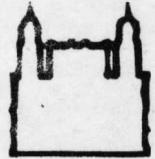




UFBA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**



FIOCRUZ

Curso de Pós-Graduação em Patologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**O FÍGADO NA OBESIDADE
ESTUDO HISTOLÓGICO DE 100 BIÓPSIAS DE
PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA**

MARIANA CARVALHO GOUVEIA

**Salvador - Bahia - Brasil
2006**



003374

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

Curso de Pós-Graduação em Patologia

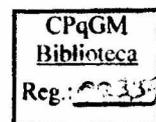
**O FÍGADO NA OBESIDADE
ESTUDO HISTOLÓGICO DE 100 BIÓPSIAS DE
PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA.**

MARIANA CARVALHO GOUVEIA

Orientador: Prof. Dr. Luiz A. R. de Freitas
Co-orientadora: Profa. Dra. Tânia Maria Correia Silva

Dissertação apresentada para
obtenção do grau de mestre
em Patologia Humana

Salvador – Bahia
2006



Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

G719e Gouveia, Mariana Carvalho
O fígado na obesidade. Estudo histológico de 100 biópsias de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica [manuscrito] / Mariana Carvalho Gouveia. – Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2006.
82 f. : il. ; 30 cm.

Datilografado (fotocópia).

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, 2006.
Orientador: Dr. Antonio Luis Rodrigues de Freitas, Laboratório de Patologia e Biointervenção.

1. Hepatite. 2. Esteatose hepática. 3. Obesidade. 4. Cirurgia bariátrica. 5. Resistência a insulina. I.Título.

CDU 616.36-002:617

O FÍGADO NA OBESIDADE: ESTUDO HISTOLÓGICO DE 100 BIÓPSIAS DE PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA

MARIANA CARVALHO GOUVEIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

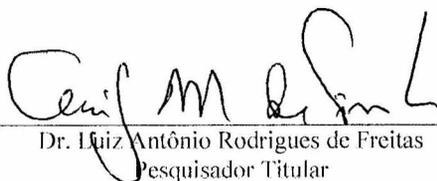
COMISSÃO EXAMINADORA



Dr. Evandro Sobroza de Mello
Professor Titular
USP



Dra. Iguaracyra Barreto de O. Araújo
Professora Adjunta
UFBA



Dr. Luiz Antônio Rodrigues de Freitas
Pesquisador Titular
CPqGM-FIOCRUZ

“Nada é mais poderoso do que uma idéia que chegou no tempo certo”.

Victor Hugo

**Aos meus pais, Clóvis e Maria Andreza, que sempre priorizaram a
educação de suas filhas.**

À minha filha Gabriela, fonte constante de inspiração.

À Ísis Pristed da Silva, iluminadora de caminhos.

**E à Dr. Annibal Muniz Silvany Filho (*in memoriam*), meu primeiro mestre
de Anatomia Patológica.**

AGRADECIMENTOS

Dr. Luiz Antônio Rodrigues de Freitas, orientador-instigante, meu agradecimento pela orientação e pelas inúmeras portas abertas.

Dra. Tânia Maria Correia da Silva sempre presente de forma acolhedora, nutridora e salvadora em muitos momentos. Foi mais do que uma co-orientadora.

Dr. Edson Duarte Moreira Jr. e ao estatístico Raimundo Neves pelo indispensável e prestativo socorro.

Dr. Washington Luís Conrado dos Santos pela disponibilidade e atenção em muitas etapas.

Dr. Eduardo Ramos e equipe da Histopatologia do CPqGM pela assistência ao longo de toda esta trajetória.

Dra. Célia Maria Jesuíno Bittencourt, companheira nesta jornada do Mestrado, que muitas vezes ouviu e aconselhou, “co-co-orientadora”.

Aos colegas do Mestrado em Patologia, em especial Torriceli Thé, Andréa Pereira, Natanael Pinheiro e os doutorandos Fúlvio Miguel, Gilberto Bonfim, Taís Fontoura, Tânia Silva, Juliana Perrone, Rina Costa, Cleuza Rodrigues e Marcus Welby.

Dra. Patrícia Veras sempre solícita e gentil.

Colegas e funcionários do LPBI: Valderes Lemos de Souza, Luciano Santos, Roseane Barreto, Viviane Teles e Maria José dos Santos.

Dra. Helma Cotrim e aos acadêmicos de Medicina, participantes do Projeto NASH, Alessandro Almeida e Adiméia Souza.

Dr. Erivaldo Alves e sua equipe multidisciplinar .

Profª Marilda Gonçalves pela sua humanidade.

Dr. Zilton Andrade, que muitas vezes importunei com minhas dúvidas e angústias.

Dr. Sérgio Arruda pela disponibilidade e sugestões.

Dr. Mittermayer Reis, pela oportunidade de expressar as minhas crenças.

Dr. Raymundo Paraná por acreditar e incentivar.

Dr. Luiz Guilherme Lyra pela gentileza e incentivo.

Dr. Luciano Espinheira Fonseca pelo seu acolhimento e incentivos.

Todos os pacientes que participaram e participam deste projeto, minha gratidão e respeito. As suas experiências de vida com a doença serviram de base para minha aprendizagem.

Rosália Meire Oliveira da Silva, Iumara Evangelista, Lana Santana, Rosângela Paizão e Taise Caires secretárias da pós-graduação, pelo atendimento carinhoso e eficiente ao longo do curso.

As Bibliotecárias do CPqGM, Ana Fiscina Sampaio e Adelvani de Araújo, as funcionárias Evany de Araújo, Rosângela Pereira e Renata Ramos, pela competência e simpatia.

Hugo Vasconcelos pela ajuda na informática.

Luciana Silva, assessora de imprensa do CPqGM, pela atenção e dicas.

Minha irmã Helena Maria Gouveia, pela sua generosidade e socorros na lida com o computador.

Minhas amigas e colegas de profissão Daysi Jones e Greice Menezes que muito me ajudaram na travessia desta jornada.

Minha comadre Rita Ortiz e as amigas Vânia Aguiar, Neuza Rubim, Fátima Queiroz, Vera Lúcia Cavalcanti, Ana Lúcia Oliveira, Miriam Nunes, Helena Guerra, Rosella Santos, Etiene Oliveira e Conceição Queiroz, por me darem suporte em muitos momentos difíceis e partilharem comigo sabedoria e inspiração.

As colegas do Cican e da CITOCOOP, pela compreensão do meu momento de vida. Agradeço a Ana Angélica Magalhães, Ana Bahiense, Délia Rabelo, Denise Sales, Evanira Dantas, Graça Caires, Helena Guerra, Isolda Neiva Nery, Jorgete Paraíso, Maria do Carmo Godinho, Maria José Barreiros, Maria Luad Guerra, Marione Viana, Miriam Nunes, Regina Calmon Teixeira, Rita Aquino, Simone Ganem, Suely Dias, Zelma Mariano. E as funcionárias da Citopatologia Ana Lúcia Costa, Naide Lima, Kátia Ribeiro, Rosilda Xavier, Dejanir Góes, Jucélia Nascimento e Suely Bispo. A todas, muito obrigado por tornarem o meu cotidiano mais alegre e solidário.

Maise Barreiros, diretora do Cican, por apoiar meu projeto profissional.

Lélia Lepikson, administradora do CPqGM e “apagadora de incêndios”.

E por fim, mas não por último, agradeço a Lílian Souza, jovem mestra, por me ensinar sobre os caminhos da Vida.

SUMÁRIO

	LISTA DE ABREVIATURAS	9
	LISTA DE FIGURAS	11
	LISTA DE GRÁFICOS	12
	LISTA DE TABELAS	13
	RESUMO	16
	ABSTRACT	17
1	INTRODUÇÃO	18
1.1	OBESIDADE	18
1.2	O TECIDO ADIPOSEO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO	20
1.2.1	<u>PROTEÍNAS SECRETADAS PELO TECIDO ADIPOSEO</u>	21
1.2.1.1	Adiponectina	21
1.2.1.2	TNF- α	22
1.2.1.4	Leptina	23
1.3	A SÍNDROME METABÓLICA.....	23
1.4	A DOENÇA ESTEATÓTICA NÃO-ALCOÓLICA DO FÍGADO (NAFLD)	25
1.4.1	<u>CONSIDERAÇÕES GERAIS</u>	25
1.4.2	<u>ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS</u>	26
1.4.3	<u>ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E ESTUDOS DE IMAGEM...</u>	27
1.4.4	<u>HISTÓRIA NATURAL</u>	29
1.4.5	<u>PATOGÊNESE</u>	30
1.4.5.1	Esteatose, Resistência à Insulina e Ácidos Graxos Livres	31
1.4.5.2	Papel do Estresse Oxidativo e da Peroxidação Lipídica	32
1.4.5.3	Papel das Citocinas	32
1.4.5.4	Estresse do Retículo Endoplasmático	33
1.4.5.5	Fibrose e Ativação das Células Estreladas Hepáticas	34
1.4.6	<u>PATOLOGIA</u>	34
1.4.6.1	Critérios Histopatológicos	35
1.4.6.1.1	<u>Esteatoses</u>	35
1.4.6.1.2	<u>Inflamação Parenquimatosa e Portal</u>	36
1.4.6.1.3	<u>Lesão Hepatoceleular</u>	37
1.4.6.1.4	<u>Fibroses</u>	37
1.4.6.1.5	<u>Corpúsculo de Mallory</u>	38
1.4.6.1.6	<u>Pseudo-Inclusão Nuclear de Glicogênio</u>	39
1.4.6.2	Classificações Histopatológicas	39
2	OBJETIVOS	40
3	JUSTIFICATIVA	41
4	MATERIAL E MÉTODOS	42
4.1	SELEÇÃO DE PACIENTES	42
4.1.1	<u>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</u>	42
4.1.2	<u>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</u>	43
4.2	MÉTODOS	43
4.2.1	<u>ESTUDO HISTOLÓGICO</u>	44
4.2.2	<u>CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS</u>	45
4.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
5	RESULTADOS	47

5.1	ACHADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS	47
5.2	ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS	55
5.2.1	<u>ALTERAÇÕES HEPATOCITÁRIAS – ESTEATOSES E BALONIZAÇÃO</u>	56
5.2.1.1	Esteatose Macrovacuolar	56
5.2.1.2	Esteatose Microvacuolar	58
5.2.1.3	Balonização	60
5.2.3	<u>INFLAMAÇÃO – ACINAR E PORTAL</u>	61
5.2.3.1	Inflamação Parenquimatosa ou Acinar	62
5.2.3.2	Inflamação Portal	64
5.2.4	<u>FIBROSES</u>	65
5.2.4.1	Fibrose Perissinusoidal	65
5.2.4.2	Fibrose Venular	67
5.2.4.3	Fibrose Septal	67
5.2.4.4	Fibrose Portal	68
5.2.5	<u>OUTROS ACHADOS HISTOLÓGICOS</u>	69
5.2.6	<u>DIAGNÓSTICOS</u>	71
5.2.7	<u>ATIVIDADES DAS ESTEATO-HEPATITES</u>	73
5.2.8	<u>ESTADIAMENTOS DAS ESTEATO-HEPATITES</u>	74
5.3	RESULTADOS ANALÍTICOS	75
5.3.1	ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS CLÍNICOS	75
5.3.2	ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS HISTOLÓGICOS....	76
5.3.3	<u>ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS</u>	81
6	DISCUSSÃO	89
7	CONCLUSÕES	98
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
9	ANEXOS	109
9.1	PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	
9.2	LISTA DE DADOS CLÍNICO-LABORTORIAIS.....	
9.3	LISTA DE ACHADOS HISTOLÓGICOS.....	

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AgHBs	Antígeno de superfície do vírus B da hepatite
ALT	Alanino aminotransferase
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus C da hepatite
AST	Aspartato aminotransferase
ATP	Adenosina trifosfato
ATPIII	<i>National Cholesterol Educational Program's Adult Treatment Panel III</i>
CK 8	Citoqueratina 8
CK 18	Citoqueratina 18
CYP2E1	Citocromo P 450 2E1
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama glutamil-transferase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBV	Vírus da hepatite B
HCC	Carcinoma hepatocelular
HCV	Vírus da hepatite C
HDL	Lipoproteína de alta densidade (<i>high density lipoprotein</i>)
HE	Hematoxilina-eosina
HOMA	<i>Homeostatic model assessment</i>
IL-6	Interleucina - 6
IMC	Índice de massa corpórea
IRS-1	Receptor substrato-1 da insulina
JNK	Cinase J N-terminal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (<i>low density lipoprotein</i>)
NAFLD	Doença esteatótica não-alcoólica do fígado (<i>nonalcoholic fatty liver disease</i>)
NAS	<i>NAFLD activity score</i>
NASH	Esteato-hepatite não-alcoólica (<i>nonalcoholic steatohepatitis</i>)
NF- κ B	Fator de transcrição nuclear kappa-B
PAI-1	Fator inibidor de plasminogênio - 1

PAS	Ácido periódico de Schiff (<i>periodic acid of Schiff</i>)
RNAm	Ácido ribonucléico mensageiro
ROS	Espécies reativas de oxigênio (<i>reactive oxygen species</i>)
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TGF- β	Fator de crescimento tumoral beta
TGO/AST	Transaminase glutâmico oxalo-acética
TGP/ALT	Transaminase glutâmico pirúvica
TNF- α	Fator- alfa de necrose tumoral (<i>tumour necrosis factor - α</i>)
TP	Tempo de protrombina
UCP-2	Proteína C não-ligada (<i>uncouple C protein 2</i>)
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
VLDL	lipoproteína de baixíssima densidade (<i>very low density lipoprotein</i>)

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1	PC 2038/04	Esteatose Macrovacuolar	58
Fig. 2	PC 411/05	Esteatose Macro e Microvacuolar	59
Fig. 3	PC 2321/04	Balonização	61
Fig. 4	PC 2115/04	Inflamação Acinar	63
Fig. 5	PC 2038/04	Inflamação Portal	64
Fig. 6	PC 2113/04	Esteato-hepatite associada à cirrose	65
Fig. 7	PC 2289/04	Fibrose perissinusoidal	66
Fig. 8	PC 2113/04	Fibrose portal	68
Fig. 9	PC 2398/04	Pseudo-inclusão nuclear de glicogênio	69
Fig.10	PC 1965/04	Corpúsculos de Mallory	70
Fig.11	PC 1982/04	Hepatite crônica	72
Fig.12	PC 2113/04	Fibrose portal, septal e perissinusoidal	75

LISTA DE GRÁFICOS

Graf.1 Freqüência de co-morbidades diagnosticadas em 100 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica 48

