167,0	40,9	27,9
4	116,0	130,0	47,0	86,5	107,5	42,0	110,0	76,7	172,0	37,2	25,9
5	144,5	130,0	47,0	121,0	117,0	42,0	146,6	112,3	179,5	45,5	34,9
6	140,0	162,0	50,0	113,0	135,0	45,0	140,3	105,0	151,0	61,5	46,1
7	115,0	128,0	44,0	83,0	108,0	38,0	102,6	68,2	161,0	39,6	26,3
8	107,0	126,0	47,0	99,0	100,0	40,0	103,8	78,0	163,0	39,1	29,4
9	124,0	117,5	43,0	92,0	96,0	38,5	111,8	80,1	167,5	39,8	28,5
10	122,0	130,0	41,0	100,0	120,0	38,0	103,0	89,0	156,0	42,3	36,6
11	138,0	147,0	47,5	100,0	124,0	45,5	146,0	103,4	170,0	50,5	35,8
12	113,0	130,0	45,0	98,0	110,0	40,0	112,0	80,0	170,0	38,8	27,7
13	118,5	135,0	50,0	100,0	120,0	48,0	124,0	98,0	170,0	42,9	33,9
14	120,5	138,5	45,0	93,0	118,0	43,0	113,4	83,9	162,0	43,2	32,0
15	120,0	132,0	45,0	98,0	120,0	40,0	102,2	88,0	161,5	39,2	33,7
16	115,0	118,0	40,0	82,0	100,0	36,0	96,0	62,5	156,5	39,2	25,5
17	116,0	127,0	41,0	88,0	100,0	36,0	96,5	76,0	156,0	39,7	31,2
18	121,0	136,5	47,0	99,0	124,0	44,0	127,5	96,8	165,0	46,8	35,6
19	127,0	131,0	41,0	98,0	109,5	38,0	122,4	90,3	170,0	42,4	31,2
20	112,5	123,5	44,0	97,0	104,5	39,0	103,8	73,5	163,0	39,1	27,7
21	111,0	150,0	52,0	98,0	100,0	49,0	122,8	101,0	167,5	43,8	36,0
22	112,0	132,0	43,0	99,0	110,0	39,0	107,8	88,0	164,0	40,1	32,7
23	130,0	138,0	51,0	104,0	111,0	46,0	122,0	84,0	165,0	44,8	30,9
24	121,0	127,0	38,0	100,0	117,0	38,0	99,0	79,0	154,0	41,7	33,3
25	135,0	138,0	46,0	109,0	111,0	41,5	136,0	100,0	176,0	43,9	32,3
26	141,5	133,0	47,5	117,0	127,5	43,0	127,5	98,6	166,5	46,0	35,6
27	130,0	122,5	42,0	117,0	100,0	38,0	116,0	72,0	167,0	41,6	25,8

“continua”

Tabela 7- Tabela do Excel com todos os dados dos pacientes no pré e pós-operatório.

“conclusão”

Paciente	IDADE	SEXO	B1	B2
1	30	1	3	0
2	29	2	1	0
3	33	1	3	0
4	31	2	1	0
5	51	1	3	1
6	50	2	3	1
7	39	2	1	0
8	34	2	3	0
9	32	1	3	0
10	63	2	2	0
11	44	1	1	0
12	42	2	1	0
13	34	2	2	1
14	39	2	1	0
15	27	2	1	0
16	50	2	4	2
17	45	2	3	1
18	32	2	3	1
19	50	1	4	0
20	39	2	1	0
21	53	2	1	0
22	40	2	1	0
23	31	2	2	1
24	38	2	1	0
25	24	1	4	2
26	38	2	1	0
27	42	1	2	1

6 DISCUSSÃO

A esteatose hepática foi reconhecida nos primórdios da dissecção post mortem, quando foram observadas evidências anatômicas macroscópicas de excesso de gordura no fígado. O advento da biópsia por agulha tornou mais freqüente o seu diagnóstico e permitiu o estudo mais detalhado de suas características clinicas (Garrido Jr. et. Al, 2002).

A gordura é armazenada nos hepatócitos principalmente na forma de triglicerideos. A quantidade de gordura presente no fígado varia de acordo com o estado nutricional do indivíduo, embora em condições normais não represente mais do que 5% do peso total do órgão (Garrido Jr. et.al, 2002).

A maior deposição de gordura no lobo direito do fígado se dá, pelo menos em parte, à maior quantidade de ácidos graxos de cadeia média e glicose no fluxo da veia mesentérica superior, direcionada preferencialmente ao lobo hepático direito, por isso a escolha do posicionamento do voxel no segmento VII (Garrido Jr.et.al, 2002).

Aparentemente, a esteatose não causa lesão hepática mesmo com 20 anos de acompanhamento. No entanto, nos pacientes com esteato-hepatite acompanhados por até 9 anos, 27% evoluíram para fibrose e 19% para cirrose. Acredita-se que grande parte dos casos de cirrose, de causa desconhecida, esteja relacionada a EHNA (Jorge SG. Doença hepática gordurosa não alcoólica; www.hepcentro.com.br).

As alterações laboratoriais mais comuns são elevações de cinco vezes nos valores de TGO e TGP, chegando até a 10 - 15 vezes. Outra característica interessante dos exames laboratoriais é a relação TGO/TGP menor do que 1 em 65 a 90%. Quando maior do que 1, está ocorrendo

progressão da doença. Os níveis de fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase estão aumentados em duas a três vezes em menos do que 50% dos casos (Jorge SG. Doença hepática gordurosa não alcoólica; www.hepcentro.com.br).

Ao se comparar os dados laboratoriais observamos um descréscimo significativo no pós-operatório em relação ao momento pré-operatório, coincidentes com dados laboratoriais de melhor prognóstico descritos na literatura (Anania FA; 2004).

Ao se correlacionar as classes de biópsias notamos melhora no pós-operatório em relação ao pré-operatório. As pacientes mudaram de classe, ou seja, por exemplo, esteatose grau III foi reclassificada como grau II, grau II no pré-operatório classificada como grau I no pós-operatório, e fígado com esteatose grau I reclassificado como fígado normal. Estes achados são compatíveis com a literatura que descreve quanto maior a quantificação de lipides intrahepáticos maior o grau de esteatose e conseqüentemente de esteato-hepatite (Brunt EM; 2004).

A esteatose macrogoticular representa o início do processo de EHNA e mais comumentemente concentra-se na zona 3 acinar. Inflamações lobulares, aparecimento de leucócitos e de células mononucleares com núcleos glicogenados correspondem a evolução do processo de EHNA. A balonização hepatocelular com o aparecimento de esteatose tipicamente na zona 3 é evolução da esteatose grau I, e grau II para grau III. Ao se fazer classes de biópsias notamos melhora no grau de depósitos de lípides

fazendo com que os pacientes sejam reclassificados por classes e os achados tornarem-se coincidentes aos da literatura (Brunt EM; 2004).

O ultra-som como método de imagem para estudo da esteatose é capaz de detectar o aumento volumétrico do fígado, o aumento da ecogenicidade do parênquima e a atenuação posterior do feixe acústico; porém, é subjetivo, não possibilitando realizar uma análise quantitativa adequada (Joseph A.E.A.et al., 1991).

A avaliação sistemática dos coeficientes de atenuação dos segmentos hepáticos é possível através da TC. Porém, a TC não é capaz de detectar quantitativamente a relação dos metabólitos (lipídios) vistos através da ressonância magnética (Kawamori Y. et al., 1996).

Ao se comparar os dados da espectro dos lipides no pré e pós-operatório não observamos alterações significativas. Uma das hipóteses é devido a quantidade lipídica na musculatura da perna envolvendo os músculos soleo e tibial anterior.

A musculatura do sóleo são compostas por fibras tipo I e o tibial anterior por fibras tipo II. As fibras do tipo I contém maior quantidade lipídica em relação as fibras tipo II. A mensuração dos grupos musculares do sóleo e do tibial anterior em um mesmo paciente apresentam resultados diversos tanto no intra-operatório quanto no pós-operatório devido a variação intrínseca da composição fibrilar e/ou a variabilidade metodológica. Neste trabalho, os grupos musculares foram posicionados e o voxel adquirido sempre com a mesma metologia evitando-se este viés.

As limitações do estudo foram baseadas nas mensurações variáveis da espectroscopia, dieta, cuidados com o posicionamento do voxel, a supressão de água e a quantificação apenas relativa. Dados estes coincidentes com a literatura (Hwang J.H. et al., 2001).

Foram comparados os valores dos lípides intramiocelular e extramiocelular no pré e pós-operatório e não observamos alterações significativas.

A correlação foi significante quando comparado o IMC e os lípides musculares totais da perna (IMCL+ EMCL) e concordante com os dados da literatura (Hwang J. et al., 2001). Os valores de IMCL refletem a funcionalidade muscular. EMCL pode estar relacionado ao IMCL, que depende dos valores individuais de IMC. Portanto, pacientes com maior diferença no IMC no pré e pós-operatorio apresentarão maior diferença pré-pós na quantidade lipídica na musculatura do sóleo (Hwang J. et al, 2001).

Os valores de espectroscopia foram significativos em relação aos lípides intracelulares hepáticos, com decréscimo no momento pré para o pós-operatório. Os demais parâmetros da espectroscopia não se alteram significativamente.

7 CONCLUSÃO

1a) Não houve correlação entre a variação dos valores dos lipides no pré e no pós-operatório com a variação dos dados laboratoriais e antropométricos.

1b) Houve correlação entre os lipides intra-hepáticos, os dados antropométricos e alguns valores laboratoriais.

2a) Os valores laboratoriais e as classes de biópsias melhoraram no pós-operatório em relação ao pré-operatório.

2b) Não houve correlação entre variação de classe de biópsia e variação dos dados laboratoriais.

3) Não houve diferença entre os valores de lipides intramiocelular/extramiocelular nos músculos da perna no pré e no pós-operatório.

8 ANEXOS

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ao
Departamento de Radiologia

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 02/12/04 tomou conhecimento da execução do Protocolo de Pesquisa nº **987/04**, intitulado: "**Estudo do metabolismo lipídico através da espectroscopia de prótons por ressonância magnética em seres humanos obesos pré e pós-gastroplastia correlacionado com exames laboratoriais e biópsia hepática**".

No que tange a sua parte empírica, será desenvolvido no Hospital Professor Edmundo Vasconcelos, tendo o Comitê de Ética local aprovado o estudo em 06.10.04.

Pesquisador Responsável: **Dr. Cláudio Campi de Castro**
Pesquisador Executante: **Dra. Ana Karina Nascimento Borges**

CAPPesq, 06 de Dezembro de 2004.

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

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 – São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 – e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq@hcnet.usp.br

São Paulo, 08 de Outubro 2.004.

À
Dra. Ana Karina Nascimento Borges
Médica Radiologista

Em 06 de outubro de 2004, a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Professor Edmundo Vasconcelos recebeu o seu projeto intitulado "Estudo do metabolismo lipídico através da espectroscopia por ressonância magnética em seres humanos obesos pré e pós gastroplastia correlacionando com exames laboratoriais e com biópsia hepática."

Informamos que o referido trabalho foi avaliado e devidamente aprovado por nossa Comissão de Ética.

Atenciosamente

Dr. Oswaldo Tella
Presidente da Comissão de Ética em Pesquisa
Hospital Professor Edmundo Vasconcelos

1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

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

1. NOME DO PACIENTE .:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:
Estudo do metabolismo lipídico através da espectroscopia por ressonância magnética em seres humanos obesos pré e pós- gastroplastia correlacionado com exames laboratoriais e biópsia hepática.

2.PESQUISADOR: ANA KARINA NASCIMENTO BORGES
CARGO/FUNÇÃO: PÓS- GRADUANDA.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 91379
UNIDADE DO HCFMUSP: INRAD HC-FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	☐	RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO	
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐		

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

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 30 meses.

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

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

Estudaremos a quantidade de gordura no seu fígado e na musculatura de sua perna esquerda através de um aparelho de ressonância magnética antes e depois de sua cirurgia do estômago (seis meses após). O objetivo do estudo é provar se houve diminuição da gordura de seu corpo depois da cirurgia não só demonstrada pela sua perda de peso, mas também, detalhadamente no estudo de seu fígado e de sua perna.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais.

Será necessário pesá-lo, medir sua pressão e medir o diâmetro de sua cintura e quadril com fita métrica. Para a realização do exame será necessário que o Sr.(a) deite de barriga para cima sobre a mesa do equipamento de ressonância magnética, que é um aparelho parecido com um túnel. Em seguida colocaremos um fone de ouvido para que o Sr.(a) não ouça ou pelo menos pouco ouça o barulho emitido pelo equipamento. Após será colocado uma espécie de cinturão ao redor de sua barriga para que possamos visulizar melhor seu fígado durante o exame. Será necessário que permaneça parado cerca de 20 minutos. Depois será colocado um outro equipamento , parecido com uma caixa , ao redor de sua perna esquerda para que possamos estudar a sua musculatura. Esta parte do exame demorará também cerca de 20 minutos.

3. desconfortos e riscos esperados

O exame de ressonância magnética é sem contraste na veia, portanto não terá o risco de reação alérgica mas, é um pouco demorado, necessitando que o Sr.(a) fique deitado e sem movimentar-se no aparelho durante mais ou menos 40 minutos.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Este procedimento tem como objetivo estudar a quantidade de gordura em seu fígado e em sua perna antes e depois de sua cirurgia, comprovando a eficácia desta no tratamento da redução da gordura corporal.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Não há em relação ao objetivo deste estudo.

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

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

- O Sr(a) terá acesso, a qualquer tempo, a todas as informações para esclarecer quaisquer tipos de dúvidas antes ou após a realização do exame, assim como pode recusar-se a participar deste projeto de pesquisa sem que haja algum prejuízo com relação ao seu tratamento ou assistência oferecida pelo nosso Serviço.

- Todas as informações obtidas nesse projeto de pesquisa são confidenciais e visam preservar o sigilo e a privacidade do Sr(a).

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

Dra. Ana Karina Nascimento Borges- End. Rua Borges Lagoa nº 1450, Vila Clementino, São Paulo- Hospital Professor Edmundo Vasconcelos- Setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Fone: 5080- 4434/ 4261

Dr. Cláudio Campi de Castro- End. Rua Borges Lagoa nº 1450, Vila Clementino, São Paulo- Hospital Professor Edmundo Vasconcelos- Setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Fone: 5080- 4434/ 4261

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Hospital Professor Edmundo Vasconcelos

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido das Biópsias Hepáticas

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

1. Nome do paciente.....
   Documento de identidade.....
   Sexo M F
   Data de nascimento...../...../.....
   Endereço.....
   Bairro.....CEP.....
   Telefone: ( ).....

II- DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TITULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:
   Estudo do metabolismo lipidico através da espectroscopia por ressonância magnética em seres humanos obesos pré e pós- gastroplastia correlacionando com exames laboratoriais e biopsia hepática.

2. PESQUISADOR: ANA KARINA NASCIMENTO BORGES
   CARGO/FUNÇÃO: PÓS- GRADUANDA
   INSCRICAO CONSELHO REGIONAL : 91379
   UNIDADE DO HCFMUSP: INRAD HC-FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR RISCO MÉDIO x

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

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 30 meses.

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

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

   Com a biópsia hepática estudaremos a quantidade de gordura no seu fígado antes e depois de sua cirurgia do estômago (seis meses após). O objetivo é provar que houve diminuição da gordura de seu corpo depois da cirurgia não só

demonstrada pela sua perda de peso, mas também, detalhadamente no estudo do fragmento (pedacinho) de seu fígado.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais.

Será realizada biópsia hepática (colhido pedacinho do fígado) durante a cirurgia pela Dra. Ligia (cirurgiã), e após seis meses de cirurgia, será colhido na radiologia também pela Dra. Ligia sob minha orientação. Na cirurgia, será realizada sob anestesia geral , e portanto, não sentirá dor da biópsia, e seis meses após, na radiologia, será realizada anestesia local na sua pele. Para a realização do exame o Sr(a). ficará de jejum de 12 horas, deitado de barriga para cima durante a cirurgia e virado para o lado esquerdo em uma maca na sala de ultra-som da radiologia. Eu, radiologista apenas farei o ultra-som escolhendo o melhor local da biópsia no pós-operatório e durante a cirurgia Dra. Ligia Vaz Guimarães fará a coleta do pedacinho do fígado. Durante a anestesia local o Sr(a) sentirá ardor do anestésico e após ouvirá um barulhinho do disparo da pistola para a coleta do material. Realizado o procedimento, o Sr(a) irá para a internação permanecendo durante 4 a 6 horas e se não houver dor ou qualquer problema, terá alta para casa.

3. desconfortos e riscos esperados

A biópsia hepática (coleta de pequeno pedaço do fígado) é um procedimento que pode provocar certo desconforto entre eles: dor local durante a anestesia na pele e dor no ombro direito logo após a biópsia. Dificilmente ocorre sangramento na barriga mas, pode ocorrer já que é necessário coleta de um pedacinho do fígado. O exame é rápido tanto durante a cirurgia quanto após seis meses, durando cerca de 10 a 15 minutos. Será porém necessário, um repouso de cerca de 4 a 6 horas após o procedimento na internação (hospital dia) com alta no final da tarde.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Este procedimento tem como objetivo estudar a quantidade de gordura em seu fígado antes e depois da cirurgia, comprovando a eficácia desta no tratamento da redução da gordura corporal.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o individuo

Não há em relação ao objetivo deste estudo.

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

1. acesso, a qualquer tempo, as informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados a pesquisa, inclusive para dirimir eventuais duvidas.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo a continuidade da assistência.

3. salvagarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

4. disponibilidade de assistência no HPEV, por eventuais danos a saúde, decorrentesa da pesquisa.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos a saúde decorrentes da pesquisa.

O Sr(a) terá acesso, a qualquer tempo, a todas as informações para esclarecer quaisquer tipos de dúvidas antes ou após a realização do exame, assim como pode recusar-se a participar deste projeto de pesquisa sem que haja algum prejuízo com relação ao seu tratamento ou assistência oferecida pelo nosso Serviço.

Todas as informações obtidas nesse projeto de pesquisa são confidenciais e visam preservar o sigilo e a privacidade do Sr(a).

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

Dra. Ana Karina Nascimento Borges- End. Rua Borges Lagoa 1450, Vila Clementino, São Paulo- Hospital Professor Edmundo Vasconcelos- Setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Fone: 5080-4261/ 4434.

Dr. Cláudio Campi de Castro- End. Rua Borges Lagoa 1450, Vila Clementino, São Paulo- Hospital Professor Edmundo Vasconcelos- Setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Fone: 5080-4261/ 4434.

Dra. Ligia Maria Vaz Guimarães- End. Rua Borges Lagoa 1450, Vila Clementino, São Paulo- Hospital Professor Edmundo Vasconcelos- Setor de Cirurgia do Aparelho Digestivo. Fone: 5080-4261/ 4434/ 4057.

VI- OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII- CONSENTIMENTO PÓS- ESCLARECIDO

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

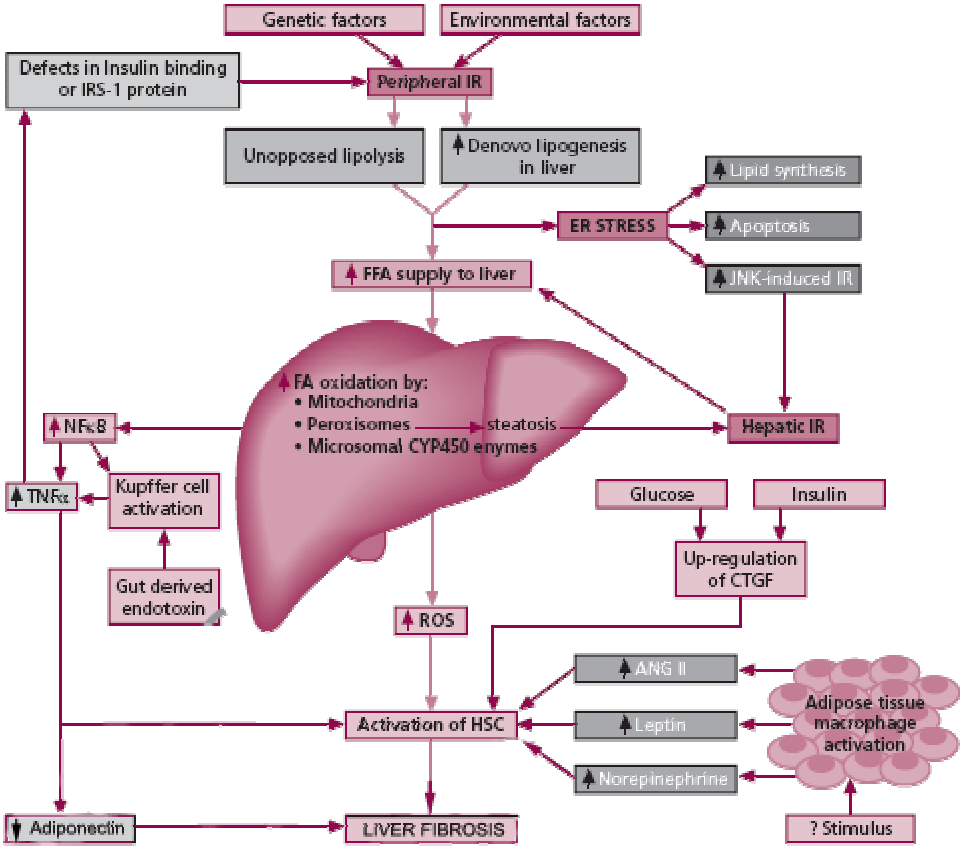
São Paulo, de de 20 .

---
assinatura do sujeito de pesquisa ou responsável

---
assinatura do pesquisador

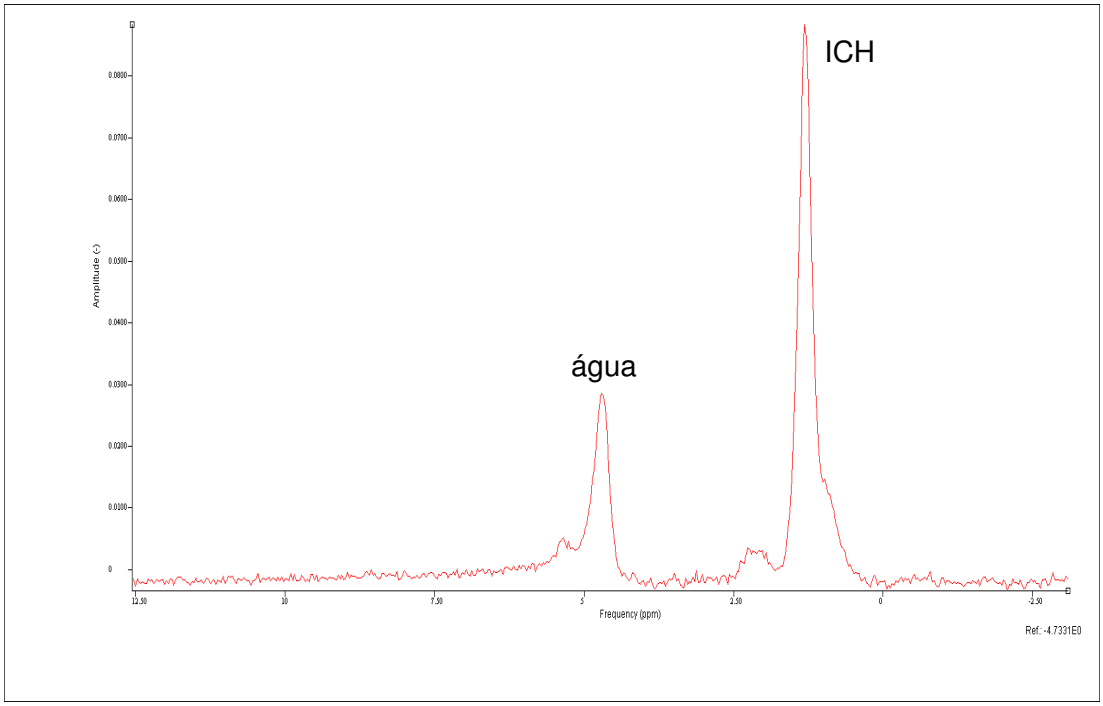
(carimbo ou nome legível)

Figura 1- Modelo fisiopatológico para explicar a EHNA



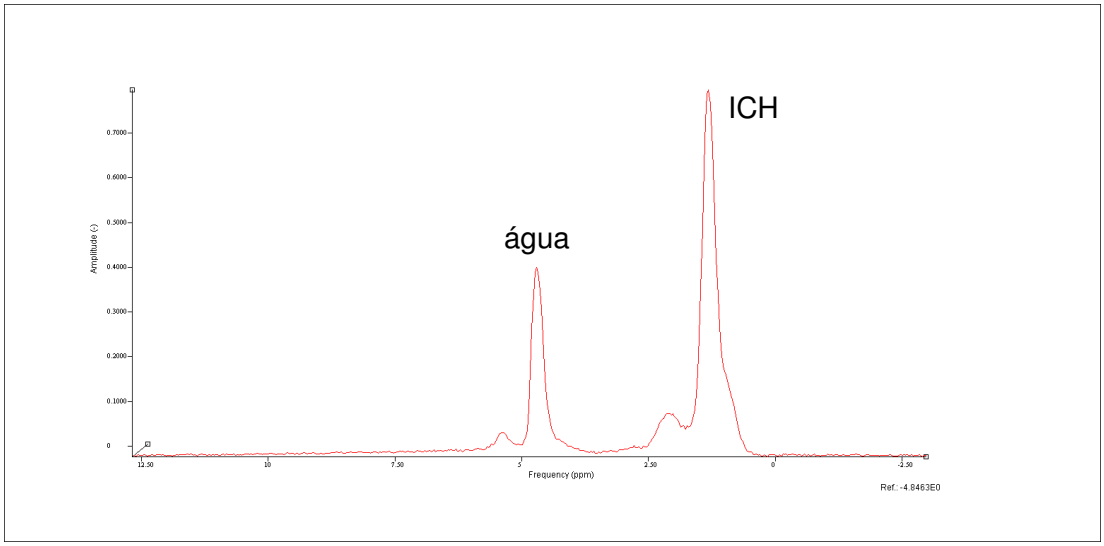
Fonte: * autorizado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia; www.hepcentro.com.br/esteatose.htm