LISTA DE TABELAS

Tab. 1	Dados clínicos e demográficos de 100 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	47
Tab. 2	Dados laboratoriais de 100 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	49
Tab. 3	Perfil hepático de 100 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	51
Tab. 4	Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais e demográficos de 100 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica segundo sexo.	53
Tab. 5	Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais e demográficos de 100 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica segundo a distribuição por faixa etária.	55
Tab. 6	Espectro das lesões hepáticas observadas em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	56
Tab. 7	Distribuição quanto à intensidade da esteatose macrovacuolar, microvacuolar e da balonização em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	57
Tab. 8	Distribuição quanto à localização da esteatose macrovacuolar, microvacuolar e da balonização em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	57
Tab. 9	Distribuição quanto à intensidade da inflamação acinar e portal em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	62
Tab.10	Distribuição quanto aos tipos celulares do infiltrado inflamatório acinar e portal nas biópsias hepáticas de 100 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.	63
Tab.11	Distribuição quanto à intensidade das fibroses perissinusoidal e portal em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	67
Tab.12	Distribuição quanto à localização da fibrose perissinusoidal em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	67
Tab.13	Frequência de pseudo-inclusão nuclear de glicogênio, corpúsculos de Mallory, grânulos peri-biliares, mega-mitocôndrias e sobrecarga de ferro em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	70
Tab.14	Frequência de diagnósticos em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	72
Tab.15	Diagnósticos histológicos de 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica segundo a distribuição dos sexos.	73
Tab.16	Distribuição quanto à intensidade de atividade nos 77 casos de esteato-hepatites em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	73
Tab.17	Distribuição de atividade nos 77 casos de esteato-hepatites em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica, segundo a	74

	distribuição dos sexos	
Tab.18	Distribuição quanto ao estadiamento nos 77 casos de esteato-hepatites de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	74
Tab.19	Análise comparativa da esteatose macrovacuolar com achados histológicos observados em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	76
Tab.20	Análise comparativa da balonização com achados histológicos observados em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	77
Tab.21	Análise comparativa da inflamação acinar com achados histológicos observados em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	78
Tab.22	Análise comparativa da inflamação portal com achados histológicos observados em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	78
Tab.23	Análise comparativa da atividade de interface com achados histológicos observados em 74 biópsias hepáticas com inflamação portal de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	79
Tab.24	Análise comparativa da fibrose perissinusoidal com achados histológicos observados em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	79
Tab.25	Análise comparativa de fibrose portal com achados histológicos observados em 100 biópsias de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	80
Tab.26	Análise comparativa do diagnóstico esteato-hepatite com achados histológicos observados em 100 biópsias de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	80
Tab.27	Análise comparativa dos achados histológicos em relação ao sexo em 100 biópsias de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	81
Tab.28	Análise comparativa dos achados histológicos em relação à glicemia em 100 biópsias de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica..	82
Tab.29	Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais com esteatose macrovacuolar observada em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	83
Tab.30	Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais com esteatose microvacuolar observada em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	83
Tab.31	Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais com balonização observada em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	84
Tab.32	Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais com inflamação acinar observada em 100 biópsias hepáticas de pacientes.	85
Tab.33	Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais e demográficos com fibrose portal observada em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	86

Tab.34	Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais com diagnóstico de esteato-hepatite observado em 77 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.	87
Tab.35	Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais de 100 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica segundo exposição a produtos petroquímicos	88

RESUMO

O FÍGADO NA OBESIDADE: ESTUDO HISTOLÓGICO DE 100 BIÓPSIAS DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA. **MARIANA CARVALHO GOUVEIA**. Obesidade está relacionada com resistência à insulina. Esta condição associa-se a muitas alterações no fígado, resultando num espectro de lesões que varia de esteatose, vários graus de esteato-hepatite à cirrose. Este estudo objetivou caracterizar clínica e histologicamente 100 pacientes submetidos à biópsia hepática durante cirurgia bariátrica laparoscópica. Resultados mostraram que 69% dos pacientes eram mulheres, 68% estavam abaixo de 45 anos de idade, 85% eram obesos graves, 73% eram dislipidêmicos e 53%, hipertensos. Homens informaram beber mais do que mulheres. Oitenta e sete por cento e 71% dos pacientes apresentaram níveis normais de TGO e TGP, respectivamente. Idade mais avançada representou maior probabilidade de ter DM2 e HAS. Dos 100 pacientes, 77% tiveram diagnóstico de esteato-hepatite, 3% tiveram fibrose avançada (2 casos com fibrose septal e 1 caso com cirrose) e 6% não mostram fibrose. Balonização e fibrose perissinusoidal foram encontradas em 95% dos pacientes, enquanto que esteatose macrovacuolar foi vista em 77%. Em alguns casos observou-se balonização e fibrose, sem esteatose, com ou sem inflamação (22% dos casos sem esteatose e 11% sem inflamação acinar). Este trabalho concluiu que: 1) as lesões hepáticas no contexto da obesidade têm um vasto espectro de apresentação; 2) esteato-hepatite é um diagnóstico freqüente em pacientes obesos; 3) a exigüidade de casos com fibrose avançada pode ser explicada pela faixa etária mais jovem nesta amostra; 4) dislipidemia foi o aspecto clínico mais freqüente na população estudada; 5) níveis normais de transaminases não excluem doença hepática avançada; 6) balonização e fibrose perissinusoidal foram os achados histológicos mais freqüentes nesta amostra, sugerindo que estes eventos biológicos provavelmente ocorram independentes da esteatose; 7) diagnóstico de esteato-hepatite associou-se com significância estatística a obesidade grave, dislipidemia, DM2 e níveis elevados de TGP; 8) fibrose perissinusoidal associou-se com relevância estatística a inflamação portal e estadiamento. O conjunto dos dados reforça a importância da biópsia hepática na avaliação de pacientes obesos, mesmo quando as enzimas hepáticas são normais.

PALAVRAS CHAVES: 1. Hepatite. 2. Esteatose hepática. 3. Obesidade. 4. Cirurgia bariátrica. 5. Resistência a insulina.

ABSTRACT

LIVER AND OBESITY: HISTOLOGICAL ASPECTS OF 100 BIOPSIES FROM BARIATRIC PATIENTS. **MARIANA CARVALHO GOUVEIA.** Obesity is related to insulin resistance. This condition is associated with a wide spectrum of liver damage that varies from simple steatosis to steatohepatitis and cirrhosis. This study focuses on the clinical and pathological characteristics of a 100 biopsies from laparoscopic bariatric patients. Sixty-eight per cent were under 45 years old, 69% were female, 85% were morbid obese, 73% had dislipidemia and 53%, hypertension. Males informed to use more alcohol than females. Eighty-seven and 71% had normal AST and ALT levels respectively. Diabetes and hypertension were related to older age. Seventy-seven per cent of patients had steatohepatitis including 3% with severe fibrosis (two cases with septal fibrosis and one case with cirrhosis). Six per cent showed no fibrosis. Ballooning of liver cells and perisinusoidal fibrosis were found in 95% and macrovesicular steatosis, in 77%. Some cases showed ballooning and perisinusoidal fibrosis without steatosis (22%) and/or inflammation (11%). Conclusions: There is a wide spectrum of liver damage among obese patients presenting for bariatric surgery. NASH is a very common diagnose in this population. The few number of cases with severe fibrosis are probably explained by younger age in this population. Dislipidemia is the most common clinical aspect found. Normal levels of aminotransferases do not exclude advanced hepatic fibrosis. Ballooning and perisinusoidal fibrosis are the commonest aspect seen, suggesting that these lesions are independent from steatosis. Steatohepatitis is more common in patients with features of the metabolic syndrome, and those with elevated aminotransferases levels (ALT). Perisinusoidal fibrosis is associated with portal fibrosis and staging. These results emphasis the need to include liver biopsy in the screening of obese patients, even though hepatic enzymes are normal.

KEY WORDS: 1. NAFLD. 2. NASH. 3. Obesity. 4. Bariatric surgery. 5. Insulin resistance.

1 INTRODUÇÃO

1.1 OBESIDADE

Obesidade é uma enfermidade crônica, multifatorial, que se desenvolve pela interação entre fatores genéticos, fatores ambientais (dieta e atividade física), fatores sócio-econômicos, culturais, psicológicos e psicossociais (*National Heart, Lung, and Blood Institute*, 1998; VILLARES, 1998). Os mecanismos patogênicos implicados na obesidade são pouco conhecidos. Considera-se que é resultante de um desequilíbrio crônico entre ingestão alimentar e gasto energético. Caracteriza-se pelo excesso de tecido adiposo, que aumenta o risco para doenças e para morte prematura (KLEIN *et al.*, 2002). Está associada a uma maior incidência de doenças, tais como: *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica (HAS), coronariopatias, isquemia miocárdica e alguns tipos de câncer (esôfago, cólon, fígado, pâncreas, vesícula biliar, rim, próstata, ovário, endométrio, colo do útero e mama) (CALLE & KAAKS, 2004).

Trata-se de uma enfermidade altamente prevalente na população geral. Estima-se que existam 300 milhões de obesos no mundo e essa condição assume proporções epidêmicas tanto em países industrializados quanto em não-industrializados (OMS, 1998). Nos últimos vinte anos, a prevalência de obesidade nos Estados Unidos passou de 12,8% para 27% (FLEGAL *et al.*, 1998). Dados mais recentes informam que 30,4% da população é obesa, sendo que 4,9% são obesos graves (HEDLEY *et al.*, 2004). A obesidade tornou-se um problema de Saúde Pública, pelo aumento exponencial dos custos com o tratamento das co-morbidades e pela diminuição da qualidade e expectativa de vida dos portadores dessa condição.

Não se conhece a real magnitude da doença no Brasil, mas sabe-se que a prevalência de sobrepeso e de obesidade na população adulta é alta e crescente, tanto no meio urbano quanto no rural e em todas as classes sociais. Informes do IBGE, da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003, relatam que a prevalência de excesso de peso e obesidade na população com 20 anos ou mais de idade foi de 41,1% e 8,9% para os homens e 40,0% e 13,1% para as mulheres.

Em 1998, a Organização Mundial da Saúde (OMS) sugeriu a avaliação da condição ponderal através do índice de massa corpórea (IMC), definindo obesidade a partir de um IMC igual ou superior a 30 kg/m² e recomendando sua classificação, baseada em diferenças de tratamento e riscos de co-morbidades, em três graus, grau I: IMC de 30 a 34,9 kg/m²; grau II: de 35 a 39,9 kg/m²; grau III: igual ou superior a 40 kg/m². A obesidade grau III é também denominada de grave, extrema ou mórbida.

O aumento do IMC está associado a um maior risco de morbi-mortalidade (GRUNDY *et al.*, 1996). Deste modo registra-se que setenta e cinco por cento dos adultos com obesidade grave têm, pelo menos, uma co-morbidade, tal como hipertensão ou diabetes (MUST *et al.*, 1999). Pessoas com obesidade grave têm duas vezes mais risco de mortalidade por doenças cardíacas, câncer ou outras, do que obesos com IMC menores (CALLE *et al.*, 1999).

Obesidade está associada a anormalidades hepáticas, hepatomegalia e alterações histológicas e funcionais. Estes achados foram descritos por ZELMAN (1952) e, segundo o conhecimento atual, constituem o espectro da doença esteatótica não-alcoólica do fígado ou NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease* (MATTEONI *et al.*, 1999). NAFLD é uma doença com múltiplas causas e a obesidade é a mais freqüente delas (JAMES & DAY, 1999; SCHEEN & LUYCKX, 2002).

O tratamento de eleição da obesidade grave ou da obesidade grau II associada à co-morbidades consiste em cirurgias bariátricas. O tratamento cirúrgico começou na década de 60 e as cirurgias baseavam-se no princípio da perda de peso por má-absorção, com retirada de parte do intestino delgado. Essas técnicas foram abandonadas porque eram causas importantes de morbi-mortalidade, agravando quadros de fibrose hepática pré-existentes e culminando com morte por insuficiência deste órgão. Seguiram-se as cirurgias restritivas tipo *bypass* gástrico que correspondem a 90% das operações bariátricas nos Estados Unidos (KLEIN *et al.*, 2002). Realizadas de início a céu aberto, hoje são feitas via laparoscópica, pela redução do tempo de permanência hospitalar e da morbidade pós-cirúrgica (SCHAUER & IKRAMUDDIN, 2001).

1.2 O TECIDO ADIPOSEO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO

Há dois tipos de tecido adiposo no corpo humano, o subcutâneo e o visceral. O tecido adiposo visceral pode ser considerado um órgão endócrino ativo, complexo e essencial (KERSHAW & FLIER, 2004). A noção de que o tecido adiposo é apenas um reservatório de energia vem sendo substituída desde 1987, quando este sítio foi identificado como local de metabolismo dos hormônios sexuais. O conhecimento subsequente da leptina por ZHANG *et al.* (1994), consolidou a idéia de que o tecido adiposo funciona como regulador da homeostasia e do metabolismo. A importância da função endócrina do tecido adiposo é enfatizada pelas conseqüências metabólicas adversas tanto no seu excesso quanto na sua deficiência. O tecido adiposo visceral em excesso está associado com resistência à insulina, hiperglicemia, dislipidemia,

HAS, estados pró-trombóticos e pró-inflamatórios. O conjunto destas co-morbidades é conhecido como síndrome metabólica (GRUNDY *et al.*, 2004).

O tecido adiposo produz uma variedade de peptídeos bioativos chamados adipocitocinas ou adipocinas, que têm ação autócrina, parácrina e endócrina. São fatores de crescimento, hormônios e citocinas, dentre os quais estão a adiponectina, a adpsina, o fator - alfa de necrose tumoral (TNF- α), o fator inibidor de plasminogênio - 1 (PAI-1), a interleucina-6 (IL-6), a leptina, a resistina, e a recém descoberta visfatina (FUKUHARA *et al.*, 2005). Além destes sinais eferentes, o tecido adiposo expressa numerosos receptores que o permitem responder a estímulos de hormônios produzidos em outros órgãos e também a sinalizações do sistema nervoso central (SNC). As adipocinas regulam o metabolismo hepático, lipídico e da glicose, além de atuarem no sistema imune e sobre o sistema de coagulação do sangue.

TNF- α , resistina e IL-6 induzem à resistência à insulina. A resistina está implicada na patogênese da obesidade e do DM2 em modelos murinos (STEPPAN *et al.*, 2001). Os estudos subseqüentes em humanos não ratificaram este achado (CORTEZ-PINTO *et al.*, 2006). A IL-6 reduz a sinalização da insulina em tecidos periféricos e nos hepatócitos (SENN *et al.*, 2002).

1.2.1 PROTEÍNAS SECRETADAS PELO TECIDO ADIPOSEO

1.2.1.1 Adiponectina

É uma proteína anti-inflamatória, anti-diabética e anti-aterogênica, produzida apenas pelo tecido adiposo, com atividade estimuladora da β -oxidação de lipídios.