Figura 2- Gráfico da espectroscopia hepática no pré-operatório



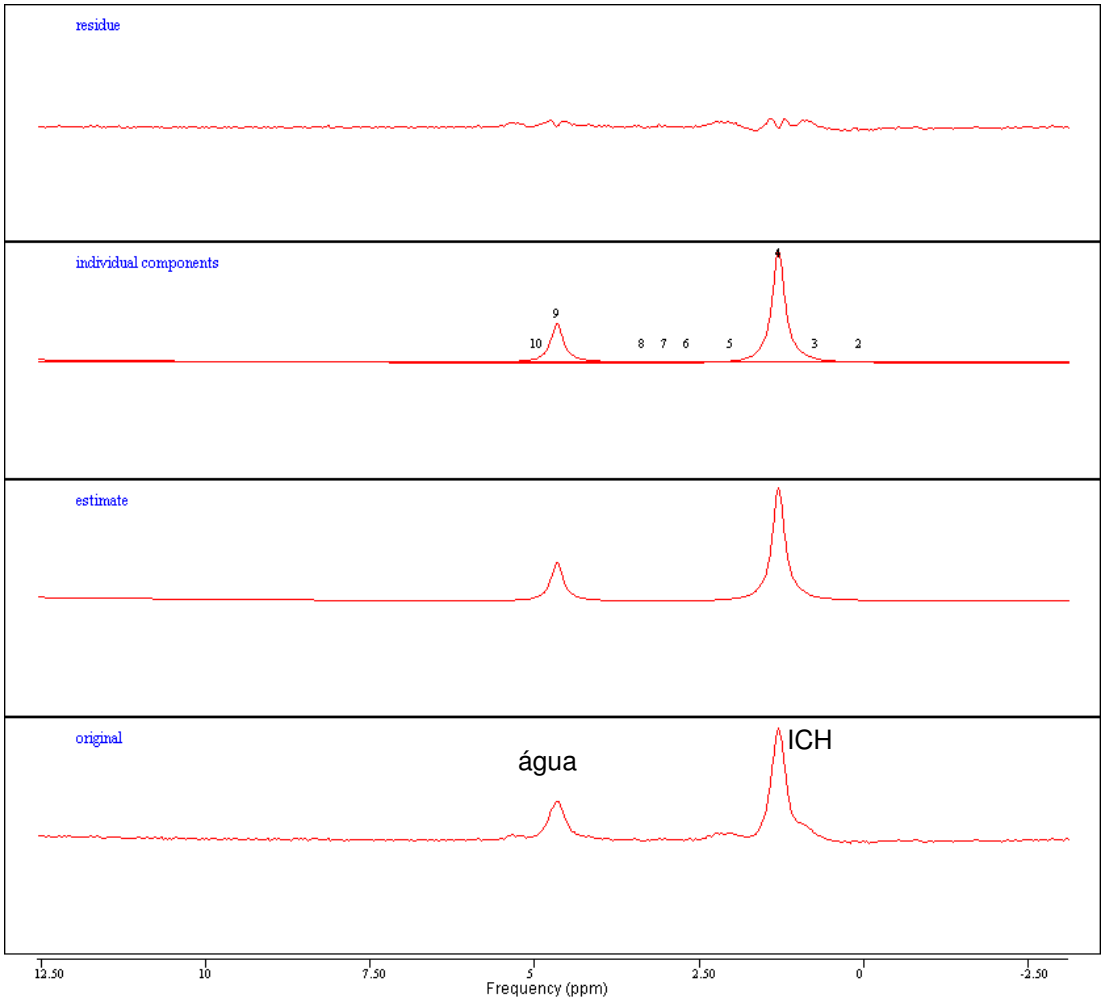
ICH= lípides intracelulares hepáticos

Figura 3- Gráfico da espectroscopia hepática no pós-operatório



ICH= lípides intracelulares hepáticos

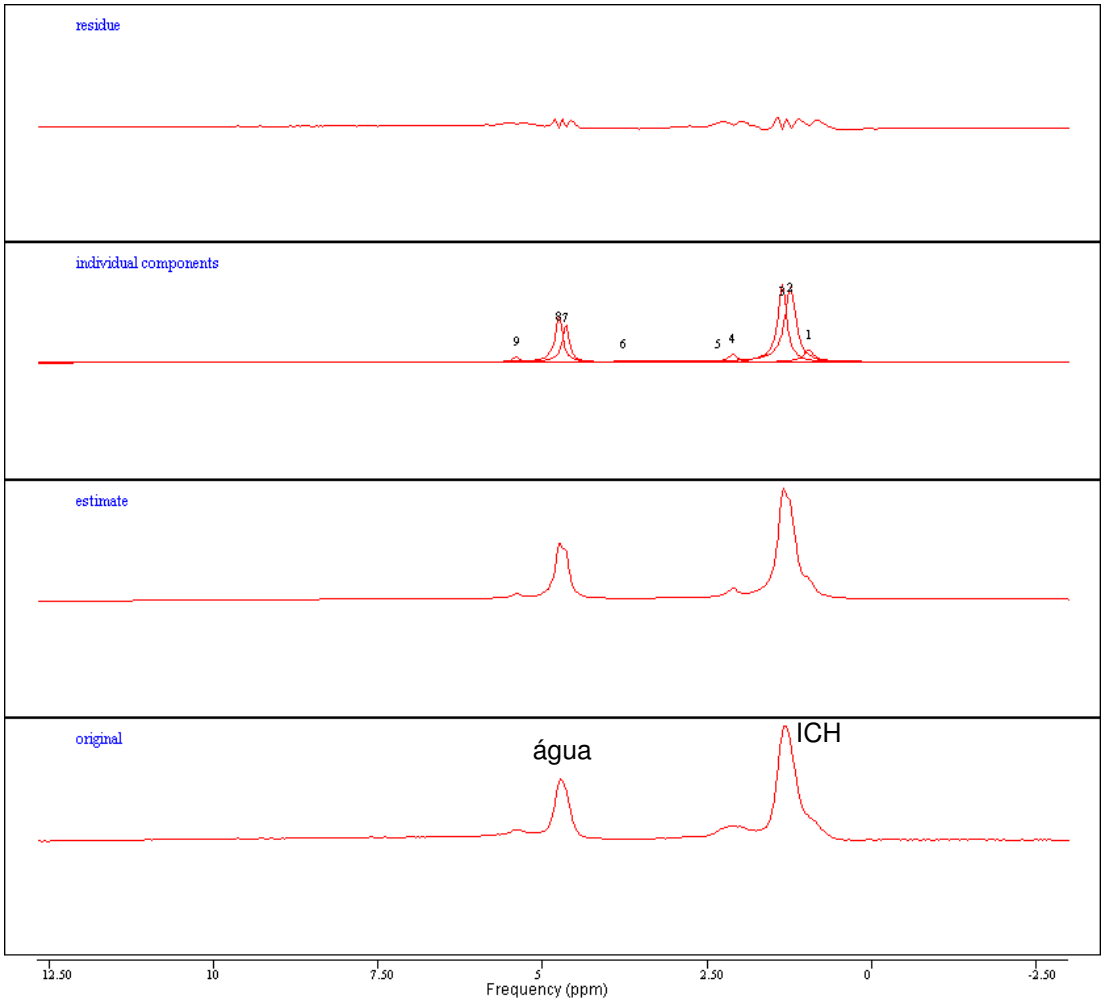
Figura 4- Resultados da espectroscopia hepática no pré-operatório



4= ICH= lípides intracelulares hepáticos

9= Água no fígado

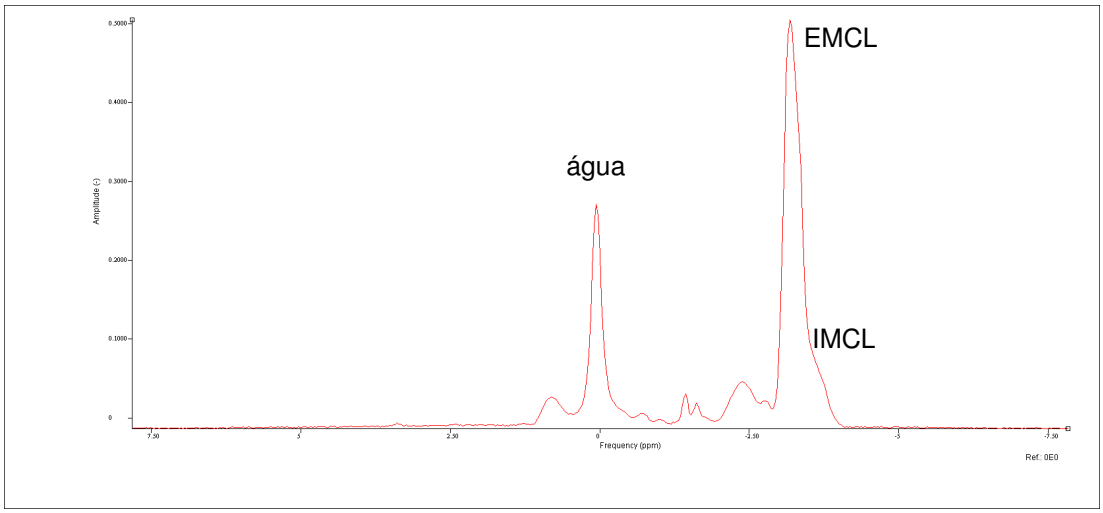
Figura 5- Resultados da espectroscopia hepática no pós-operatório



2= lípides intracelulares hepáticos

8= água no fígado

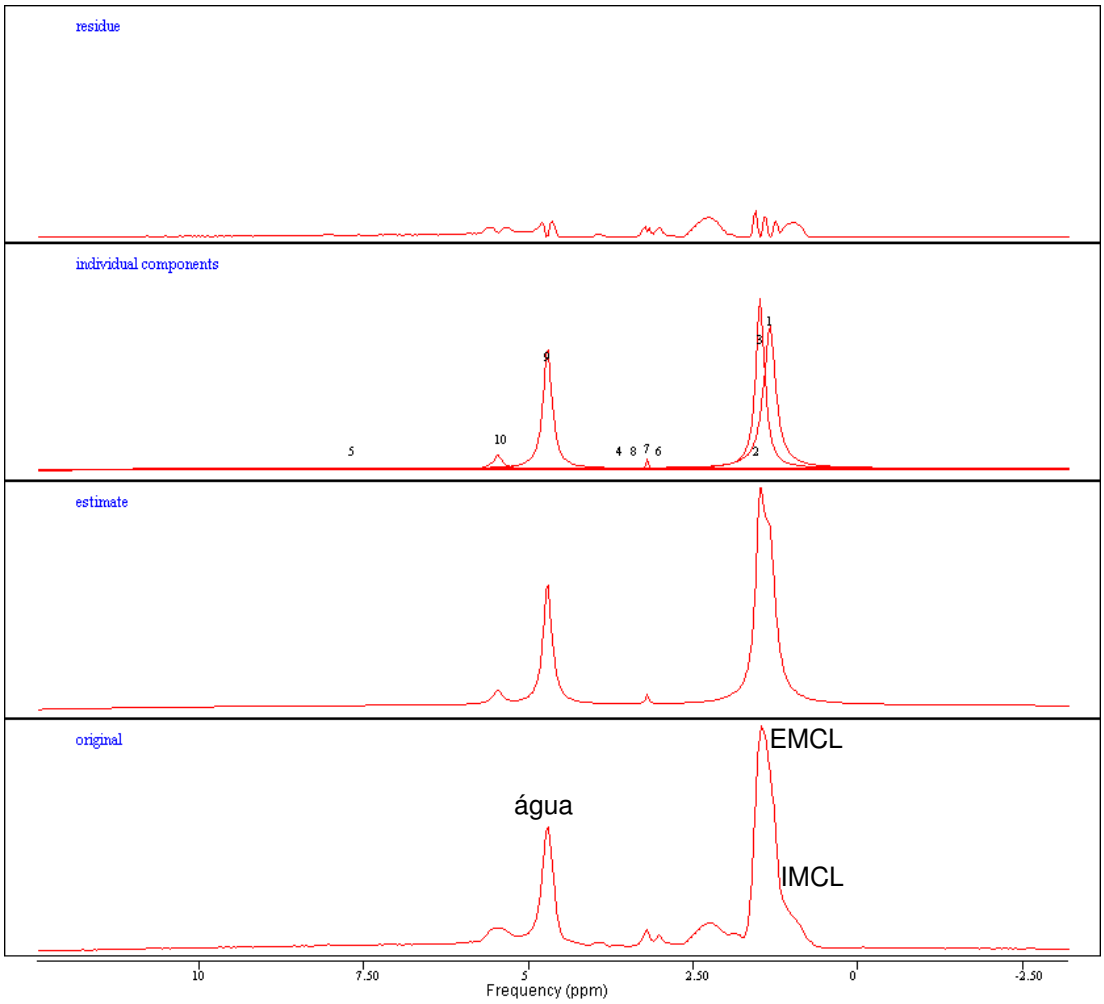
Figura 6- Gráfico da espectroscopia do músculo soleo no pré-operatório