Sua molécula de 28kDa está presente em altas concentrações no plasma de humanos saudáveis. XU *et al.* (2003) demonstraram que a administração de adiponectina reduziu a NAFLD em camundongos *ob/ob*, diminuindo a hepatomegalia, a esteatose, a inflamação e os níveis séricos de transaminase glutâmico pirúvica (TGP/ALT). KASER *et al.* (2005), demonstraram expressão hepática reduzida da adiponectina e do seu receptor, na NAFLD. HUI *et al.* (2004) evidenciaram níveis reduzidos de adiponectina na esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e este aspecto associou-se a lesões necro-inflamatórias mais intensas.

1.2.1.2 TNF- α

TNF- α , uma proteína transmembrânica de 26kDa, é uma citocina pró-inflamatória e diabetogênica, expressada por adipócitos, macrófagos e células estromais do tecido adiposo (FAIN *et al.*, 2004). É uma citocina pluripotente, com efeitos no metabolismo dos lipídios e da glicose, além de atuar na defesa contra patógenos. Obesidade está associada com um aumento da produção de TNF- α RNAm no tecido adiposo (HOTAMISLIGIL *et al.*, 1995). Pacientes com NASH com fibrose importante apresentaram aumento na expressão do RNAm do TNF- α quando comparados àqueles sem fibrose ou com fibrose discreta (CRESPO *et al.*, 2001). O excesso de TNF- α induz a ativação de moléculas de sinalização intracelular, tais como a Jun N-cinase (JNK) e o inibidor da cinase kapa beta, que tornam as células resistentes à ação da insulina (HIROSUMI *et al.*, 2002). Outro possível efeito do TNF- α é a inibição da cadeia respiratória mitocondrial (PESSAYRE *et al.*, 2001). TNF- α e adiponectina têm funcionamentos e produções antagônicas.

1.2.1.3 Leptina

A leptina, um peptídeo de 16 kDa, produto do gene *ob*, foi descrita por ZHANG *et al.* (1994). A leptina e o seu receptor parecem sinalizar ao cérebro a redução do apetite e a suficiência de depósitos periféricos de energia. Receptores da leptina são encontrados no hipotálamo e nas células do endotélio vascular. Adipócitos secretam leptina em proporção direta com a massa de tecido adiposo e o status nutricional, sendo que o tecido subcutâneo o faz em maior quantidade que o visceral. Obesos humanos apresentam níveis elevados de leptina circulante, sugerindo um quadro de redução da sensibilidade a leptina, mais do que uma deficiência (CONSIDINE *et al.*, 1996), à semelhança do que acontece com a insulina.

A leptina parece causar fibrose hepática em modelos animais, no contexto de agressão crônica, seja metabólica ou tóxica (LECLERCQ *et al.*, 2002). O mecanismo pelo qual isto acontece é pouco entendido, acredita-se que por ação direta sobre as células estreladas hepáticas. CHITTURI *et al.* (2002) sugerem que a hiperleptinemia que ocorre em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica se correlaciona com a gravidade da esteatose, mas não com a inflamação e a fibrose.

1.3 A SÍNDROME METABÓLICA

REAVEN (1988) observou que vários fatores de risco para doença cardiovascular podem aparecer em conjunto num mesmo indivíduo, o que foi denominado de síndrome X. REAVEN e outros pesquisadores defenderam a idéia de que a resistência à insulina era um fator subjacente à síndrome X, por isso a denominação de síndrome da resistência à insulina. Na reunião do *Third Report of*

the National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults - Adult Treatment Panel III - ATP III (2001) preferiu-se nominá-la de síndrome metabólica (GRUNDY *et al.*, 2004).

A síndrome metabólica caracteriza-se, segundo definição da *ATP III*, por: 1) obesidade central: circunferência abdominal > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres, 2) níveis de triglicerídeos > 150 mg/dl, 3) colesterol HDL < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres, 4) pressão arterial $\geq 130/85$ mm Hg, 5) glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl. O preenchimento de três dos cinco critérios é suficiente para a inclusão do paciente nesta entidade. Mais recentemente a *American Diabetes Association (ADA, 2006)* instituiu o valor da glicemia de jejum para ≥ 100 mg/dl, em substituição ao anterior, como referência para o diagnóstico de resistência à insulina.

Pelo menos um dos critérios da síndrome metabólica está presente em quase 90% dos pacientes com NAFLD (BUGIANESI *et al.*, 2004). Resistência à insulina promove hiperinsulinismo e este aumenta os níveis séricos de ácidos graxos livres, que são metabolizados no fígado, levando a produção de triglicerídeos e favorecendo a esteatose. A relação entre esteatose, inflamação e cirrose com resistência à insulina, diabetes e obesidade é conhecida há muito tempo. ADLER & SCHAFFNER (1979) caracterizaram as alterações histopatológicas hepáticas em 29 pacientes obesos, salientando a presença de esteatose, esteato-hepatite, fibrose e cirrose hepática. MARCHESINI *et al.* (1999) reafirmaram esta associação, acrescentando que a NAFLD é a expressão hepática da síndrome metabólica.

1.4 A DOENÇA ESTEATÓTICA NÃO-ALCOÓLICA DO FÍGADO (NAFLD)

1.4.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A NAFLD é uma entidade clínico-patológica que apresenta uma gradação de lesões histológicas hepáticas semelhante à doença alcoólica, sem história de consumo excessivo de álcool (BRUNT, 2001; LUDWIG *et al.*, 1980). LUDWIG *et al.* (1980) identificaram esteato-hepatite em mulheres obesas, diabéticas, hipertensas ou dislipidêmicas e cunharam o termo *nonalcoholic steatohepatitis* ou NASH. Esta alteração, conhecida há muitos anos, foi identificada como hepatite do fígado gordo (ADLER & SCHAFFNER, 1979), esteatonecrose, hepatite do diabético, doença pseudo-alcoólica do fígado.

NAFLD é classificada quanto à etiologia em primária ou secundária. A NAFLD primária representa o componente hepático da síndrome metabólica (MARCHESINI *et al.*, 2001). É o tipo mais freqüente de NAFLD nos Estados Unidos e equipara-se, em ocorrência, à hepatite C (DIEHL *et al.*, 2005). Já a NAFLD secundária resulta de várias etiologias: uso de medicações (amiodarona, corticoesteróides, tamoxifen, esteróides sintéticos, nifedipina e drogas anti-retrovirais); exposição a produtos petroquímicos (COTRIM *et al.*, 1999); nutrição parenteral total; alterações do metabolismo lipídico (abetalipoproteinemia, doença de Anderson, síndrome de Weber-Christian); intensa e rápida perda de peso (cirurgias de “bypass” jejunoileal, “bypass” gástrico); desnutrição protéica grave.

NAFLD tem um amplo espectro de apresentação, variando desde a simples esteatose, a diversos graus de esteato-hepatite até a cirrose e o carcinoma hepatocelular (HCC) (CALDWELL *et al.*, 1999; CALDWELL & CRESPO, 2004;

MARRERO *et al.*, 2002; MATTEONI *et al.*, 1999; POONAWALA *et al.*, 2000). Esteatose, o acúmulo de lipídios dentro do hepatócito, é um achado freqüente nas biópsias hepáticas. TELI *et al.* (1995) observaram que, na ausência de fibrose pré-existente na biópsia inicial, NAFLD seria uma condição benigna. MATTEONI *et al.* (1999) classificaram a NAFLD em quatro tipos histológicos baseados no potencial evolutivo para a cirrose e observaram que alguns indivíduos com biópsias classificadas como tipo I, contendo esteatose pura, evoluíram para cirrose. ADAMS *et al.* (2005) estudaram 420 pacientes com diagnósticos de NASH e concluíram que a mortalidade nesta sub-população foi maior do que na população geral e esteve associada à idade mais velha, à presença de cirrose e de intolerância à glicose. Em uma outra publicação de 2005, este mesmo grupo de pesquisadores realizou estudo longitudinal com 103 pacientes e demonstrou que pacientes diabéticos com IMC elevado tiveram maior risco de progressão da fibrose. Sinalizaram, entretanto, a falta de correlação entre alterações de transaminases e estágios de fibrose. Trabalhos subseqüentes mostraram que NASH pode progredir para a cirrose em 15% a 20% dos casos (HARRISSON *et al.*, 2002). Segundo NAIR *et al.* (2002) obesidade associada à cirrose é um fator de risco independente para HCC.

1.4.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A NAFLD tem sido reconhecida, cada vez mais, como uma forma prevalente de doença hepática em todas as faixas etárias e em ambos os sexos. Nos Estados Unidos, tem sido apontada como a principal causa de elevação de transaminases (CLARK *et al.*, 2003). Nos países ocidentais estudos registram prevalências de

NAFLD e de NASH em torno de 20 a 30% e de 2 a 3 %, respectivamente (NEWSCHWANDER-TETRI & CALDWELL, 2003).

NAFLD pode ser a causa mais provável de doença hepática na população geral (NEWSCHWANDER-TETRI & CALDWELL, 2003). Acredita-se que muitos casos não sejam diagnosticados por ser uma doença oligossintomática e não existirem marcadores sorológicos para identificá-la. Estudos epidemiológicos de base populacional usam dosagens de enzimas hepáticas - transaminase glutâmico pirúvica ou alanina aminotransferase, TGP/ALT (RUHL *et al.*, 2003) ou exames de imagens (SAADEH *et al.*, 2002). Estas modalidades propedêuticas são limitadas quanto à sensibilidade e especificidade do diagnóstico e também quanto à distinção entre esteatose pura e esteato-hepatite (SAADEH *et al.*, 2002). MOFRAD *et al.* (2003) num estudo retrospectivo com 51 pacientes, encontraram doença histológica avançada e níveis normais de TGP/ALT em 12 deles e concluíram que TGP/ATP normal não garante ausência de doença.

Pesquisas que envolvem grupos selecionados de pacientes hospitalizados, diabéticos ou obesos (CORTEZ-PINTO *et al.*, 1996; TELI *et al.*, 1995), submetidos à biópsia hepática, estão sujeitas a viés de seleção e de informação (SANYAL, 2002). Estima-se que 75% dos pacientes com DM2 tenham NAFLD e 69 a 100% dos pacientes com NASH sejam obesos (SHETH *et al.*, 1997).

1.4.3 ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E ESTUDOS DE IMAGEM

Os portadores de NAFLD são assintomáticos ou oligossintomáticos, a não ser nos estágios finais de doença hepática (CHOUDHURY & SANYAL, 2004). Não há sinais patognomônicos, entretanto, o diagnóstico deve ser suspeitado sempre que

houver aspectos da síndrome metabólica (MARCHESINI *et al.*, 2001). O diagnóstico da NAFLD é clínico-patológico. Deve-se afastar diagnóstico sorológico para doenças virais, auto-imunes e erros inatos do metabolismo, assim como pesquisar consumo alcoólico superior a 20 g/dia e verificar presença de quadro histológico de esteato-hepatite (POWELL *et al.*, 1990).

A sintomatologia relacionada com esta doença é inespecífica. A queixa mais freqüente é o cansaço, seguida de desconforto ou dor no quadrante superior direito do abdômen. Obesidade e sobrepeso são achados habituais do exame físico. É estimado que 30 a 100% dos pacientes com NAFLD sejam obesos (WANLESS & LENTZ, 1990). Hepatomegalia pode ser encontrada no exame físico (ANGULO *et al.*, 1999; LEE, 1989; LUDWIG *et al.*, 1980). Um terço dos pacientes apresentam hiperglicemia e hiperlipidemia, às custas de aumento de triglicerídeos (NEWSCHWANDER-TETRI & CALDWELL, 2003).

NAFLD é a causa mais freqüente de alterações de transaminases na população geral, quando são excluídas doenças virais, alcoólica e auto-imunes (SKELLY *et al.*, 2001). As elevações destas enzimas são discretas, entre um a quatro vezes o valor normal (SANYAL, 2002). A relação TGO / TGP, em geral, é menor que um e o contrário deve conduzir investigação sobre progressão da fibrose (NEWSCHWANDER-TETRI & CALDWELL, 2003). Os valores de TGP/ALT não se correlacionam com o grau de fibrose, por serem encontrados estágios avançados de doença com níveis normais desta enzima (MOFRAD *et al.*, 2003).

Os exames de imagem não são invasivos, mas não detectam esteatose menor do que 33%, além disso não distinguem esteatose de esteato-hepatite e não identificam fibrose (SAADEH *et al.*, 2002).

1.4.4. HISTÓRIA NATURAL

A história natural da NAFLD é pouco conhecida pela falta de estudos prospectivos (HARRISON *et al.*, 2002). Acredita-se que pacientes com esteatose simples tenham um curso clínico benigno, mas há evidências de evolução para cirrose em alguns casos (MATTEONI *et al.*, 1999). NASH representa um risco potencial para fibrose, para a cirrose e o carcinoma hepatocelular (MATTEONI *et al.*, 1999).

Os fatores de risco mais importantes para a progressão da doença são obesidade, DM2, HAS, faixa etária acima dos 45 anos e quadro histológico com fibrose na biópsia inicial (ANGULO *et al.*, 1999; MARCHESINI *et al.*, 1999; RATZIU *et al.*, 2000; WANLESS & LENTZ, 1990). As chances de desenvolver NASH e fibrose são maiores quanto maior o número de fatores de risco presentes (DIXON *et al.*, 2001; RATZIU *et al.*, 2000). Segundo MATTEONI *et al.* (1999) quadro histológico contendo balonização e fibrose está associado à progressão para cirrose na NASH.

POWELL *et al.* (1990) sugeriram que NASH fosse um dos precursores da cirrose criptogênica. Pacientes com cirrose de etiologia desconhecida não apresentam esteatose residual, mas têm fatores de risco para NASH. Trabalhos posteriores ratificaram esta hipótese (CALDWELL & CRESPO, 2004), ao lado da observação do surgimento de NAFLD em quase metade dos transplantes dos pacientes com cirrose criptogênica (CLOUSTON *et al.*, 2002).

Dados do *United Network for Organ Sharing (UNOS)* de 2002 com 19.271 explantes hepáticos revelam que a obesidade é um fator de risco independente para a prevalência de carcinoma hepatocelular (HCC) na cirrose (NAIR *et al.*, 2002). Os

mecanismos patogênicos são desconhecidos e estão sob investigação. Supõe-se que hiperinsulinemia esteja implicada (BRUNT, 2004).