IMCL= lípides intramiocelulares no músculo sóleo

EMCL= lípides extramiocelulares no músculo sóleo

Figura 7- Resultado da espectroscopia do músculo soleo da perna esquerda no pré-operatório

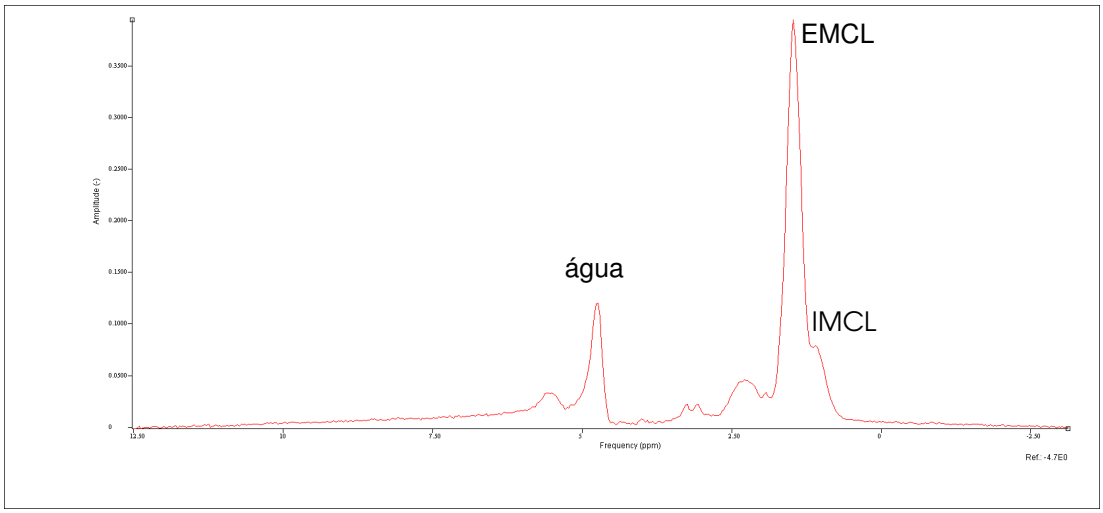


1= lípides intramiocelulares no músculo sóleo

3= lípides extramiocelulares no músculo sóleo

9= pico da água no músculo sóleo

Figura 8- Gráfico da espectroscopia do músculo soleo no pós-operatório

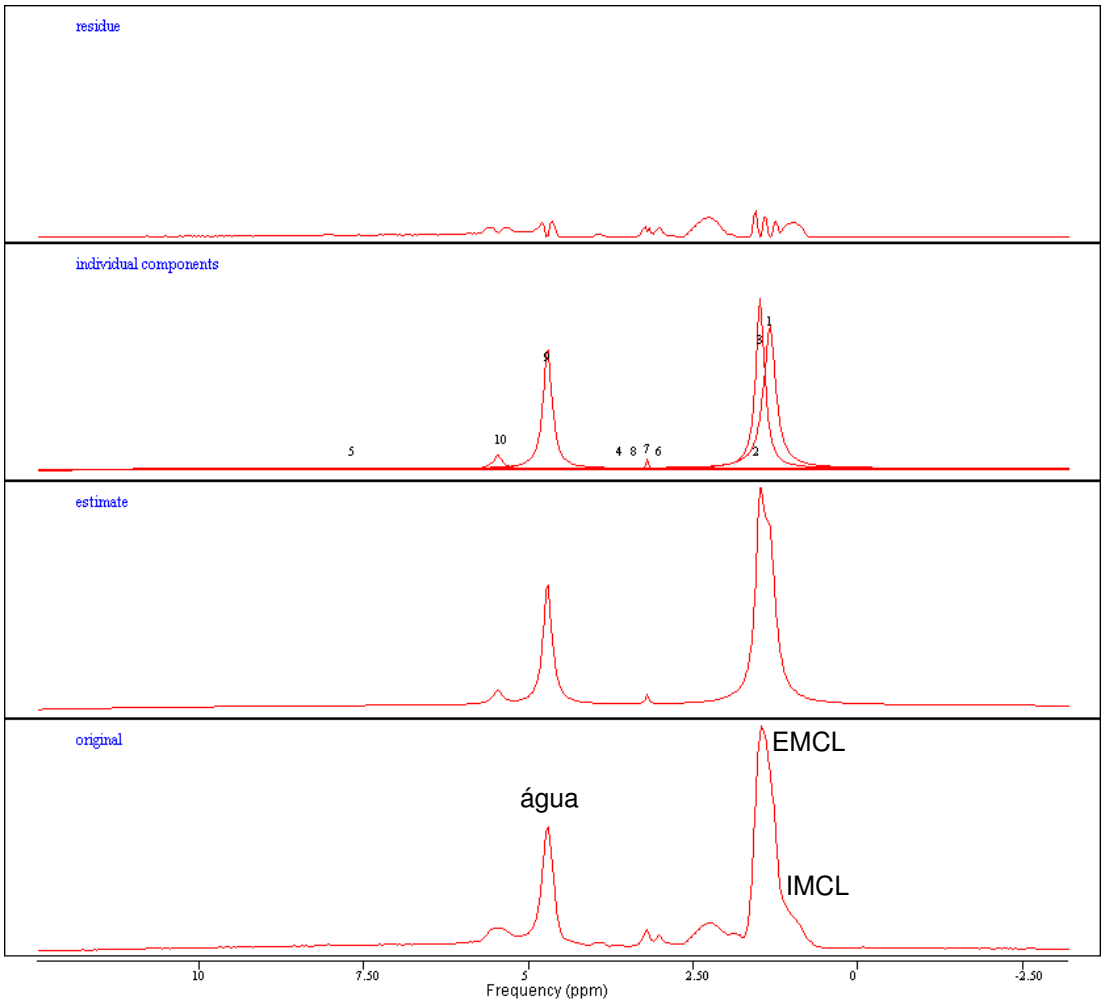


IMCL= lípides intramiocelular músculo sóleo

EMCL= lípides extramiocelular músculo sóleo

Água = água no músculo sóleo

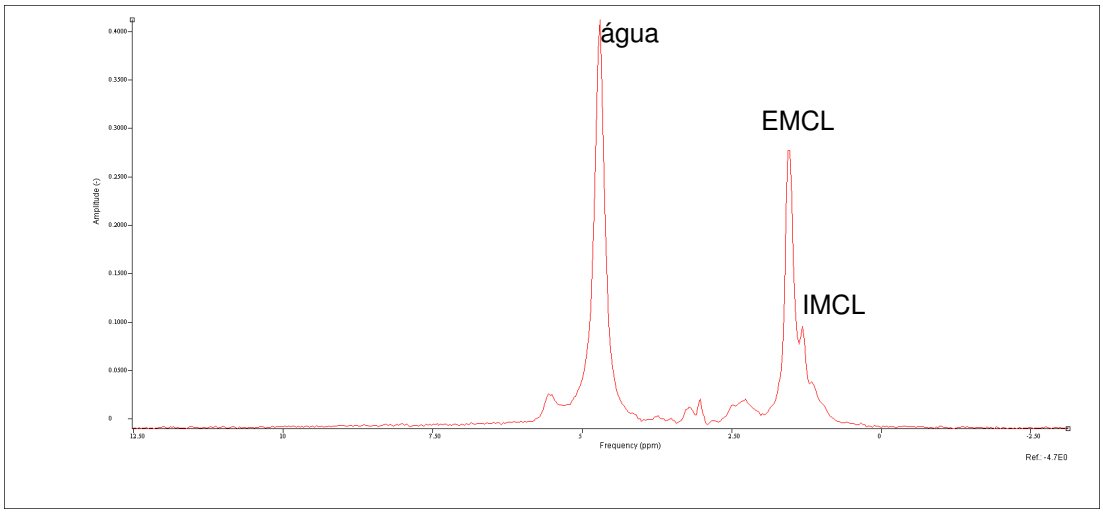
Figura 9- Resultado da espectroscopia do músculo sóleo no pós-operatório



1= IMCL = lípides intramiocelulares no músculo sóleo

3= EMCL= lípides extramiocelulares no músculo sóleo

Figura 10- Gráfico da espectroscopia do músculo tibial anterior no pré-operatório

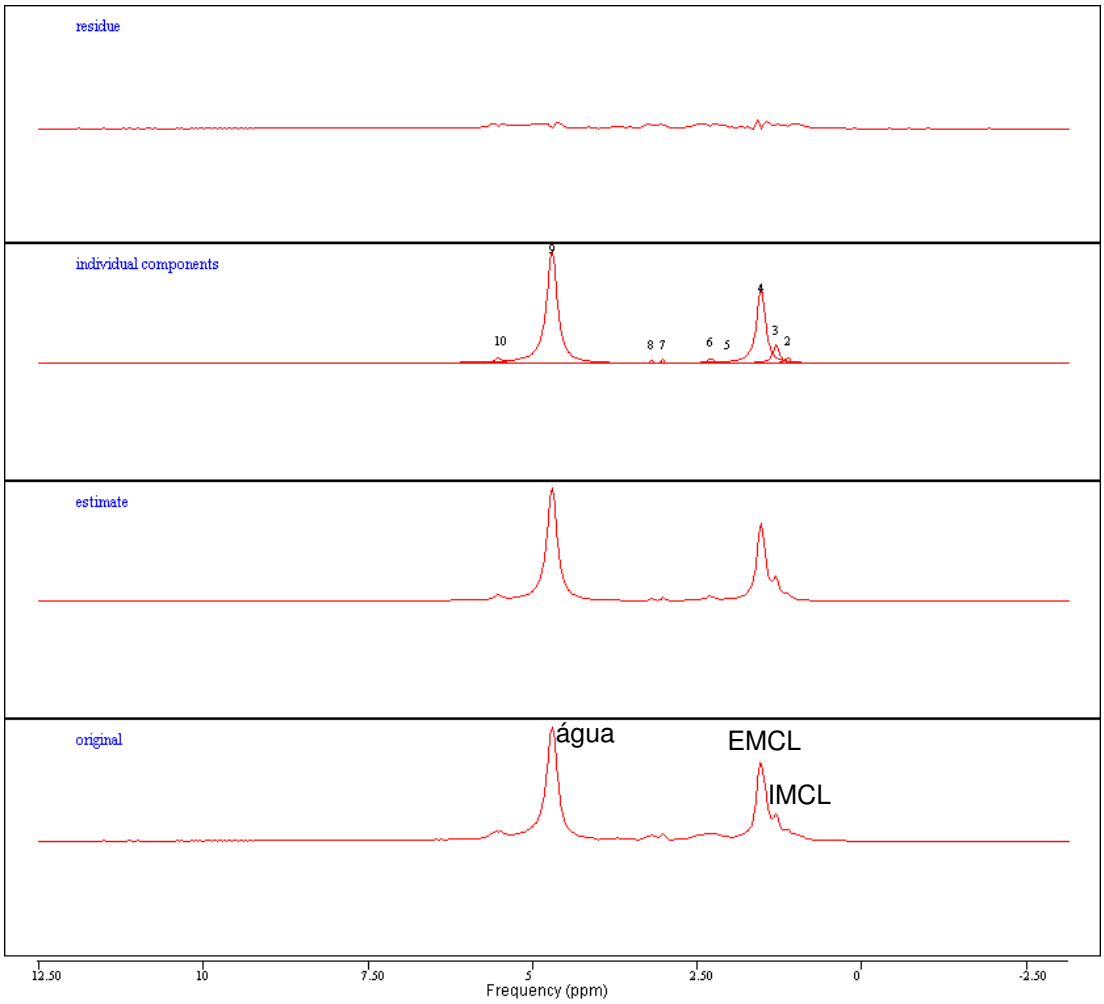


IMCL= lípides intramiocelulares no músculo tibial anterior da perna esquerda

EMCL= lípides extramiocelulares no músculo tibial anterior da perna esquerda

Água= pico da água no músculo tibial anterior

Figura 11- Resultado da espectroscopia do músculo tibial anterior no pré-operatório

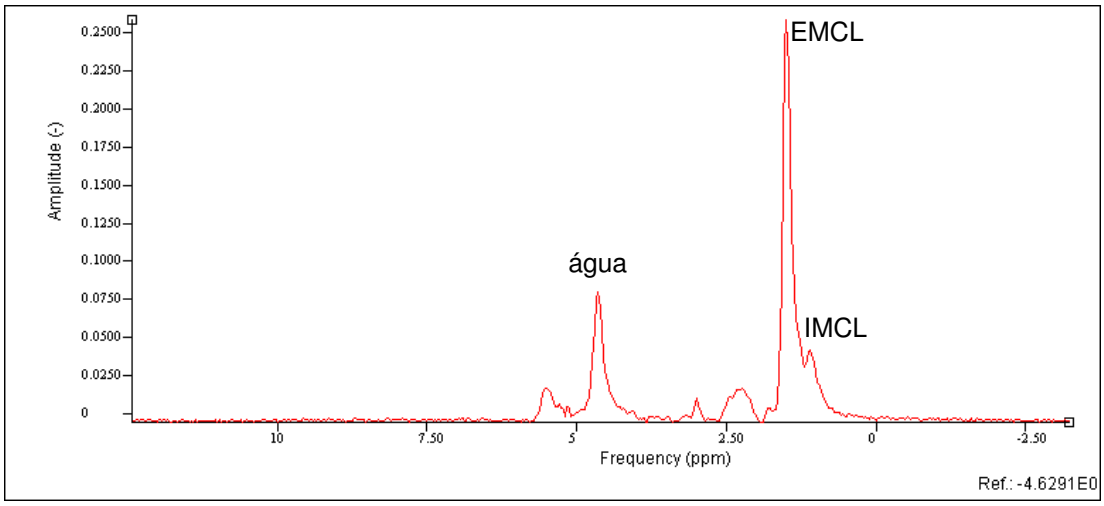


3= IMCL= lípides intramiocelulares no músculo tibial anterior da perna esquerda

4= EMCL= lípides extramiocelulares no músculo tibial anterior da perna esquerda

9= Água= pico da água intramuscular

Figura 12- Resultado da espectroscopia do músculo tibial anterior no pós-operatório