1.4.5 PATOGÊNESE

A patogênese da NAFLD não está compreendida em sua totalidade. DAY & JAMES (1998) propuseram a hipótese dos dois golpes (*two hits hypothesis*). A esteatose representa o primeiro golpe. Esta condição promove adaptações celulares e alterações nas vias de sinalização citoplasmáticas que induzem a resistência à insulina e sensibilizam o fígado para o segundo golpe: o estresse oxidativo. A esteato-hepatite que resulta do estresse oxidativo e da peroxidação lipídica, está associada à lesão hepatocelular, inflamação e fibrose. Por sua vez, a resistência à insulina favorece a esteatose e predispõe ao estresse oxidativo (CHITTURI & FARRELL, 2001), mantendo um ciclo retro-alimentador.

Os conhecimentos resultantes do estudo com modelos animais e com humanos acrescentaram informações sobre a origem do estresse oxidativo e o efeito das adipocinas. A presença de espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species* ou ROS) está relacionada com resistência à insulina, excesso de ácidos graxos livres e inflamação (CORTEZ-PINTO *et al.* 2006). Outras questões implicadas na patogênese referem-se ao estresse do retículo endoplasmático (ÖZCAN *et al.* 2004) e ao papel da apoptose hepatocelular (FELDSTEIN, *et al.* 2003).

A semelhança histológica entre NASH e doença alcoólica aponta para possíveis mecanismos comuns de lesão hepática (DAY, 2002). Tanto na esteato-hepatite alcoólica como na NASH ocorre aumento da expressão de citocinas e do

citocromo P4502E1 ou CYP2E1. Algumas das citocinas envolvidas são o TNF- α , o TGF- β , a IL-8 e a IL-6. O CYP2E1 é uma enzima microsossomal cujos substratos incluem o etanol, as cetonas e os ácidos graxos. Estas substâncias, quando presentes em grandes quantidades, induzem a produção de CYP2E1. O metabolismo destes substratos gera radicais livres, que podem causar peroxidação lipídica e lesão hepática mitocondrial. A lesão mitocondrial, por sua vez, induz a formação de mais radicais livres, inflamação e fibrose (LIEBER, 2004)

1.4.5.1 Esteatose, Resistência à Insulina e Ácidos Graxos Livres

O status hormonal e nutricional determinam se os ácidos graxos livres que chegam ao fígado serão β -oxidados nas mitocôndrias ou esterificados em triglicerídeos. Os ácidos graxos sofrem β -oxidação na cadeia respiratória mitocondrial e geram moléculas de ATP. O excesso de ácidos graxos é esterificado em triglicerídeos que são armazenados no citoplasma dos hepatócitos ou exportados como lipoproteínas de baixíssima densidade (*very low density lipoproteins* ou VLDL). A esteatose é produzida quando há um desequilíbrio no metabolismo lipídico, seja pelo aporte excessivo de ácidos graxos advindos de absorção intestinal aumentada ou por lipólise, seja por aumento da síntese no fígado (lipogênese), ou por diminuição da β -oxidação e/ou síntese diminuída de VLDL. O trabalho de KIM *et al.* (2001) demonstrou que ácidos graxos acumulados no fígado *per se* promovem resistência à insulina e hiperglicemia. Alterações na via de sinalização da insulina parecem resultar em esteatose.

Os ácidos graxos livres aumentam as espécies reativas de oxigênio e induzem a expressão de proteína C não-ligada (*uncouple C protein 2* ou UCP-2) nas mitocôndrias dos hepatócitos (CORTEZ-PINTO *et al.*, 1999). O aumento da UCP-2

diminui a produção de ATP, tornando o fígado vulnerável à necrose quando submetido à isquemia. Além disso, ácidos graxos promovem lipotoxicidade por estimular a produção de TNF- α (FELDSTEIN *et al.*, 2004).

1.4.5.2 Papel do Estresse Oxidativo e da Peroxidação Lipídica

. Os estudos de LETTERON *et al.* (1996) e de SANYAL *et al.* (2001) sugerem que o estresse oxidativo na NASH ocorre em modelos animais e em humanos. Espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species* ou ROS) resultantes da peroxidação lipídica são candidatos importantes para a patogênese da NASH e podem explicar todas as alterações histológicas presentes (PESSAYRE *et al.*, 2001). Os produtos da peroxidação lipídica reagem com o DNA mitocondrial e com proteínas, paralisando parcialmente o fluxo de elétrons na cadeia respiratória e aumentando as espécies reativas de oxigênio. A disfunção mitocondrial parece ser a principal fonte de produção intracelular de ROS (PESSAYRE & FROMENTY, 2005) e pode manter um círculo de perpetuação de lesão hepatocelular.

A peroxidação de membranas plasmáticas pode causar balonização, necrose e apoptose celular (FELDSTEIN *et al.*, 2003). A peroxidação de membranas mitocondriais parece contribuir para a formação de mega-mitocôndrias (CALDWELL *et al.*, 1999).

1.4.5.3 Papel das Citocinas

As citocinas, assim como as espécies reativas de oxigênio e a peroxidação lipídica, são responsáveis pela progressão da NAFLD, por induzirem o quadro histológico de NASH: apoptose e necrose hepatocelular (TNF- α e TGF- β),

quimiotaxia de neutrófilos (IL-8), ativação de células estreladas hepáticas (TNF- α e TGF- β) e formação de corpúsculos de Mallory (TGF- β) (PESSAYRE *et al.*, 2001). Além disso as citocinas podem estar implicadas na resistência à insulina associada a NASH (TNF- α).

HOTAMISLIGIL *et al.* (1995) demonstraram que mulheres obesas expressam RNAm de TNF- α duas vezes e meia mais do que mulheres magras. CRESPO *et al.* (2001) comprovaram haver aumento de expressão de RNAm de TNF- α e seus receptores no fígado e no tecido adiposo de mulheres obesas com NASH, quando comparadas com controles obesas sem NASH. Ressaltaram ainda que este aumento de expressão se correlacionou com a gravidade do quadro histológico.

Outro fator que pode contribuir para a evolução da esteatose para esteato-hepatite é o desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e antiinflamatórias, levando a formação de ROS e a peroxidação lipídica intra-hepática (BUGIANESI *et al.*, 2004).

1.4.5.4 Estresse do Retículo Endoplasmático

ÖZCAN *et al.* (2004) mostraram que obesidade causa estresse do retículo endoplasmático. Este, por sua vez, leva a supressão da sinalização do receptor de insulina através da hiperativação da cinase N-terminal c-Jun (JNK) e subsequente fosforilação da serina do receptor substrato-1 da insulina (IRS-1), resultando em resistência à insulina e desenvolvimento de DM2. Assim o estresse do retículo endoplasmático é um elo molecular e celular entre obesidade, resistência à insulina e DM2.

1.4.5.5 Fibrose e Ativação de Células Estreladas Hepáticas (HSC)

Células estreladas hepáticas são as responsáveis pela produção de proteínas da matriz extracelular e, portanto, de fibrose. A ativação dessas células é caracterizada pela expressão de α -actina de músculo liso e pela mudança fenotípica, passando de célula armazenadora de vitamina A para miofibroblastos. Os mecanismos de inflamação, lesão e morte hepatocelular estimulam a ativação de HSC e a deposição de colágeno. FELDSTEIN *et al.* (2003) constataram que apoptose de hepatócitos contribui para a fibrogênese na NASH. As células apoptóticas, fagocitadas por células de Kupffer e pelas HSC, provocam a liberação de TGF- β , uma citocina pró-fibrogênica, que ativa as células estreladas (CANBAY *et al.*, 2003).

WASINGTON *et al.* (2000) sugeriram que o grau de ativação das HSC tem relação com a fibrose hepática e o grau de esteatose, embora não se correlacione com a atividade inflamatória.

1.4.6 PATOLOGIA

A biópsia hepática é o exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico desta doença (NEWSCHWANDER-TETRI & CALDWELL, 2003; SANYAL *et al.*, 2002), por não existirem até o momento exames de imagem e testes laboratoriais que a melhor caracterizem (SANYAL *et al.*, 2002). O exame histopatológico auxilia na distinção entre esteatose e esteato-hepatite, na identificação de atividade necro-inflamatória, na avaliação do grau de fibrose e de distorção arquitetural e na associação com outras doenças concomitantes (BRUNT, 2005).

O laudo histopatológico não deve inferir sobre a etiologia, uma vez que as lesões da doença alcoólica e da não-alcoólica são semelhantes (DIEHL *et al.*, 1988).

1.4.6.1 Critérios Histopatológicos

A principal lesão histopatológica da NAFLD é a esteatose macrovacuolar, caracterizada pela presença de um vacúolo único, citoplasmático, em geral contendo triglicerídeos, que desloca o núcleo do hepatócito para a periferia da célula (BRUNT, 2001). A esteatose, a balonização, a inflamação parenquimatosa, a inflamação portal e a fibrose perissinusoidal constituem o quadro histopatológico das esteato-hepatites (ANGULO *et al.*, 1999; BACON *et al.*, 1994; DIEHL *et al.*, 1988; LUDWIG *et al.*, 1980; POWELL *et al.*, 1990). A combinação de duas ou mais dessas alterações representa o espectro da NAFLD. Estas lesões são vistas com maior frequência na zona 3 do ácino hepático (NEWSCHWANDER-TETRI & CALDWELL, 2003). Outros achados referem-se aos corpúsculos de Mallory, pseudo-inclusão nuclear de glicogênio, lipogranulomas e mega-mitocôndrias (ANGULO, 2002).

1.4.6.1.1 Esteatoses

A esteatose macrovacuolar tem um padrão de distribuição em zona 3 (peri-venular), ou 2 e 3, ou ainda um padrão difuso, panacinar. A esteatose pura não parece induzir resposta inflamatória expressiva, mas hepatócitos com esteatose podem romper e gerar lipogranulomas, contendo macrófagos, linfócitos e eosinófilos (BURT, 2001). A esteatose da NAFLD é avaliada de acordo com a extensão do envolvimento do parênquima hepático (ANGULO *et al.*, 1999; BRUNT *et al.*, 1999;

MATTEONI *et al.*, 1999). WANLESS & LENTZ (1990) sugeriram uma correlação entre a intensidade da esteatose e o risco subsequente de desenvolver esteato-hepatite. O limite inferior de acometimento do tecido hepático com esteatose não foi determinado, assim como a forma de quantificá-la. BURT *et al.*, em 1998, propuseram como ponto de corte para o diagnóstico de esteatose o acometimento de mais de 5% do parênquima hepático.

A esteatose microvacuolar pode estar presente, associada a macrovacuolar e é indicação de doença hepática mais grave. Esta lesão é identificada pela presença de numerosos e pequenos vacúolos, mal delimitados, que se distribuem no citoplasma do hepatócito em torno do núcleo e conferem à célula um aspecto espumoso (KUMAR *et al.*, 2004). A esteatose microvacuolar é consequência de defeito na β -oxidação mitocondrial de ácidos graxos (FROMENTY & PESSAYRE, 1997).

A esteatose pode desaparecer durante a progressão da doença para estágios finais e então surgem as cirroses “criptogênicas”, assim denominadas pela impossibilidade de identificar as suas prováveis causas (CALDWELL *et al.*, 1999; POONAWALA *et al.*, 2000).

1.4.6.1.2 Inflamação Parenquimatosa e Portal

A inflamação parenquimatosa, também chamada de acinar, é discreta e de caráter misto, constituída por linfócitos, macrófagos e granulócitos (BRUNT, 2001). Dá-se o nome de satelitose à presença de polimorfonucleares em torno de hepatócitos, que podem conter corpúsculos de Mallory.

A inflamação portal é discreta e constituída por mononucleares (BRUNT, 2001). Quando o infiltrado inflamatório portal for intenso deve-se suspeitar de patologias superpostas, a exemplo da hepatite C associada a NASH (PEREIRA, 2004).

1.4.6.1.3 Lesão Hepatocelular

Balonização, apoptose e necrose lítica são evidências de lesão hepatocelular e são critérios para o diagnóstico de atividade de doença, em conjunto com a inflamação (BRUNT, 2004; FELDSTEIN *et al.*, 2003). A balonização é o resultado do aumento da permeabilidade da membrana plasmática do hepatócito, devido a peroxidação da mesma por ácidos graxos livres, resultando numa célula de maior volume, de aparência edematosa e citoplasma floculado, com grandes áreas claras entremeadas por organelas aglutinadas (BRUNT & TINIAKOS, 2002; KUMAR *et al.*, 2004). Balonização, a exemplo da esteatose macrovacuolar e das demais lesões na NASH, costuma ocorrer nas zonas 3, ou 2 e 3 do ácino hepático. Necrose e apoptose são menos freqüentes do que na doença alcoólica.

1.4.6.1.4 Fibroses

A fibrose mais característica da NASH é a perissinusoidal na zona 3 do ácino hepático. A fibrose resulta da deposição de colágeno pelas células estreladas hepáticas ativadas. Esta ativação, que representa uma mudança fenotípica e funcional de célula armazenadora de vitamina A para célula produtora de colágeno, é evidenciada por imunistoquímica para α -actina de músculo liso. WASHINGTON *et al.* (2000) encontraram células estreladas hepáticas ativadas em 74 das 76

biópsias contendo esteatose ou NASH e em nenhum dos controles normais e demonstraram que quanto maior o número de células estreladas hepáticas presentes, maior a gradação da fibrose e da esteatose. O grupo de CORTEZ-PINTO (2001) relatou diferentes achados: a ativação das células estreladas hepáticas foi detectada em controles normais e nas 15 biópsias com NASH, sendo que esta ativação correlacionou-se com o grau de inflamação acinar e portal, mas não com o grau de esteatose.

Em um levantamento de trabalhos publicados sobre NASH, realizado por BRUNT (2004), 80% dos autores disseram que a fibrose perissinusoidal, embora freqüente e útil, não foi requerida para o diagnóstico. A fibrose deve ser detectada através de colorações especiais, uma delas é a coloração do picro sírius, específica para fibras colágenas.

1.4.6.1.5 Corpúsculo de Mallory

Corpúsculos de Mallory são inclusões citoplasmáticas, serpentiformes e eosinofílicas, presentes na NASH em menor número e menos delimitados do que na doença alcoólica (LUDWIG *et al.*, 1980; GLUUD *et al.*, 1984). Os corpúsculos de Mallory representam alterações do citoesqueleto devido a condensações dos filamentos intermediários de citoqueratinas 8 (CK 8) e 18 (CK 18). A imunistoquímica com anticorpos contra estas citoqueratinas (PEI *et al.*, 2004) e a ubiquitina (BANNER *et al.*, 2000) pode confirmar a sua presença.

1.4.6.1.6 Pseudo-Inclusão Nuclear de Glicogênio

A pseudo-inclusão nuclear de glicogênio é freqüente, mas não é específica da NASH. Tem relação com DM e obesidade (CORTEZ-PINTO *et al.*, 1996).

1.4.6.2 Classificações Histopatológicas

MATTEONI *et al.* (1999) sugeriram a denominação de NAFLD para assinalar o conceito de doença espectral e, com base nos achados morfológicos, identificaram 4 grupos a saber: Tipo I, apenas esteatose; Tipo II, esteatose e inflamação; Tipo III, esteatose e balonização hepatocelular; Tipo IV, tipo III e (inflamação e/ou Mallory) e/ou fibrose. Esta classificação associa quadro histológico e prognóstico, com os tipos 3 e 4 apresentando potencial de evolução para a cirrose.

BRUNT *et al.* (1999) identificaram e categorizaram as lesões histopatológicas presentes na NAFLD, segundo os seguintes critérios: I) esteatose macrovacuolar (de 0 a 3 graus de intensidade), II) atividade necro-inflamatória (intensidade; tipos de células do infiltrado; local da inflamação), III) fibrose, estadiada de 1 a 4, sendo fibrose pericelular/ perissinusoidal (estadio 1), periportal (estadio 2), portal com septos em ponte (estadio 3) e cirrose (estadio 4). Esta sistematização transportou para a NAFLD os conceitos de graduação de atividade e estadiamento, à semelhança dos diagnósticos das hepatites virais (KLEINER *et al.*, 2005).

KLEINER *et al.* (2005) propuseram um sistema de avaliação histológica semi-quantitativo, baseado em 14 parâmetros: esteatose microvacuolar e macrovacuolar (intensidade e localização), fibrose, inflamação acinar e portal, microgranulomas, lipogranulomas, balonização hepatocelular, corpos acidófilos, macrófagos

pigmentados, megamitocôndria, corpúsculos de Mallory e pseudo-inclusão nuclear de glicogênio. Este sistema foi denominado de NAS (NAFLD activity score). NASH é diagnosticada quando a soma dos escores para esteatose macrovacuolar, inflamação acinar e balonização for maior ou igual a cinco.

2 OBJETIVOS

- 1.** Conhecer o perfil clínico e laboratorial dos pacientes obesos deste banco de dados.
- 2.** Descrever as alterações histopatológicas hepáticas destes pacientes.
- 3.** Associar dados clínicos e laboratoriais com o diagnóstico histopatológico hepático.
- 4.** Avaliar a associação entre as diferentes variáveis histopatológicas hepáticas (fibrose, esteatose macrovacuolar e microvacuolar, inflamação, balonização) entre si e com alterações clínico-laboratoriais.

3 JUSTIFICATIVA

A obesidade é uma enfermidade altamente prevalente na população geral e a sua incidência aumenta a cada ano, atingindo proporções epidêmicas. Por ser uma condição frequentemente associada a muitas co-morbidades, ela vem se constituindo num problema de saúde pública de grande importância. Dentre as várias alterações e doenças associadas à obesidade, sobressai a doença esteatótica não-alcoólica do fígado (NAFLD). A NAFLD se constitui num conjunto de lesões hepáticas que podem evoluir para os estágios de esteato-hepatite, cirrose e hepatocarcinoma. A esteato-hepatite não-alcoólica (NASH) está entre as mais freqüentes causas de doença hepática, entretanto sabe-se pouco a respeito de sua história natural pela insuficiência de estudos prospectivos sobre sua evolução e patogênese.

Pesquisas recentes na área da hepatologia e da endocrinologia visam conhecer as relações causais entre o vasto espectro de lesões hepáticas e indivíduos obesos, hipertensos, diabéticos e/ou dislipidêmicos, que têm resistência à insulina.

O Brasil dispõe de poucos dados clínicos, epidemiológicos e histológicos sobre prevalência da obesidade ou patologias hepáticas relacionadas com obesidade.

Este trabalho pretende contribuir para o conhecimento das alterações hepáticas na obesidade grau II e III, relacionando aspectos clínicos e epidemiológicos com os achados histopatológicos do fígado.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 SELEÇÃO DE PACIENTES

Trata-se de um estudo descritivo de corte transversal envolvendo cem pacientes, submetidos à cirurgia bariátrica laparoscópica em dois hospitais da rede privada de Salvador- Bahia, Hospital Português e Hospital Santo Amaro. As cirurgias foram realizadas pelo Núcleo de Obesidade chefiado por Dr. Eriberto Alves, entre outubro de 2004 e março de 2005. A técnica cirúrgica empregada foi de "bypass" gástrico, conhecida como cirurgia de Capella.

4.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão para a cirurgia foram: pacientes com idade igual ou superior a 18 anos e com IMC $\geq 35\text{Kg/m}^2$ associado à co-morbidades ou IMC $\geq 40\text{Kg/m}^2$.

Os critérios de inclusão dos pacientes no estudo foram vinculados à existência de dados demográficos e informes clínicos e laboratoriais, registrados em **ANEXOS (9.2)**.

Os critérios de inclusão para o estudo histológico foram: o tamanho da biópsia e a adequabilidade do material quanto à fixação. O tamanho da biópsia variou de $0,9\text{ mm}^3$ a $1,5\text{ mm}^3$, tendo, em média, 10 espaços porta, por fragmento **ANEXOS (9.3)**.

4.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Dos 143 pacientes elegíveis, quarenta e três foram excluídos. Trinta e seis, por ausência de dados clínico-laboratoriais determinados para a avaliação (vide metodologia) e sete por material histológico inadequado devido a esmagamento do tecido ou defeito de fixação.

4.2 MÉTODOS

Os dados clínicos, que foram colhidos do banco de dados do Projeto NASH (UFBA/ CPqGM – FIOCRUZ), abrangeram os seguintes aspectos: idade, gênero, IMC, consumo de álcool, presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), de diabetes mellitus (DM), de dislipidemia, uso de medicamentos, exposição a agentes petroquímicos, uso de drogas hepatotóxicas, hemograma, glicemia de jejum, HOMA (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*), transaminase oxalo-acética ou aspartato aminotransferase (TGO/AST), transaminase glutâmico-pirúvica ou alanina aminotransferase (TGP/ALT), gama-glutamiltanspeptidase (GGT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubina total e frações, proteínas totais e frações, tempo de protrombina (TP), triglicerídeos, colesterol total e frações, sorologias virais para vírus B (VHB) e vírus C (VHC) (AgHBs e anti-HVC, respectivamente), ferritina, saturação de transferrina, ferro e ultrassonografia abdominal.

Dois grupos de pacientes foram estabelecidos de acordo com o consumo de álcool, aqueles com ingestão inferior a 20g/dia e aqueles com ingestão superior a 20g/dia. Considerou-se hipertenso o paciente que fazia uso de medicação anti-

hipertensiva e/ou apresentava níveis pressóricos iguais ou superiores a 130 x 85 mmHg. DM foi identificada pelo uso de medicação hipoglicemiante e/ou glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dl. Resistência à insulina foi identificada através do índice HOMA igual ou maior que três. Hipercolesterolemia foi considerada quando o colesterol total foi igual ou maior que 160mg/dl, HDL menor que 40mg/dl em homens e menor que 50 mg/dl em mulheres e hipertrigliceridemia, quando triglicérides foi igual ou superior a 150mg/dl.

4.2.1 ESTUDO HISTOLÓGICO

Todas as biópsias hepáticas foram em cunha, obtidas no início da cirurgia, antes da manipulação de alças intestinais. Os fragmentos hepáticos foram fixados em formol-salina a 10% e encaminhados para a Unidade de Histotecnologia do Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz (CPqGM – FIOCRUZ) em Salvador, onde foram processados para inclusão em parafina. Foram feitos cortes seriados de 3 a 5 μm .

As secções do tecido hepático foram coradas pelas técnicas da hematoxilina-eosina (HE), picro sírius vermelho para fibras colágenas, impregnação pela prata para fibras reticulínicas (Técnica de Gomori), ácido periódico de Schiff (PAS) para pesquisa de glicogênio com e sem diastase. A avaliação de sobrecarga de ferro foi pesquisada pela coloração do azul da Prússia (Técnica de Pearls).

O estudo microscópico foi feito em três momentos distintos pelos mesmos observadores. A primeira observação foi realizada para emissão do laudo, direcionado aos cirurgiões e pacientes. A segunda observação foi realizada para esta dissertação e a terceira observação ocorreu para decidir sobre discrepâncias entre a primeira e a segunda observação. Estas discrepâncias referiram-se aos

graus de atividade e estadiamento e/ou complementação de informes relativos à presença e a localização das alterações histopatológicas.

4.2.2 CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS

Foram utilizados os critérios histológicos sugeridos pela Sociedade Brasileira de Patologia: 1)esteatose hepatocelular macrovacuolar, gradação da intensidade e localização em relação ao ácino de Rappaport, 2) esteatose microvacuolar, gradação da intensidade e localização, 3) balonização hepatocelular, gradação e localização, 4) inflamação parenquimatosa ou acinar, gradação e fenótipo celular dos infiltrados, e 5) inflamação portal, gradação e fenótipo celular dos infiltrados, 6) fibrose perissinusoidal, gradação e localização; gradação de: 7) fibrose peri-venular, 8) fibrose septal e 9) fibrose portal; presença de: 10) corpúsculo de Mallory, 11) pseudo- inclusão nuclear de glicogênio, 12) mega-mitocôndria e 13) sobrecarga de ferro.

As esteatoses macrovacuolar e microvacuolar foram classificadas de acordo com seu grau de extensão no ácino hepático, sendo grau 0 a ausência de esteatose ou esteatose menor do que 5%; grau 1, esteatose entre 5% e 25%; grau 2, entre 25% e 50%; grau 3, entre 50% e 75%; grau 4, acima de 75%. A balonização, a inflamação acinar e a inflamação portal, as fibroses e a sobrecarga de ferro foram identificadas de acordo com suas intensidades em cinco parâmetros: grau 0, ausência; grau 1, discreto; grau 2, discreto a moderado; grau 3, moderado; grau 4, acentuado. Os corpúsculos de Mallory, a pseudo- inclusão nuclear de glicogênio e mega-mitocôndria foram identificados quanto à sua presença ou ausência.

O diagnóstico de esteato-hepatite foi estabelecido usando-se o critério proposto pelo Clube de Fígado da Sociedade Brasileira de Patologia e Sociedade Brasileira de Hepatologia, qual seja, presença de esteatose hepatocelular macrovacuolar e balonização hepatocelular ou esteatose e fibrose perissinusoidal.

A intensidade do processo inflamatório parenquimatoso e a gradação da balonização basearam a atividade. A atividade variou de 0 a 4, sendo grau 0, ausência; grau 1, discreta; grau 2, discreta a moderada; grau 3, moderada; grau 4, acentuada. O grau de fibrose norteou o estadiamento, sendo estadio 0: ausência de fibrose; estadio 1: fibrose perissinusoidal, restrita à zona central; estadio 2: arquitetura acinar preservada, fibrose peri-venular e perissinusoidal, esboços de septos com ou sem expansão fibrosa portal; estadio 3: arquitetura acinar alterada, septos unem estruturas vasculares entre si, esboços de nódulos e estadio 4: cirrose.

Achados de inflamação portal mais exuberantes do que inflamação acinar, associados a esteatose macrovacuolar com distribuição atípica, sugeriu diagnóstico de hepatite crônica de etiologia a esclarecer e ou superposição de diagnóstico com esteato-hepatite.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi baseada em estudo descritivo de cada parâmetro clínico, laboratorial e histológico através do programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 12.

Utilizou-se o teste do qui-quadrado para comparar variáveis categóricas. O teste exato de Fischer foi usado para avaliar associações entre variáveis contínuas. Significância estatística foi considerada quando p foi inferior a 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 ACHADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS

Dos cem pacientes desta amostra, 69 eram do sexo feminino. A média de idade e o desvio-padrão foram $37,59 \pm 11,35$ (variou de 18 a 63 anos). Sessenta e oito pacientes estavam abaixo dos 45 anos. O peso corporal variou de 82,0 a 183,0 Kg, a média e o desvio-padrão foram de $123,16 \pm 22,31$. O IMC variou de 35,12 a 68,50 kg/m^2 , a média e o desvio-padrão foram de $44,52 \pm 5,41$. Obesidade grau III foi diagnosticada em 85 pacientes. A **Tabela 1** mostra o perfil clínico desta amostra.

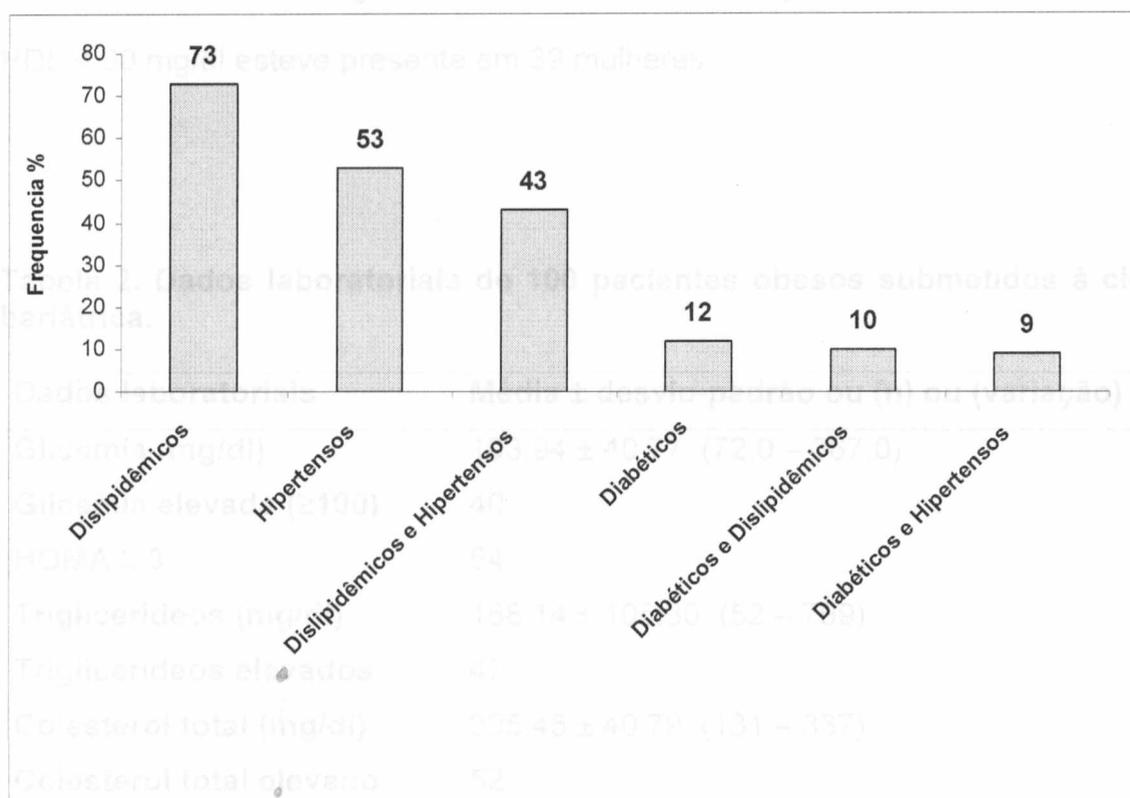
Tabela 1. Dados clínicos e demográficos de 100 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Dados clínicos e demográficos	Média \pm desvio-padrão ou (n) ou (variação)
Idade (anos)	$37,59 \pm 11,35$ (18 – 63)
Sexo feminino	69
Sexo masculino	31
Peso corporal (Kg)	$123,16 \pm 22,31$ (82,0 – 183,0)
IMC (kg/m^2)	$44,52 \pm 5,41$ (35,12 – 68,50)
Grau de obesidade	II 15 III 85
Dislipidemia	73
Hipertensão	53
Diabetes	12
Álcool > 20 g/dia	13
Exposição a produtos petroquímicos	12
Drogas hepatotóxicas	4

A co-morbidade mais freqüente foi a dislipidemia (n=73), seguida por apnéia do sono (n=67) e HAS (n=53). Doze pacientes tiveram diagnóstico de DM2. Dos cem

pacientes estudados, 43 eram hipertensos e dislipidêmicos, 10 eram diabéticos e dislipidêmicos e nove eram diabéticos e hipertensos. O **Gráfico 1** mostra as freqüências de co-morbidades nesta série.