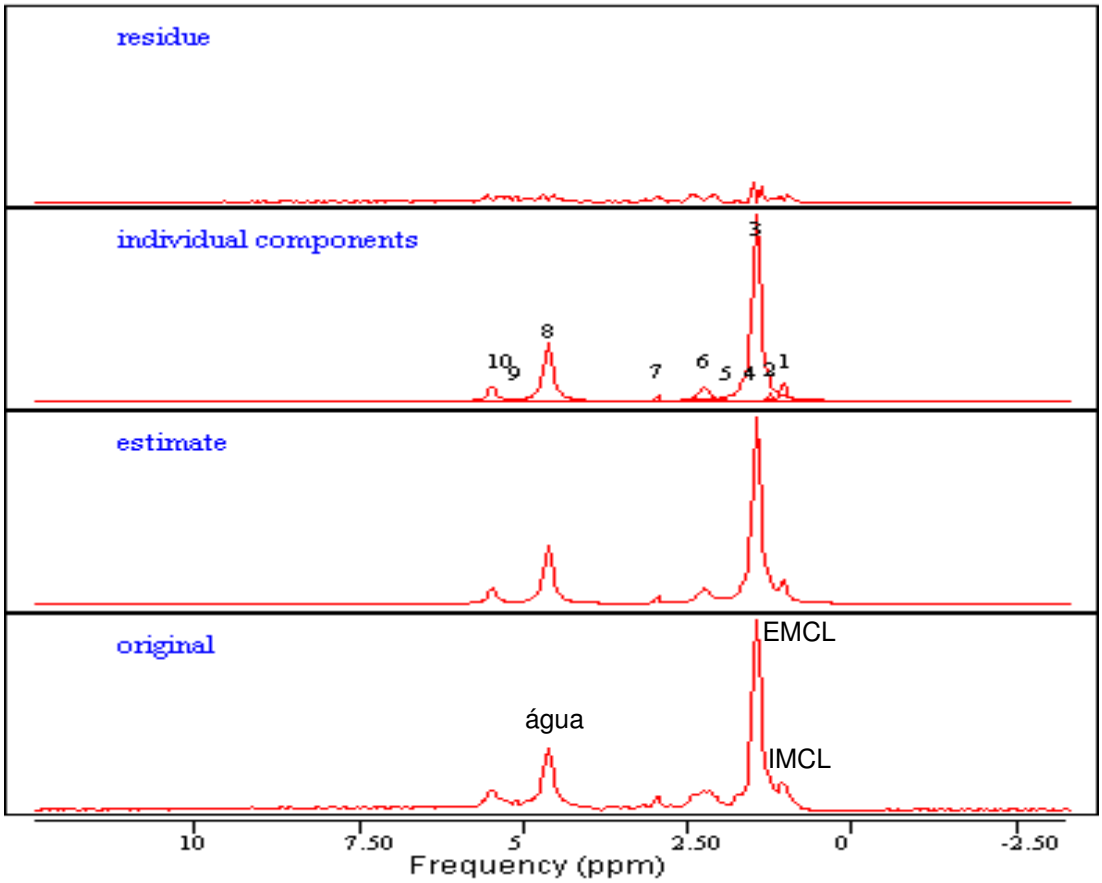


IMCL= lípides intramiocelulares no músculo tibial anterior

EMCL= lípides extramiocelulares no músculo tibial anterior

Água= água no músculo tibial anterior

Figura 13- Resultado da espectroscopia do músculo tibial anterior no pós-operatório



2= IMCL= lípides intramiocelulares

3= EMCL= lípides extramiocelulares

8= Água

Figura 14- Gráfico da média e desvio-padrão da espectroscopia hepática segundo os momentos de avaliação (pré e pós-operatório)

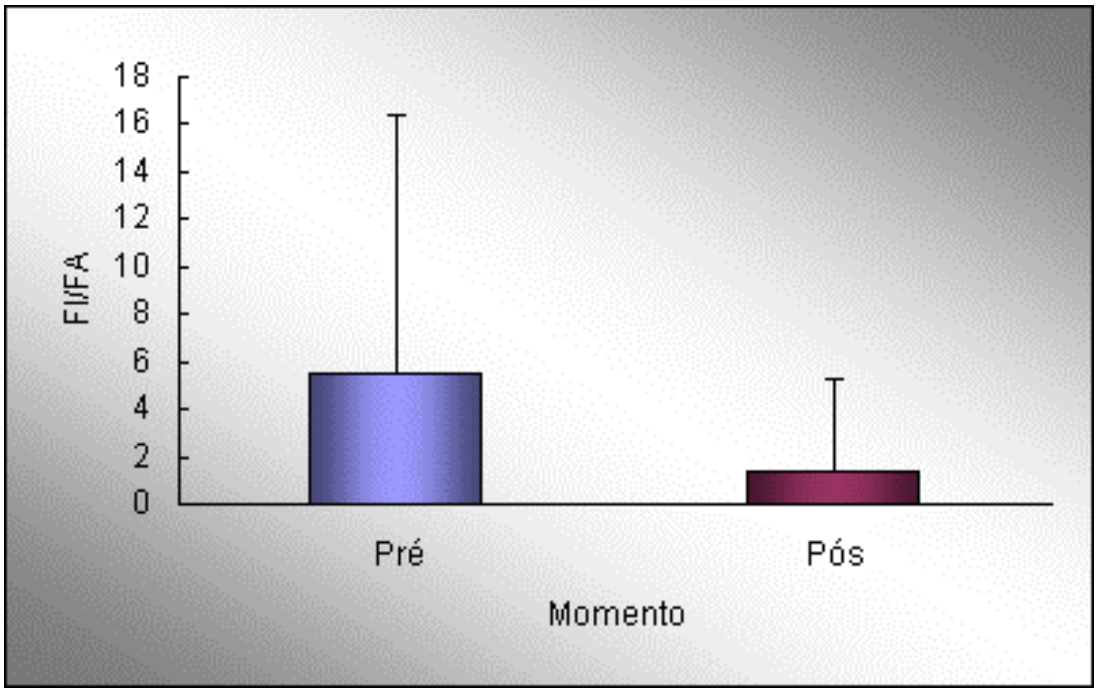


Figura 15 – Grafico da média e erro-padrão da espectroscopia hepática segundo os momentos de avaliação (pré e pós-operatório)

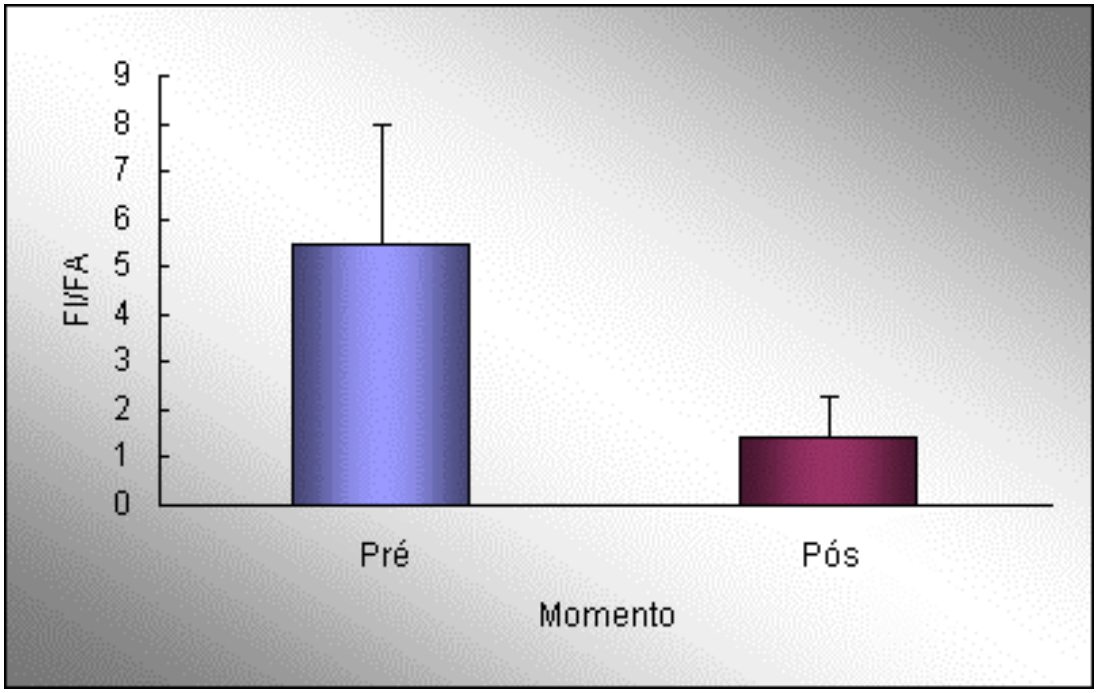


Figura 16- Gráfico da média e desvio- padrão dos valores de triglicerídeos no pré e pós-operatório

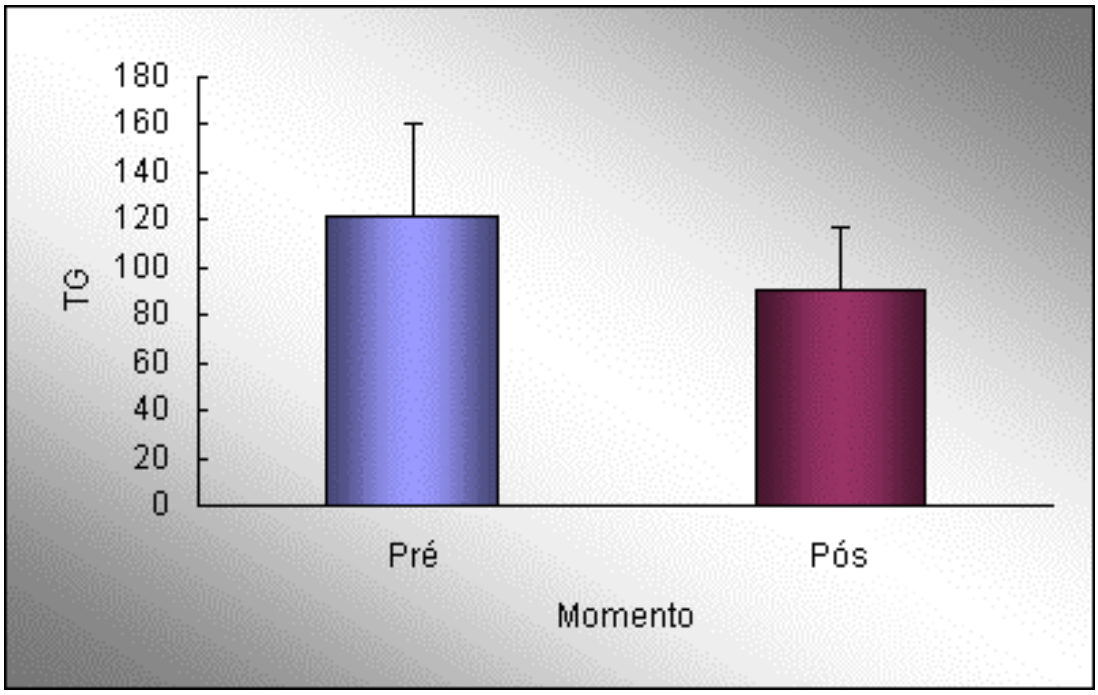


Figura 17- Gráfico da média e desvio-padrão dos valores de VLDL no pré e pós-operatório