Gráfico 1. Freqüência de co-morbidades diagnosticadas em 100 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.



Vinte e nove pacientes tiveram outros diagnósticos tais como: colecistite e colelitíase (n=3), gastrite (n=3), hipotireoidismo (n=4), ovários policísticos (n=1), asma (n=3), alergias medicamentosas (n=3), rinite alérgica (n=6).

História de ingestão alcoólica (> 20 g/dia) foi diagnosticada em 13 pacientes e exposição a produtos petroquímicos ocorreu em 12 pacientes. Relato de drogas hepatotóxicas foi registrado em 4 casos.

A **Tabela 2** mostra o perfil laboratorial dos cem pacientes estudados. A glicemia variou de 72,0 a 367,0 mg/dl, a média e o desvio-padrão foram de 103,94 mg/dl \pm 40,77 (mediana de 95 mg/dl). Quarenta pacientes apresentaram glicemia \geq 100 mg/dl. Cinquenta e quatro deles tinham HOMA \geq 3. Registraram-se quarenta e sete pacientes com triglicerídeos $>$ 150 UI /l. Cinquenta e dois pacientes tinham colesterol total $>$ 200 mg/dl. Colesterol HDL $<$ 40 mg/dl foi visto em 13 homens e HDL $<$ 50 mg/dl esteve presente em 39 mulheres.

Tabela 2. Dados laboratoriais de 100 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Dados laboratoriais	Média \pm desvio-padrão ou (n) ou (variação)
Glicemia (mg/dl)	103,94 \pm 40,77 (72,0 – 367,0)
Glicemia elevada (\geq100)	40
HOMA \geq 3	54
Triglicerídeos (mg/dl)	168,14 \pm 105,30 (52 – 799)
Triglicerídeos elevados	47
Colesterol total (mg/dl)	205,45 \pm 40,79 (131 – 337)
Colesterol total elevado	52
Colesterol HDL (mg/dl)	47,74 \pm 10,17 (18,0 – 69,0)
Colesterol HDL baixo	Homens 13 Mulheres 39

Quanto ao perfil hepático (**Tabela 3**) observou-se TGO variando de 11,0 a 190,0 UI / L, sendo que a média dos valores e o desvio-padrão foi de 28,31 UI / L \pm 20,5. O TGP variou de 6,0 a 109,0 UI / l, tendo como média e desvio-padrão, 37,41 UI / L \pm 21,47. As transaminases estiveram elevadas em 13 pacientes para TGO e 29 para TGP. GGT mostrou-se aumentada em 32 casos; sua variação foi de 14,0 a

131,0 UI / l, média e desvio-padrão de 43,12 UI / l \pm 21,39. Registraram-se quatro casos de bilirrubinas elevadas, sendo dois casos relacionados com bilirrubina direta. A fosfatase alcalina esteve elevada em 14 pacientes. A fosfatase alcalina variou de 15 a 1.350 UI / l, média e desvio-padrão de 104,57 UI / l \pm 140,26. Proteínas totais variaram de 5,90 a 8,78 mg/dl, sendo a média e desvio-padrão de 7,11 mg/dl \pm 0,53; dois casos mostraram perfil elevado, às custas da globulina. Um paciente exibiu tempo de protrombina baixo, de 79%. Contagem de plaquetas variou de 159.000 a 438.000 / m³.

Um único e mesmo paciente apresentou sorologias positivas para VHB e VHC. As sorologias para VHB e VHC foram dosadas em 92 e 90 pacientes, respectivamente.

Tabela 3. Perfil hepático de 100 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Perfil hepático	Média ± desvio-padrão ou (n) ou (variação)
TGO(UI/I)	28,31 ± 20,58 (11,0 – 190,0)
TGO elevado	13
TGP (UI/I)	37,41 ± 21,47 (6,0 -109,0)
TGP elevado	29
GGT (UI/I)	43,12 ± 21,39 (14,0 – 131,0)
GGT elevado	26
FA (UI/I)	104,57 ± 140,26 (1,5 – 1350,0)
FA elevada	14
TP baixo	1
Proteínas totais elevadas	2
Globulina elevada	26
Albumina baixa	2
VHB	1
VHC	1

A estratificação dos pacientes por sexo (**Tabelas 4 e 5**) mostrou que 24 homens e 44 mulheres tinham menos do que 45 anos. Na faixa etária acima dos 45 anos estavam sete homens e 25 mulheres. Comparando-se o IMC, foram identificados como obesos grau II, dois homens e 13 mulheres e 29 homens e 56 mulheres constituíram o grupo de obesos grau III. Vinte e cinco homens e 48 mulheres apresentaram dislipidemia. Dezesete homens e 36 mulheres tinham diagnóstico de hipertensão arterial. No sub-grupo dos diabéticos observamos dois

homens e 10 mulheres. Oito homens e cinco mulheres informaram ingestão alcoólica superior a 20 g/dia. Exposição a produtos petroquímicos esteve presente em seis homens e seis mulheres. Resistência periférica à insulina, medida por HOMA ≥ 3 , foi vista em 19 homens e 36 mulheres. TGO elevada foi diagnosticada em 10 homens e 3 mulheres e TGP elevada, em 18 homens e 11 mulheres.

Tabela 4. Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais e demográficos de 100 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica segundo a distribuição por sexo.

Dados clínico-laboratoriais	N (%)	Sexo		p-valor
		Masculino	Feminino	
		n (%)	n (%)	
Idade (anos)				
< 45	68 (68,0)	24 (77,4)	44 (63,8)	0,18
≥ 45	32 (32,0)	7 (22,6)	25 (36,2)	
IMC (kg/m²)				
Grau II	15 (15,0)	2 (6,5)	13 (18,8)	0,11
Grau III	85 (85,0)	29 (93,5)	56 (81,2)	
Dislipidemia	73 (73,0)	25 (80,6)	48 (69,6)	0,25
Hipertensão	53 (53,0)	17 (54,8)	36 (52,2)	0,81
Diabetes	12 (12,0)	2 (6,5)	10 (14,5)	0,25
Ingestão alcoólica	13 (13,1)	8 (26,7)	5 (7,2)	0,01
Exposição a produtos petroquímicos	12 (13,5)	6 (21,4)	6 (9,8)	0,25
HOMA ≥ 3	55 (67,1)	19 (73,1)	36 (64,3)	0,43
TGO Elevado	13 (13,1)	10 (32,3)	3 (4,4)	< 0,001
TGP Elevado	29 (29,6)	18 (60,0)	11 (16,2)	< 0,001

Comparando-se as médias dos dados clínicos e laboratoriais com o sexo observaram-se médias etárias de 36,2 anos para homens e 38,2 anos para mulheres. A média de IMC foi semelhante entre os dois grupos: 45,0 kg/m² para homens e 44,3 kg/m² para mulheres. As médias glicêmicas (105,1 mg /dl e 103,4 mg /dl), de triglicerídeos (173,5 mg /dl e 165,8 mg /dl) e colesterol total (194,1 mg /dl e

210,5 mg /dl) apresentaram valores semelhantes entre homens e mulheres, respectivamente. As médias de TGO, TGP e GGT foram mais elevadas para os homens do que para as mulheres, exibindo valores de 37,8 UI/l e 24,0 UI/l (para TGO), de 55,0 UI/l e 29,5 UI/l (para TGP) e de 51,1 UI/l e 38,9 UI/l (para GGT).

Em seguida, os pacientes foram estratificados segundo a faixa etária em maiores ou menores de 45 anos (**Tabela 5**). A frequência para a faixa mais jovem foi de 24 homens e 44 mulheres. No grupo com idades iguais ou superiores a 45 anos, havia sete homens e 25 mulheres. No grupo de obesos grau II, dez pacientes estavam abaixo dos 45 anos enquanto que cinco estavam com 45 anos ou mais. Cinquenta e oito pacientes com obesidade grau III estavam abaixo de 45 anos de idade e 27 obesos graves tinham idades acima desta faixa etária. Cinquenta e dois pacientes, de um total de 73, eram dislipidêmicos e estavam abaixo dos 45 anos. Hipertensão ocorreu em vinte e oito pacientes com idades inferiores a 45 anos e em 25 deles, acima dos 45 anos. Onze dos doze pacientes diabéticos tinham mais de 45 anos. Oito dos treze pacientes com histórico de ingestão alcoólica superior a 20 g / dia situavam-se na faixa abaixo dos 45 anos. Exposição a produtos petroquímicos foi registrada em sete pessoas com menos de 45 anos. HOMA \geq 3 foi observado em 34 pacientes abaixo de 45 anos e em 21, com 45 anos ou mais. Os percentuais relativos às frequências de TGO e de TGP nos dois grupos foram semelhantes entre si. Hipertensão arterial e DM2 foram significativamente mais frequente em indivíduos acima de 45 anos de idade.

Tabela 5. Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais e demográficos de 100 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica segundo a distribuição por faixa etária.

Dados clínico-laboratoriais	N (%)	Faixa etária		p-valor*
		< 45 n (%)	≥ 45 n (%)	
Gênero				
Masculino	31 (31,0)	24 (35,3)	7 (21,9)	0,18
Feminino	69 (69,0)	44 (64,7)	25 (78,1)	
IMC				
Grau II	15 (15,0)	10 (14,7)	5 (15,6)	0,90
Grau III	85 (85,0)	58 (85,3)	27 (84,4)	
Dislipidemia	73 (73,0)	52 (76,5)	21 (65,6)	0,25
Hipertensão	53 (53,0)	28 (41,2)	25 (78,1)	< 0,01
Diabetes	12 (12,0)	1 (1,5)	11 (34,4)	< 0,01
Ingestão alcoólica	13 (13,1)	8 (11,9)	5 (15,6)	0,61
Exposição a produtos petroquímicos	12 (13,5)	7 (11,1)	5 (19,2)	0,31
HOMA ≥ 3	55 (67,1)	34 (63,0)	21 (75,0)	0,27
TGO Elevado	13 (13,1)	9 (13,4)	4 (12,5)	0,90
TGP Elevado	29 (29,6)	21 (31,8)	8 (25,0)	0,49

5.2 ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS

As alterações histológicas mais freqüentes nas cem biópsias hepáticas examinadas foram balonização hepatocelular e fibrose perissinusoidal, vistas em 95% dos casos, seguidas por inflamação parenquimatosa, observada em 81% e esteatose macrovacuolar encontrada em 78% dos exames. Inflamação portal foi detectada em 74% das biópsias. Trinta e um por cento dos casos exibiram esteatose microvacuolar e 24% dos pacientes apresentaram fibrose portal (**Tabela 6**).

Tabela 6. Frequência das lesões hepáticas observadas em 100 biópsias de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

LESÕES HEPÁTICAS	(%)
Balonização hepatocelular	95,0
Fibrose perissinusoidal	95,0
Inflamação acinar	81,0
Esteatose macrovacuolar	78,0
Inflamação portal	74,0
Pseudo-inclusão nuclear de glicogênio	38,0
Esteatose microvacuolar	31,0
Fibrose portal	24,0

5.2.1 ALTERAÇÕES HEPATOCITÁRIAS – ESTEATOSES E BALONIZAÇÃO

As alterações histológicas hepatocitárias observadas foram esteatose macrovacuolar, esteatose microvacuolar e balonização. Houve variações na intensidade e distribuição destas alterações e estes achados podem ser vistos nas **Tabelas 7 e 8**.

5.2.1.1 Esteatose Macrovacuolar

Setenta e oito por cento dos fragmentos hepáticos examinados tinham esteatose macrovacuolar. Esteatose, quanto à intensidade, foi discreta em 38%, discreta a moderada em 24%, moderada em 15% e total em 1% das biópsias. Vinte e dois por cento dos casos não mostraram esteatose (**Tabela 7**)

Tabela 7. Distribuição quanto à intensidade da esteatose macrovacuolar, microvacuolar e da balonização em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Graus	Esteatose macrovacuolar	Esteatose microvacuolar	Balonização
0	22	69	5
I	38	23	34
II	24	8	44
III	15	0	17
IV	1	0	0

A zona três do ácino de Rappaport (área centro-lobular do lóbulo clássico) foi a mais comprometida pela esteatose, estando afetada em 78% dos casos e de modo isolado em 38%. A zona 2 (médio zonal do lóbulo clássico) esteve comprometida em 54%, sempre associada ao comprometimento da zona 3. Menos freqüente foi o comprometimento da zona 1 (periportal do lóbulo clássico) em 9%, associada a esteatose intensa e difusa. Em 10% dos casos a esteatose não obedeceu a um padrão zonal estando presente aleatoriamente. Nestes casos, a esteatose era discreta ou discreta a moderada (**Tabela 8**).

Tabela 8. Distribuição quanto à localização da esteatose macrovacuolar, microvacuolar e da balonização em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Zona do ácino	Esteatose macrovacuolar	Esteatose microvacuolar	Balonização
3	14	23	15
2 e 3	45	4	56
1,2 e 3	9	1	24
azonal	10	3	0

A **Figura 1** mostra esteatose macrovacuolar distribuída em torno da área centro-lobular (zona 3) e médio-zonal (zona 2), preservando a zona peri-portal (zona 1), em um caso de esteato-hepatite.

mais raramente foi vista em zonas 2 (4%) e em apenas um caso leve distribuição panacinar estendendo-se à zona 1 (Tabela 8).