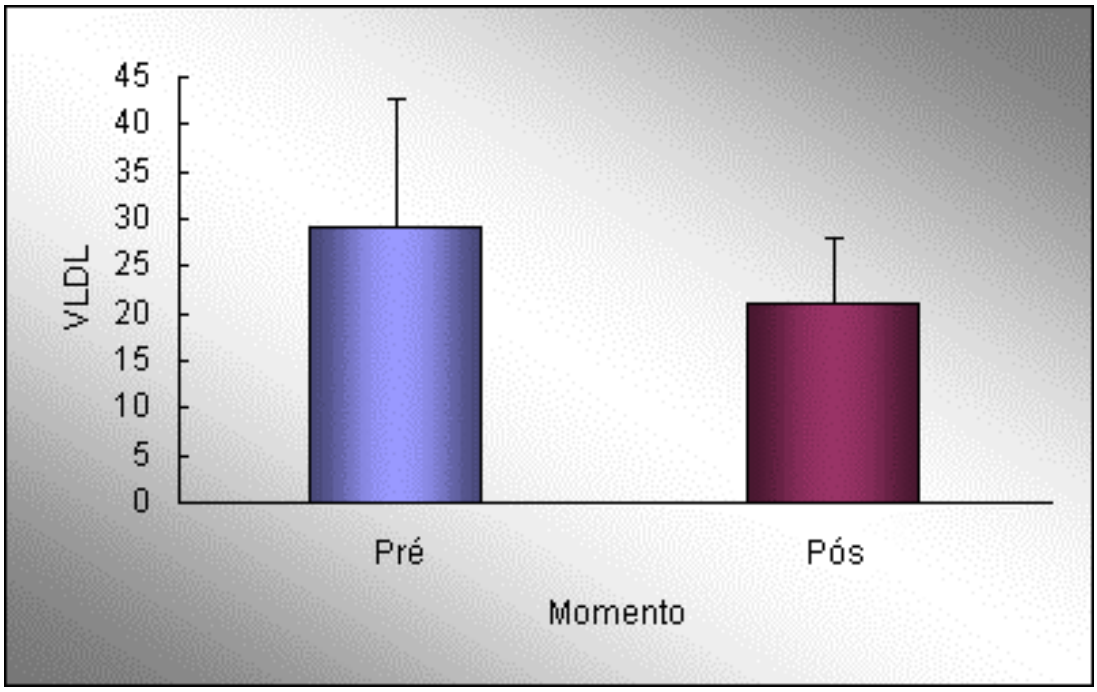


Figura 18- Gráfico da média e desvio-padrão dos valores de LDL no pré e pós-operatório

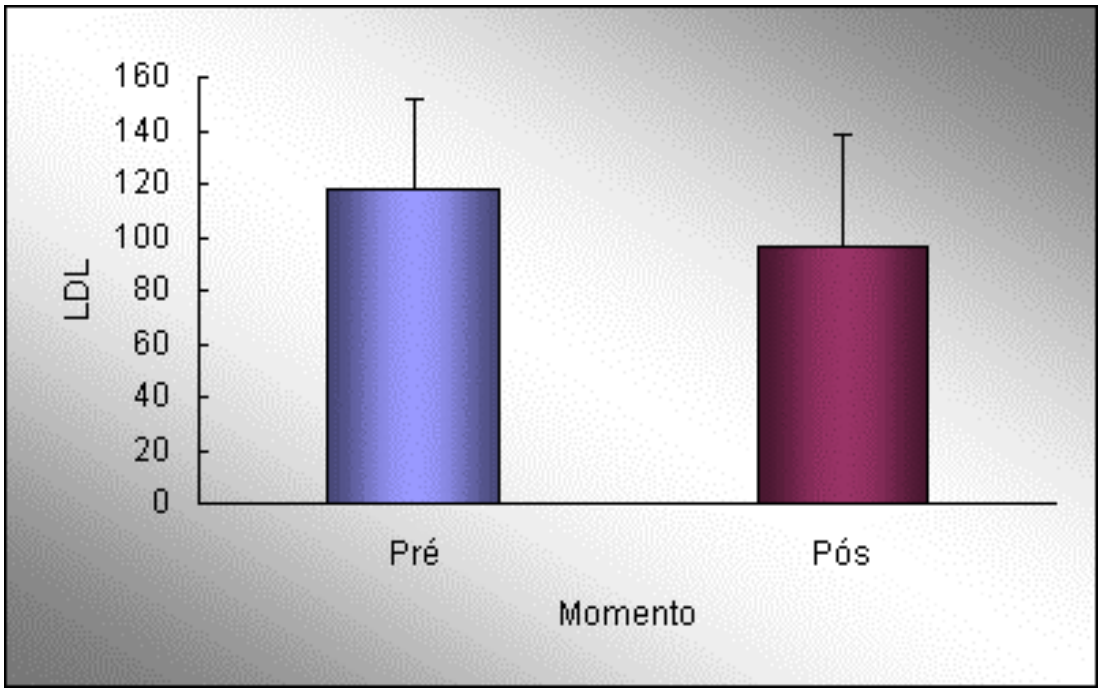


Figura 19- Gráfico da média e desvio-padrão dos valores de IMC no pré e pós-operatório

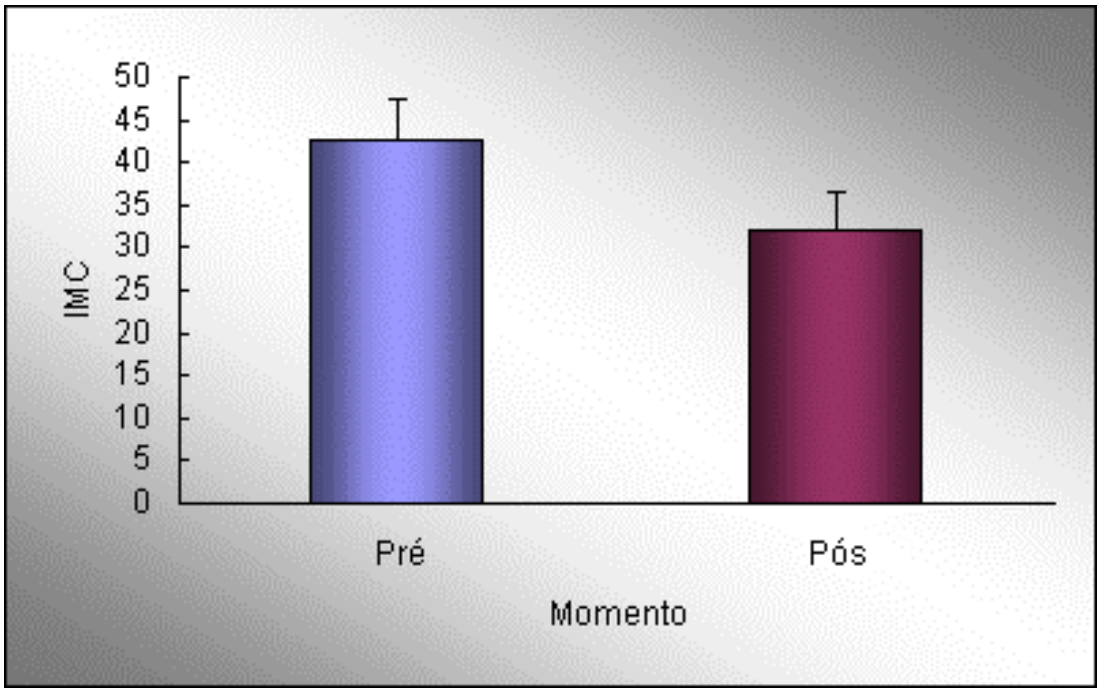


Figura 20- Gráfico da média e desvio-padrão do peso (Kg) no pré e pós-operatório

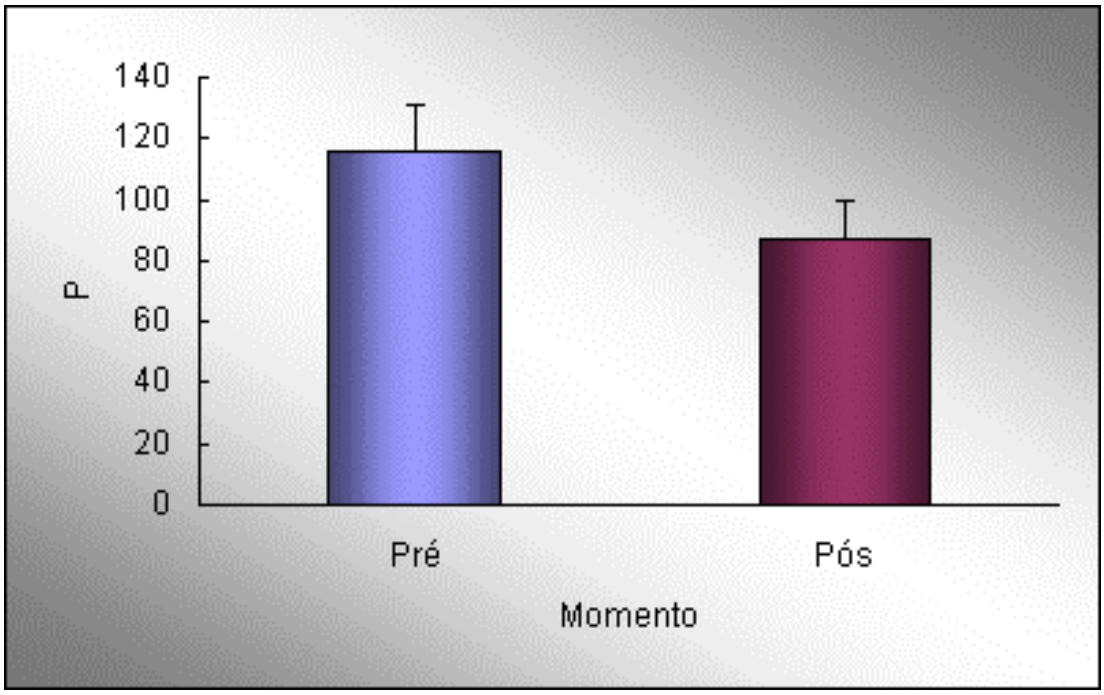


Figura 21- Gráfico da média e desvio-padrão dos diâmetros da panturrilha (cm) no pré e pós-operatório

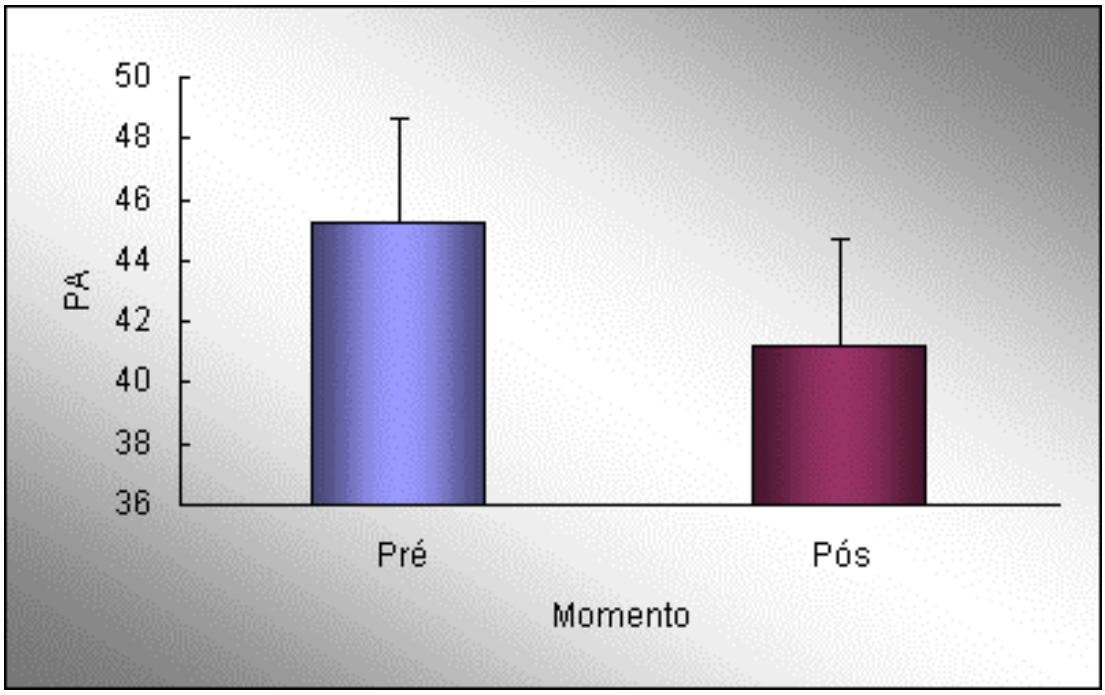


Figura 22- Gráfico da média e desvio-padrão dos diâmetros da circunferência do quadril (cm) no pré e pós-operatório

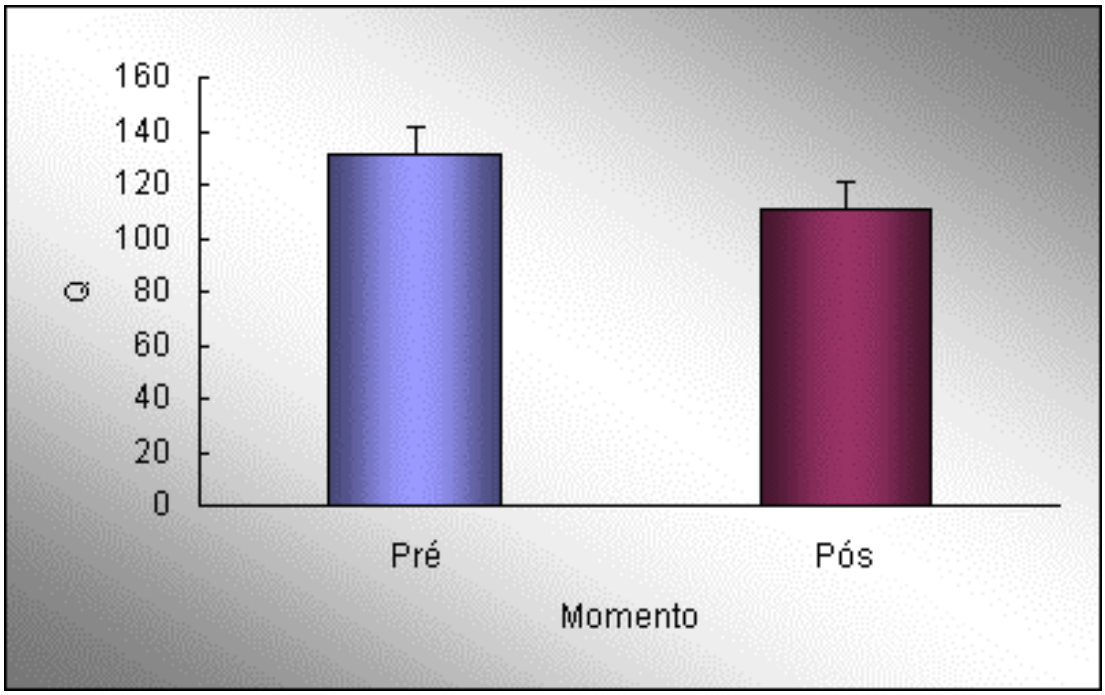


Figura 23- Gráfico da média e desvio-padrão dos diâmetros da circunferência abdominal (cm) no pré e pós-operatório

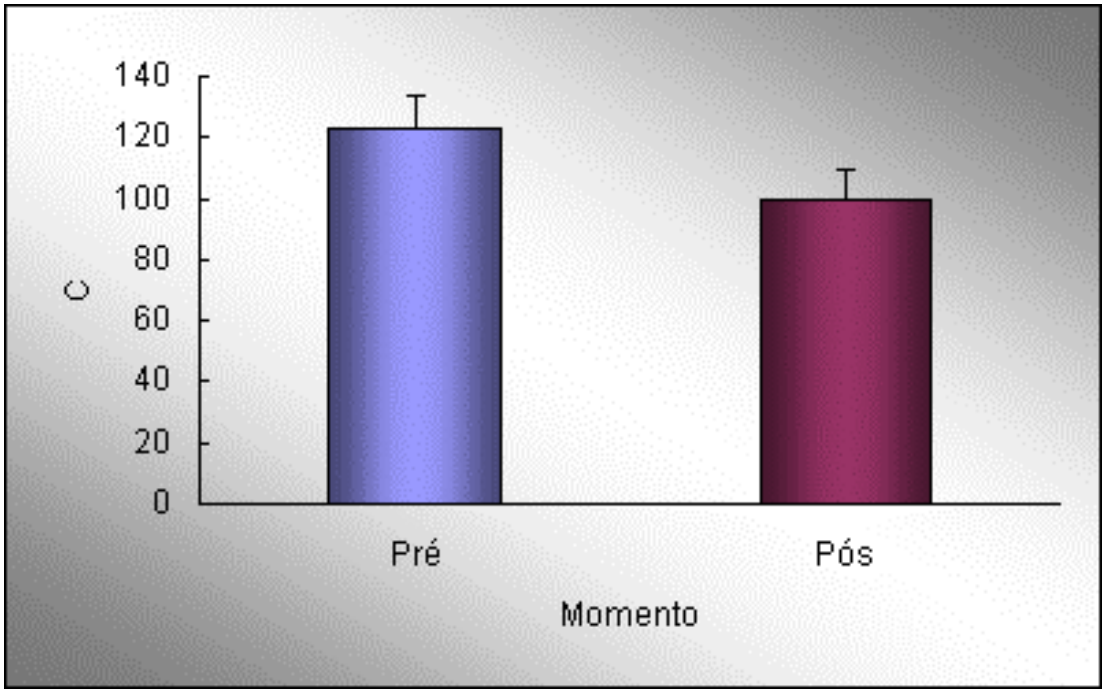


Figura 24- Gráfico da média e desvio-padrão dos valores de TGP no pré e pós-operatório

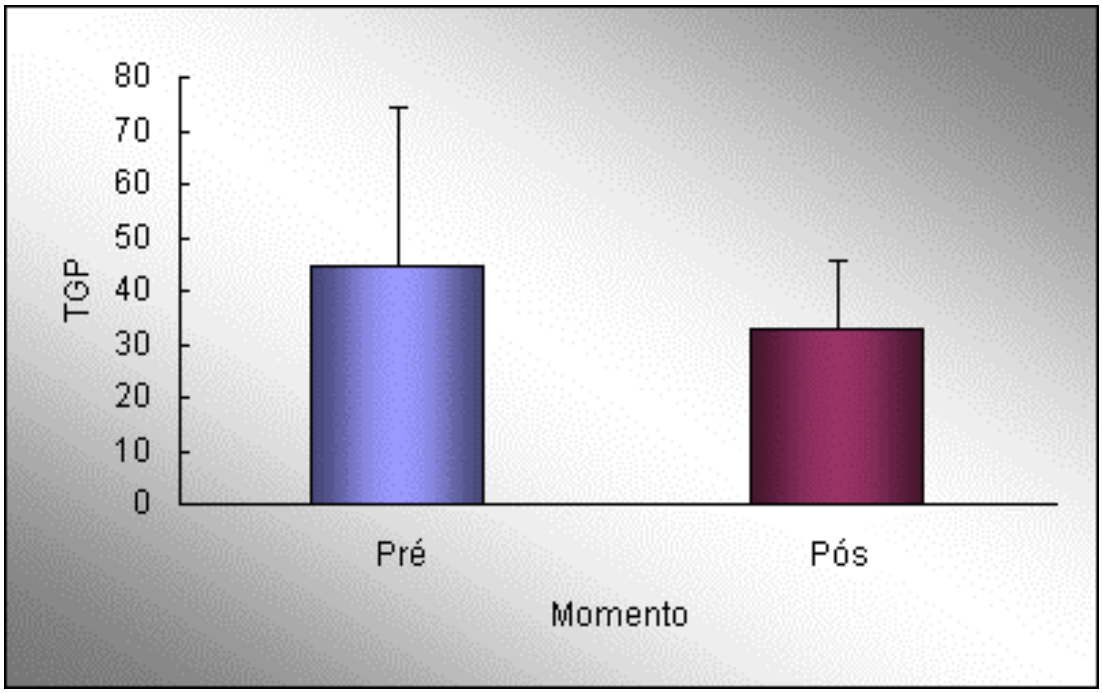


Figura 25- Gráfico da média e desvio-padrão dos valores de TGO no pré e pós-operatório

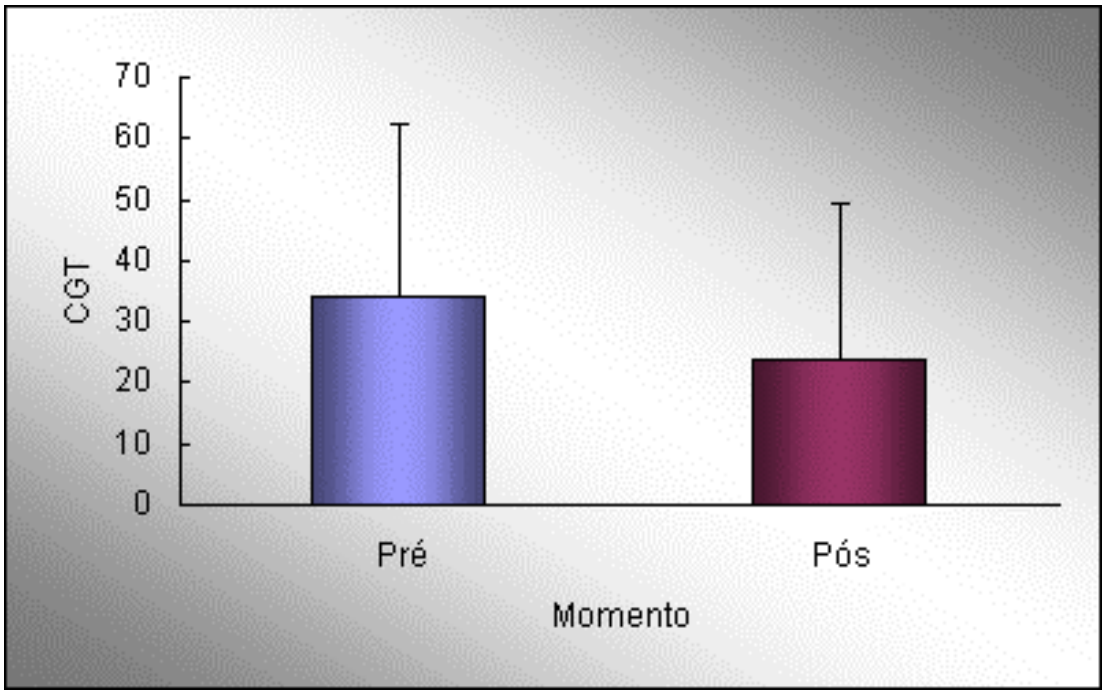


Figura 26- Lâmina demonstrando o lóbulo hepático clássico e o ácino de Rapapport com partículas de gordura, processo inflamatório e fibrose perisinusoidal.

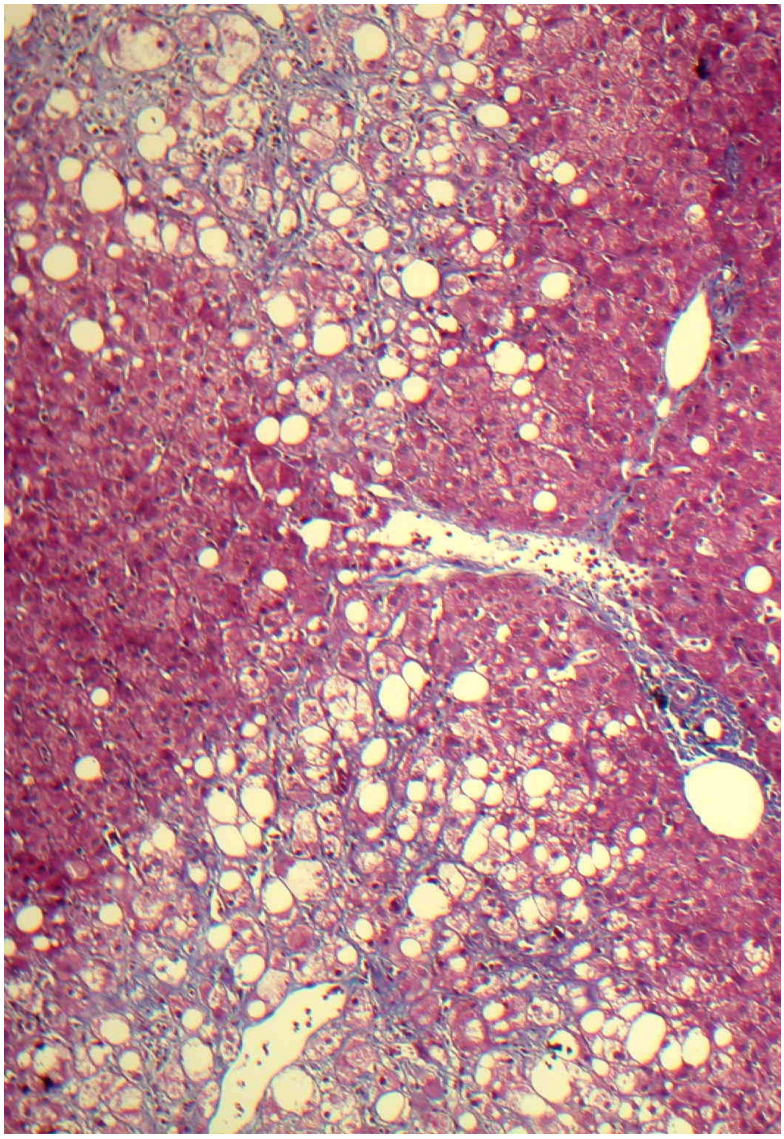


Figura 27- Lâmina demonstrando esteatose microgoticular com corpúsculos de Mallory