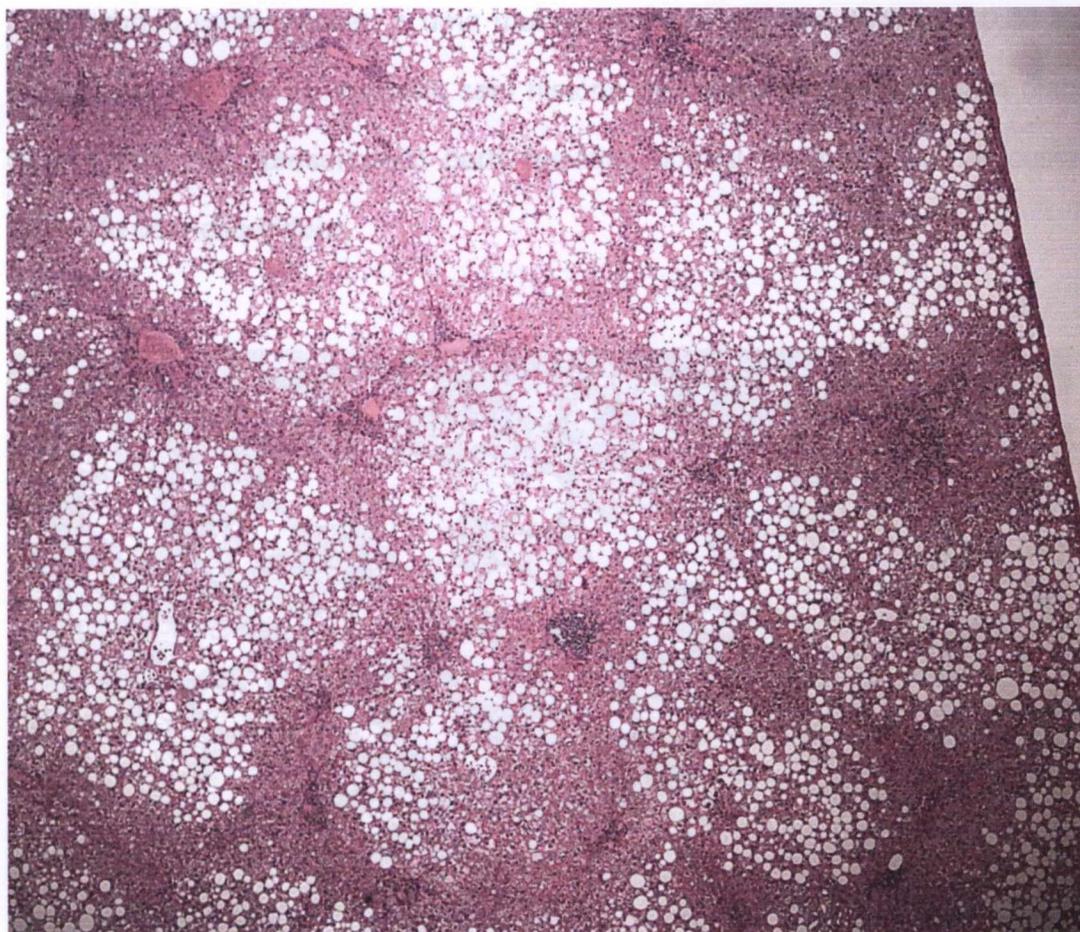


Figura 1. PC 2038/04 Visão panorâmica dos ácinos hepáticos exibindo esteatose macrovacuolar de distribuição em zonas 3 e 2. HE 4x

5.2.1.2 Esteatose Microvacuolar

Figura 2. PC 411/05 Esteatose macro e microvacuolar em zonas 3 e 2 do ácino hepático.

O achado de esteatose microvacuolar foi bem menos freqüente do que a esteatose macrovacuolar (**Tabela 7 e Fig. 2**) e, quando presente, esteve sempre associada a esteatose macrovacuolar. A alteração foi vista em 31% dos casos e em

sua maior parte foi de intensidade discreta (23%). Em oito por cento dos casos a esteatose microvacuolar foi considerada discreta a moderada. Em 23% dos casos foi encontrada em zonas 3 dos ácinos, mais raramente foi vista em zonas 2 (4%) e em apenas um caso teve distribuição panacinar estendendo-se à zona 1 (**Tabela 8**). Este achado correspondeu a uma mulher de 50 anos, com IMC de 40,36 Kg/m², hipertensa, em uso de Vasopril, sem história de consumo alcoólico, sem diabetes, HOMA de 2,56, apresentando perfil hepático normal, dislipidêmica, às custas de aumento de triglicérides.

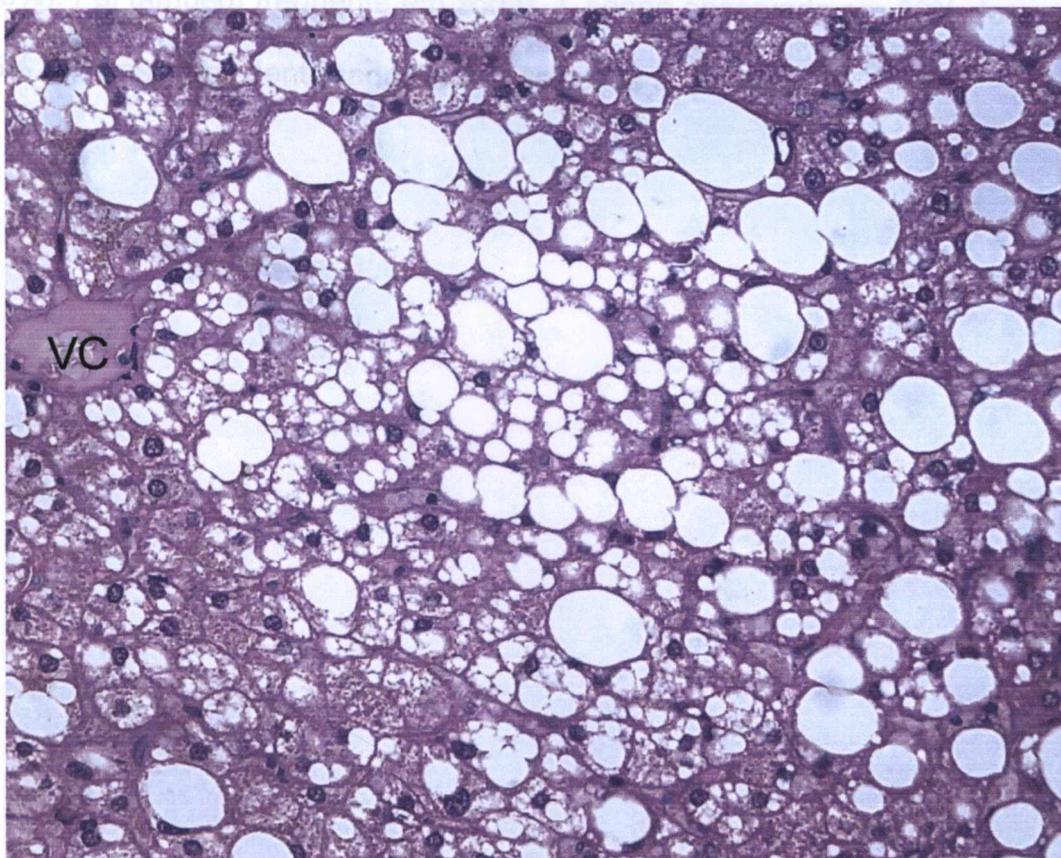


Figura 2. PC 411/05 Esteatose macro e microvacuolar em zonas 3 e 2 do ácino hepático.

VC: veia centro-lobular. Conclusão: Esteato-hepatite, atividade discreta, estadió 1. HE 40x

5.2.1.3 Balonização

Balonização hepatocelular caracteriza-se pela presença de células hepáticas arredondadas, com citoplasmas amplos e claros, de aspecto floculoso e com reforço da membrana plasmática (**Fig. 3**). Esteve presente em 95% dos pacientes (**Tabela 7**). Foi discreta em 34%, discreta a moderada em 44% e moderada em 17% dos casos. Em relação à distribuição zonal, foi mais frequentemente observada e com maior intensidade nas zonas 3, estando presente nesta zona em todos os casos (95%). Foi também freqüente em zonas 2, sendo observada em 80% dos casos. Em 15% dos casos foi identificada restrita às zonas 3. (**Tabela 8**).

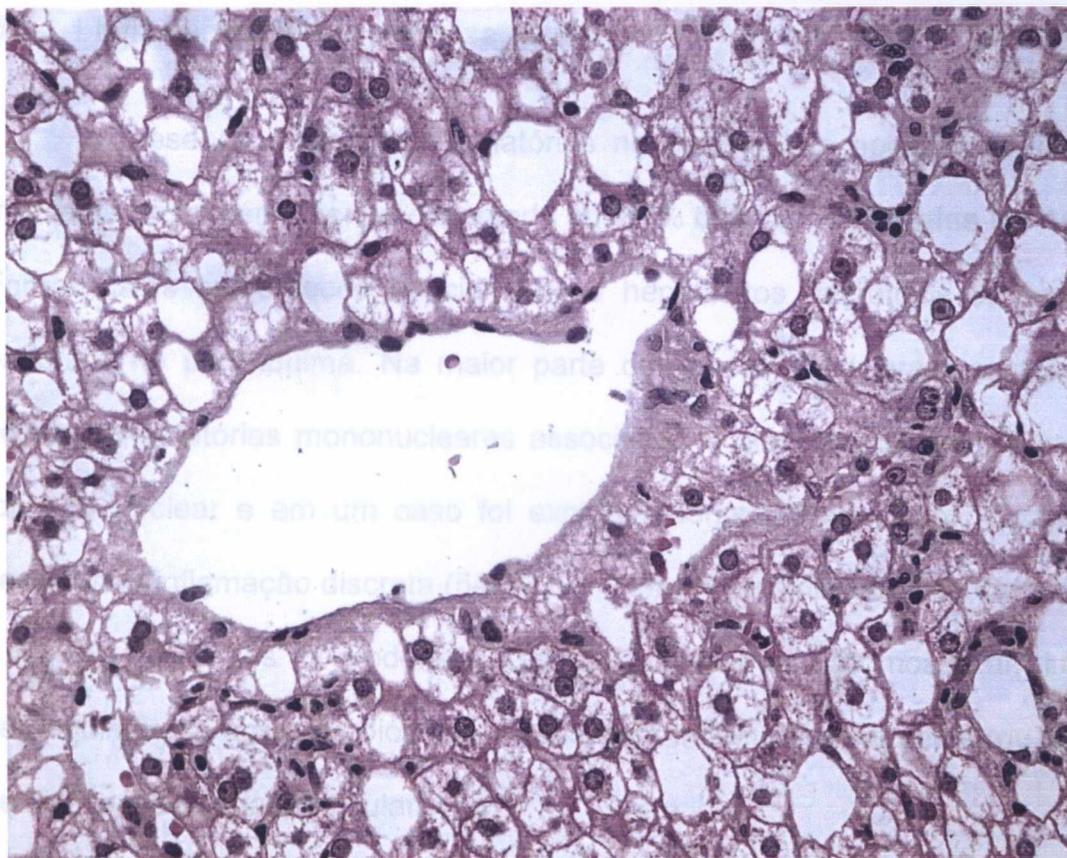


Figura 3. PC 2321/04. Veia centro-lobular e hepatócitos balonizados em torno (zona 3.) Assinala-se o aspecto floculado do citoplasma. Conclusão: Esteato-hepatite, atividade discreta, estadio 1. HE 40x.

5.2.2 INFLAMAÇÃO - ACINAR E PORTAL

Inflamação acinar e portal estiveram presentes em 81 e 74 dos casos, respectivamente (**Tabelas 9 e 10**).

5.2.2.1 Inflamação Parenquimatosa ou Acinar

A presença de focos inflamatórios no parênquima hepático foi um achado freqüente nesta série, sendo observada em 81% dos casos (**Tabelas 9 e 10, Fig. 4**). Foram vistos como focos relacionados a hepatócitos necróticos ou balonizados, esparsos no parênquima. Na maior parte dos casos, 74% eram constituídos por células inflamatórias mononucleares associadas a granulócitos neutrófilos. Em 6% foi mononuclear e em um caso foi exclusivamente granulocítico. A maioria dos casos tinha inflamação discreta (54%). Em 21% foi considerada discreta a moderada e em 6% dos casos foi moderada. Dezenove pacientes não mostraram inflamação parenquimatosa em suas biópsias. A resposta inflamatória não mostrou um padrão de distribuição zonal particular.

Tabela 9. Distribuição quanto à intensidade da inflamação acinar e portal em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Graus	Inflamação acinar	Inflamação portal
0	19	26
I	54	61
II	21	10
III	6	3
IV	0	0

Tabela 10. Distribuição quanto aos tipos celulares do infiltrado inflamatório acinar e portal em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Tipos celulares	Inflamação acinar	Inflamação portal
Misto	74	11
Mononuclear	6	62
Granulocítico	1	1

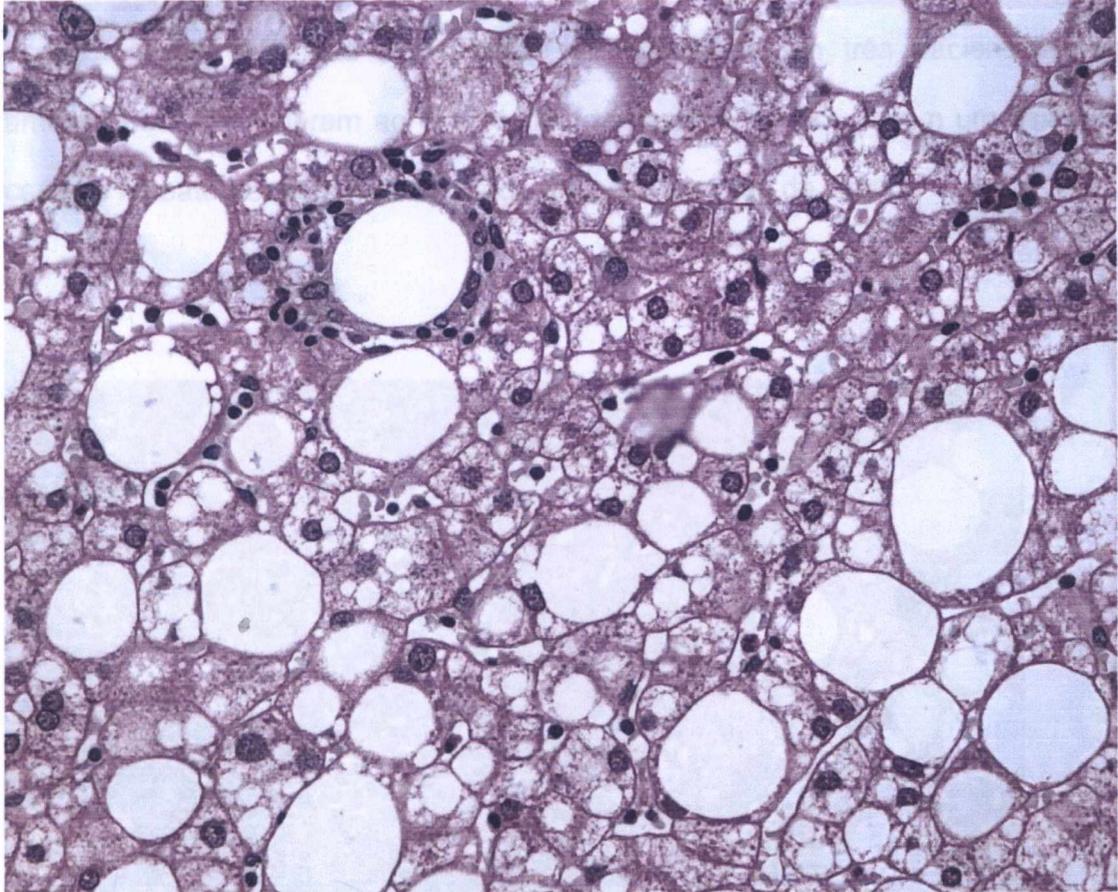


Figura 4. PC 2115/04. Corte histológico mostrando esteatose macrovacuolar com satelitose, esteatose microvacuolar e balonização. Conclusão: Esteato-hepatite, atividade moderada, estágio 1. HE 40x.