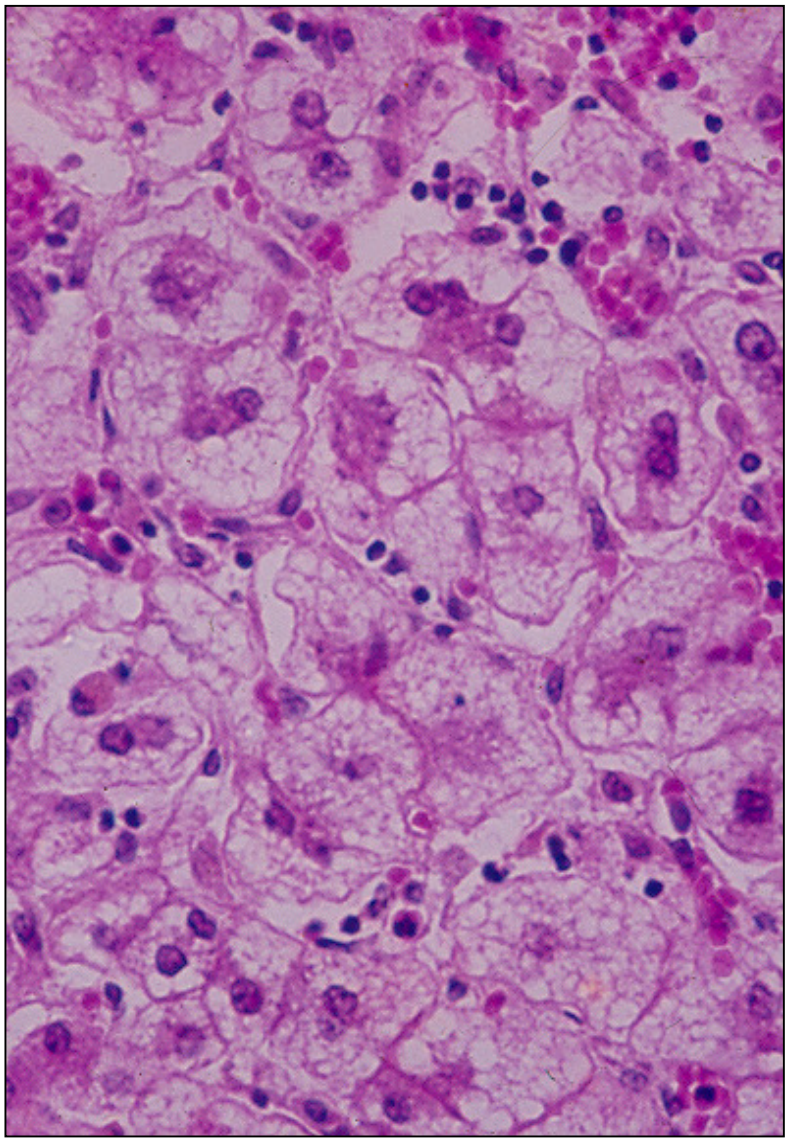
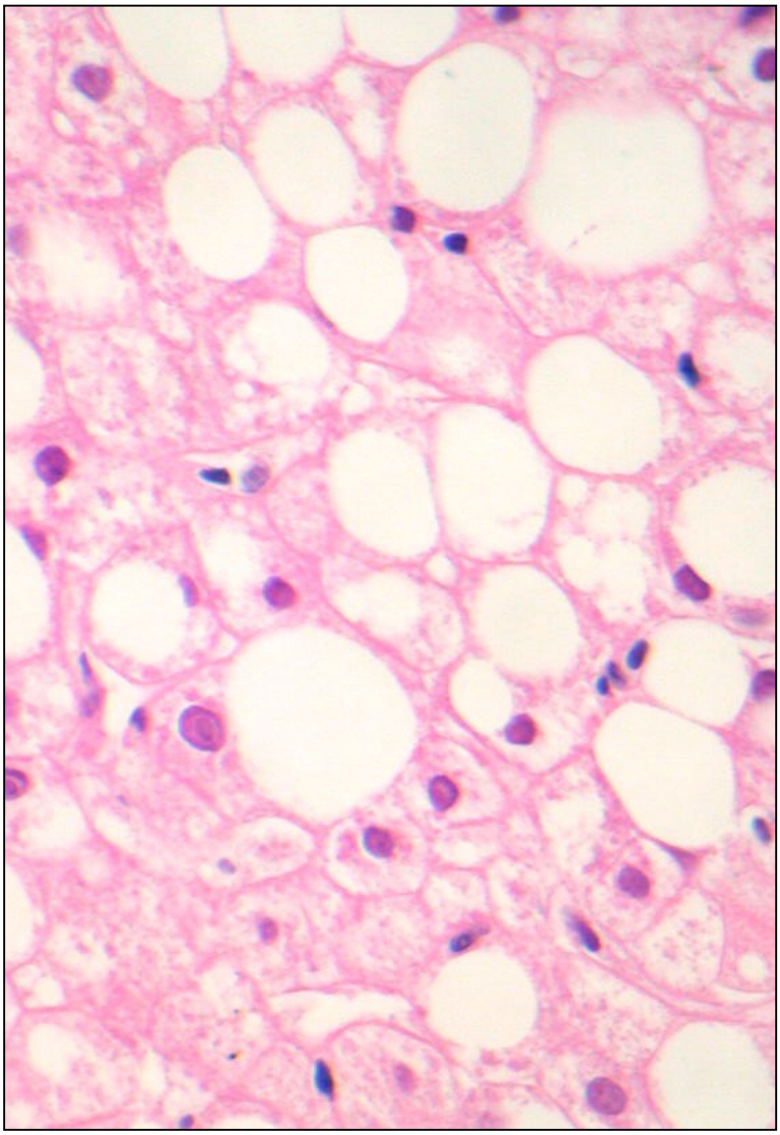


Figura 28- Lâmina demonstrando esteatose hepática macrogoticular



9 REFERÊNCIAS

1. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. Diabetic Medicine. 2005;22:1129-1133.

2. Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. Hepatology. 1998;39(4):842-845.

3. Aguilar FP, Benlloch S, Berenguer M, Beltran B, Berenguer J: Non-alcoholic steatohepatitis-physiopathological, clinical and therapeutic implications. Rev Esp de Enfermedades Digestivas. 2004;96(9):628-648.

4. Angulo P. Nonalcoholic faty liver disease. N Engl J Med. 2002;346(16):1221-1231.

5. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD: Independent predictors of liver fibrosis in patients with steatohepatitis. Hepatology. 1999;30(6):1356-1362.

6. Anania FA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Adv Stud Med. 2004;4(1):23-30.

7. Ayres RMO, Saad WA, Rodrigues JG: Obesidade Morbida:avaliação ultra-sonografica e de parâmetros bioquímicos do fígado. ABCD Arq Brás Cir Dig. 2003;16(2):73-75.

8. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA:Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology. 1994;107(4):1103-1109.

9. Boesch C, Kreis R. Observation of intramyocellular lipidis by 1H-magnetic resonance spectroscopy. Ann N Y Acad Sci. 2000;904:25-31.

10. Bray GA. Complications of obesity. Ann Intern Med. 1985;103:1052-62.

11. Brunt EM. Nonalcoholic Steatohepatitis. Seminars in Liver Disease. 2004;24(1).

12. Chan JM, Stampfer MJ, Ribb EM et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in man. Diabetes Care. 1994;17:961-9.

13. Chitturi S, Farrell G, Frost L, et al.: Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxic. Hepatology. 2002; 36(2):403-409.

14. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM: The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. Am J Gastroenterol. 2003;98(5):960-967.

15. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkel M: Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. Am J Gastroenterol. 1999;94(10):3010-3014.

16. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG: Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. Gastroenterology.1988;95(4):1056-1062.

17. Ernst F. Princípios básicos de imagem; 2000.p.124-8.

18. Forouhi NG, Jenkinson G, Thomas EL, Mullick S, Mierisova S, Bhonsle U, McKeigue PM, Bell JD. Relation of triglyceride stores in skeletal muscle cells to central obesity and insulin sensivity in European and South Asian men. Diabetologia. 1999;42:932-35.

19. Garrido Jr. AB, Ferraz EM, Barroso FL, Marchesini JB, Szego T. Cirurgia da obesidade.Editora Atheneu;2002.

20. George DK, Goldwunm S, MacDonald GA, et al.: Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. Gastroenterology.1998;114(2): 311-8.

21. Hwang JH, Pan JW, Heydari S, et al.: Regional differences in intramyocellular lipids in humans observed by in vivo H-MR spectroscopic imaging. J Appl Physiol. 2001;90:1267-74.

22. Jorge SG. Doenca hepatica gordurosa nao alcoolica (DHGNA). Rev. Soc. Bras.de hepatologia. Abril; 2007.

23. Joseph A.E.A, Saverymuttu S.H, Al-Sam S., Cook M.G., Maxwell J.D.: Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. Clin.Radiol. 1991;43:26-31.

24. Kawamori Y., Matsui O., Takahashi S., Kadoya M., Takashima T., Miyayama S: Focal hepatic fatty infiltration in the posterior edge of the medial segment associated with aberrant gastric venous drainage – CT, US, and MR findings. J. Comput. Assist. Tomogr. 1996;20:356-9.

25. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB: The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. J Clin Invest. 1995;95(5):2111-19.

26. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution. Relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diab Metab Rev. 1989;15:83-109.

27. Kissebah AH e Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. Physiolog Rev. 1994;74:761-811.

28. Leclercq IA, Farrell GC, Field J, Bell DR, Gonzales FJ, Robertson GR: CYP2E1 and CYPA as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Invest. 2000;105(8):1067-1075.

29. Lee RG: Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. Hum Pathol. 1989;20(6):594-598.

30. Longo R, Pollesello P, Ricci C, et al.: Próton MR spectroscopy in quatitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. J Magn Reson Imaging. 1995;5(3):281-5.

31. Luc JC, Koopman R, Ralph M et al. Intramyocellular lipid content in type 2 diabetes patients compared with overweight sedentary men and highly trained endurance athletes. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;287: E558-65.

32. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steato-hepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Prc. 1980;55(7):434-8.

33. Luyckx FH, Desaive C, Thiry A, 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.

34. Machann J, Haring H, Schick F, Stumvoll M: Intramyocellular lipids and insulin resistance. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2004;6(4):239-248.

35. Nicolas F, Salvador O, Humberto M, Pedro JM. Physical Basis of Magnetic Resonance Spectroscopy and its Application to Central Nervous System Diseases. American Journal of Appied Sciences. 2006;3(5): 1836-45.

36. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Gto M: Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. Jpn J Med. 1988;27(2):142-9.

37. Ostberg JE, Thomas EL, Gavin H, Attar MJH, Jimmy DB, Conway G: Excess Visceral and Hepatic Adipose Tissue in Turner Syndrome Determined by Magnetic Resonance Imaging- Estrogen Deficiency

Associated with Hepatic Adipose Content. The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism. 2004;90(5):2631-35.

38. Pareja JC, Pilla VF, Callejas F, Depieri LA, Geloneze B, Chaim EA. Avaliação endoscópica do reservatório gástrico no pós-operatório da cirurgia de Capella, experiência em 189 doentes. Boletim de Cirurgia de Obesidade. 2001;2:9.

39. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A: Mitochondria in steatohepatitis. Semin Liver Dis. 2001;21(1):57-69.

40. Pfirrmann CW, Schmid MR, Zanetti M, et al.: Assessment of Fat Content in Supraspinatus Muscle with Proton MR Spectroscopy in Asymptomatic Volunteers and Patients with Supraspinatus Tendon Lesions. Radiology. 2004;232:709-15.

41. 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.

42. Qayyum A, Goh JS, Kakar S, Yeh BM, Merriman RB, Coakley FV. Accuracy of Liver Fat Quantification at MR Imaging: Comparison of Out-of-Phase Gradient-Echo And Fat-saturated Fast Spin-Echo Techniques-Initial Experience. Radiology. 2005;237:507-11.

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

44. Rosner B. Fundamentals of Biostatistics- Boston, PWS Publishers. Second edition;1986, p.584.

45. Russo MW, Jacobson IM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hospital Physician. Novembro; 2002.

46. Russo MW, Jacobson IM: Nonalcoholic fatty liver disease. Hosp Phy. 2002;67:36-44.

47. Sanyal AJ: AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002;123(5):1705-25.

48. Schick F, Eismann B, Jung WI, Bongers H, Bunse M, Lutz O. Comparison of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat tissue in vivo: two lipid compartments in muscle tissue. Magn Reson Med. 1993;29: 158-67.

49. Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, Dobbins RL, Garg A, Burns DK, McGarry JD, Stein DT. Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo. Am J Physiol. 1999;276: E977-E989.

50. Sczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnet Resonance Spectroscopy to Measure Hepatic Triglyceride Content: Prevalence of Hepatic Steatosis in the General Population. Articles in Press. Am J Physiol Endocrinol Metab. August 31;2004.

51. Sharad M, Suresh M. Próton MR Spectroscopy: Clinical Applications. Imaging Economics. Agosto; 2002.

52. Silverman JF, OBrien KF, Long S, et al.: Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. Am J Gastroenterol. 1990;85(10):1349-55.

53. Suriawinata A, Fiel MI: Liver Pathology in Obesity. Seminars in Liver Disease.2004;24(4).

54. Sass D, Chang P, Chopra K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Review. Digestive Disease and Sciences.1997;50(1).

55. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S: Nonalcoholic steatohepatits. Ann Intern Med.1997;126(2):137-145.

56. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP: The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Hepatology. 1995;22(6):1714-19.

57. Tomiaga K, Kurata JH, Chen YK, et al.: Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. Dig Dis Sci. 1995;40(9):2002-09.

58. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, et al.: Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and roton magnetic resonance spectroscopy study. Gut. 2005;54:122-7.

59. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, et al: Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2000;95(12):3584-89.

60. Villares SMF. Obesidade e genetica In “ Obesidade”. Editora Lemos;1998: 67-80.

61. Virkamaki A, Korsheninikova E, Lindroos A S, et al.: Intramyocellular Lipid Is Associated With Resistance to INn Vivo Insulin Actions on Glucose Uptake, Antilipolysis, and Early Insulin Signaling Pathways in Human Skeletal Muscle. Diabetes. 2001;50:2337-43.

62. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM: Obesity increases sensivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. Proc Natl Acad Sci USA. 1997;94(6):2557-62.

63. Wanless IR, Lentz JS.: Fatty liver hepatitis(steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology. 1990;12(5):1106-10.

64. Wei S, ZiMian W, Mark P, et al. Adipose Tissue Quantification by Imaging Methods: A Proposed Classification. Obesity Research. 1999;11(1).

65. Yonossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, et al.: Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 1999;30(4):847-50.