Figura 5. PC 2038/04. Espaço porta ampliado por infiltrado inflamatório mononuclear vendendo também hepatócitos balonizados e esteatose macrovacuolar. Conclusão: Esteato-hepatite, atividade discreta, estágio 0. HE 40x.

5.2.2.2 Inflamação Portal

Inflamação portal foi identificada em 74% das biópsias, sendo discreta em 61% dos casos, moderada em 10% e intensa em 3%. Vinte e seis casos não apresentaram esta alteração (**Tabelas 9 e 10, Fig. 5 e 6**). O infiltrado inflamatório foi mononuclear em 62% das biópsias, misto (mononuclear e granulocítico) em 11% e granulocítico em um caso. Em 71% dos casos os infiltrados eram restritos aos espaços porta. Atividade de interface foi observada em três pacientes. Estas amostras corresponderam ao diagnóstico de hepatite crônica de em um caso, um caso de esteato-hepatite com atividade grau 3 e um caso de cirrose.

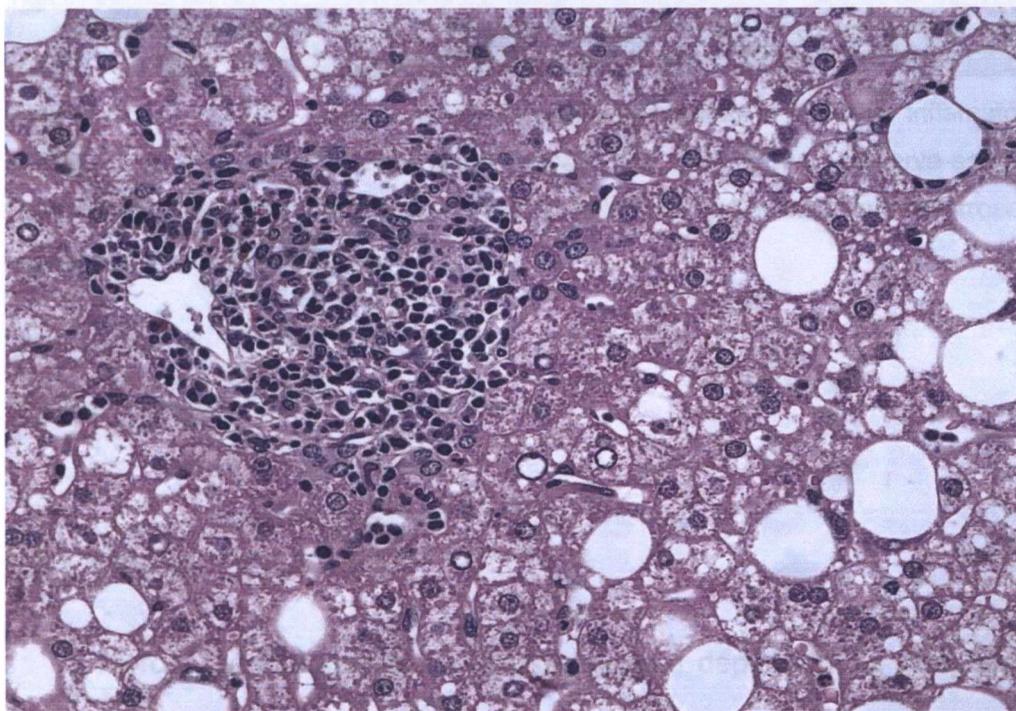


Figura 5. PC 2038/04. Espaço porta ampliado por infiltrado inflamatório mononuclear vendo-se também hepatócitos balonizados e esteatose macrovacuolar. Conclusão: Esteato-hepatite, atividade discreta, estadio 0. HE 40x.

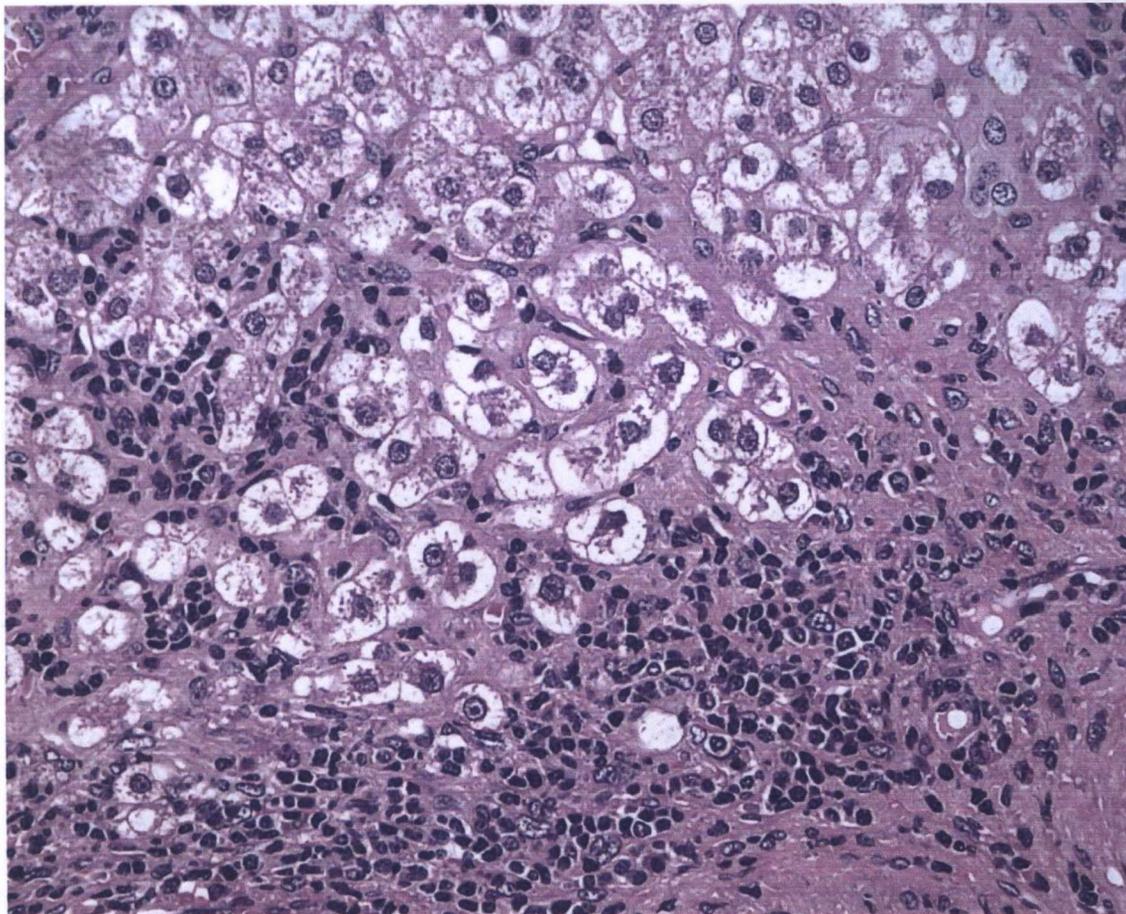


Figura 6. PC 2113/04. Espaço porta ampliado por fibrose e infiltrado inflamatório que se estende ao parênquima substituindo hepatócitos lesionados. Observa-se balonização hepatocelular grau 3, panacinar. Conclusão: Esteato-hepatite associada à cirrose, atividade moderada e estágio 4 HE 40x.

5.2.3 FIBROSES

Figura 7. PC 2285/04. Fibrose perissinusoidal discreta em zona 3 do ácino hepático. Conclusão: Esteato-hepatite, atividade discreta, estágio 1. Picro sirius vermelho 20x

5.2.3.1 Fibrose Perissinusoidal

Fibrose perissinusoidal caracteriza-se pela deposição de colágeno ao longo dos sinusóides e é identificada pela coloração do picro sirius vermelho (**Fig.7**). Esta alteração foi verificada em 95% dos casos estudados. Tinha distribuição mais freqüente em zonas 3, nesta localização correspondeu a 94% dos casos, sendo

exclusivamente nesta zona em 62%. A extensão à zona 2 foi observada em 32% dos casos e à zona 1 em 3%. Na maior parte dos casos a fibrose perissinusoidal foi discreta, 75% e em 19% foi de discreta a moderada intensidade e em 1 caso foi moderada, correspondendo à cirrose. As Tabelas 11e 12 sumarizam estes dados.

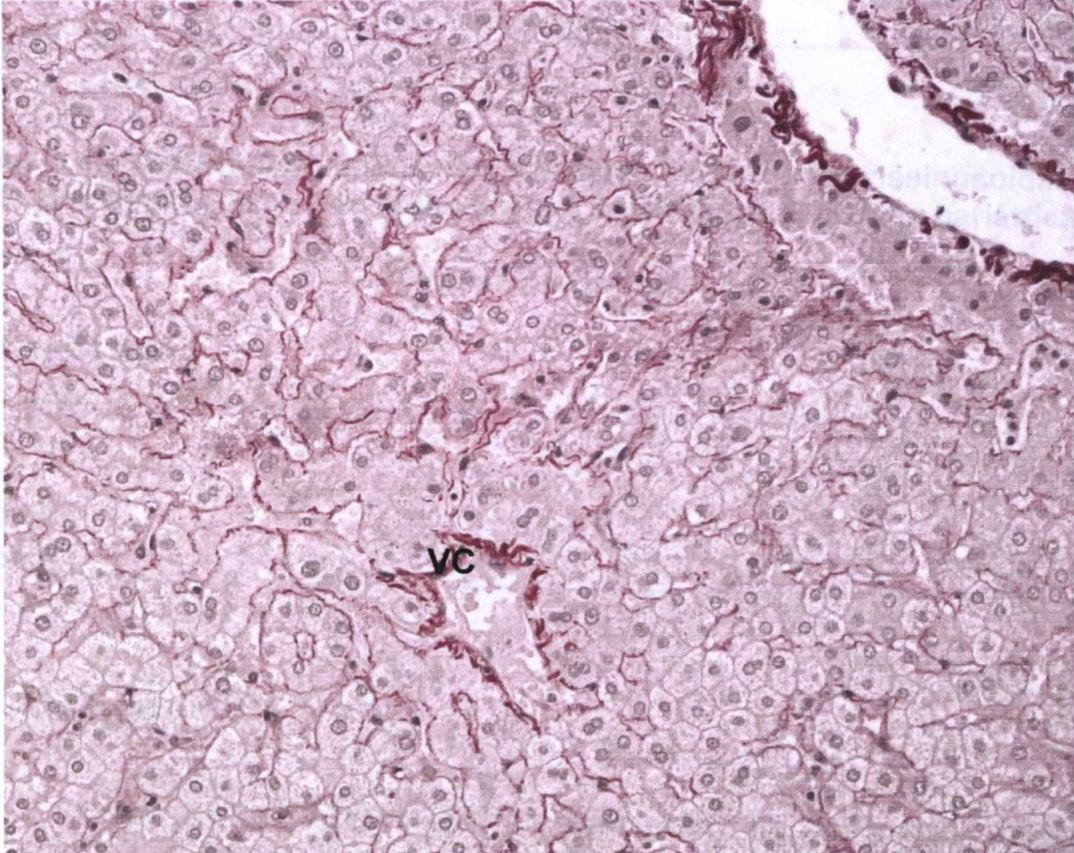


Figura 7. PC 2289/04. Fibrose perissinusoidal discreta em zona 3 do ácino hepático.

Conclusão: Esteato-hepatite, atividade discreta, estágio 1. Picro sirius vermelho 20x

5.2.3.3 Fibrose Septal

Fibrose septal foi vista em três casos. Dois casos estiveram associados a quadro histológico de esteato-hepatite em um deles havia distorção arquitetural do

Tabela 11. Distribuição quanto à intensidade das fibroses perissinusoidal e portal em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Graus	Fibrose perissinusoidal (%)	Fibrose portal (%)
0	5	76
I	75	21
II	19	2
III	1	1
IV	0	0

Tabela 12. Distribuição quanto à localização da fibrose perissinusoidal em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Fibrose perissinusoidal	
Zonas do ácino	(%)
3	62
2 e 3	29
1,2 e 3	3
azonal	1

5.2.3.2 Fibrose Venular

Fibrose de veia central esteve presente em 3% dos casos. Um caso foi diagnosticado como hepatite crônica, o outro correspondeu à cirrose e o terceiro foi uma esteato-hepatite de atividade discreta a moderada, estadio 1.

5.2.3.3 Fibrose Septal

Fibrose septal foi vista em três casos. Dois casos estiveram associados a quadro histológico de esteato-hepatite, em um deles havia distorção arquitetural do

ácino, consistente com cirrose. O terceiro caso correspondeu ao diagnóstico de hepatite crônica.

Pseudo-inclusão nuclear de glicogênio foi encontrada em 38% dos casos, sendo mais frequentes em hepatócitos da zonas 1 (Fig.9). Corpúsculos de Mallory

5.2.3.4 Fibrose Portal

O alargamento dos espaços porta por deposição de matriz conjuntiva caracteriza a fibrose portal (**Fig. 8**). Esta alteração foi vista em 24% dos casos, sendo discreta em 21%, discreta a moderada em dois casos e moderada em uma em quatro biópsias, eram poucas e se distribuem de forma esparsa. Sobrecarga de ferro esteve presente em duas amostras, sendo que em uma foi discreta e na outra, moderada (Tabela13).

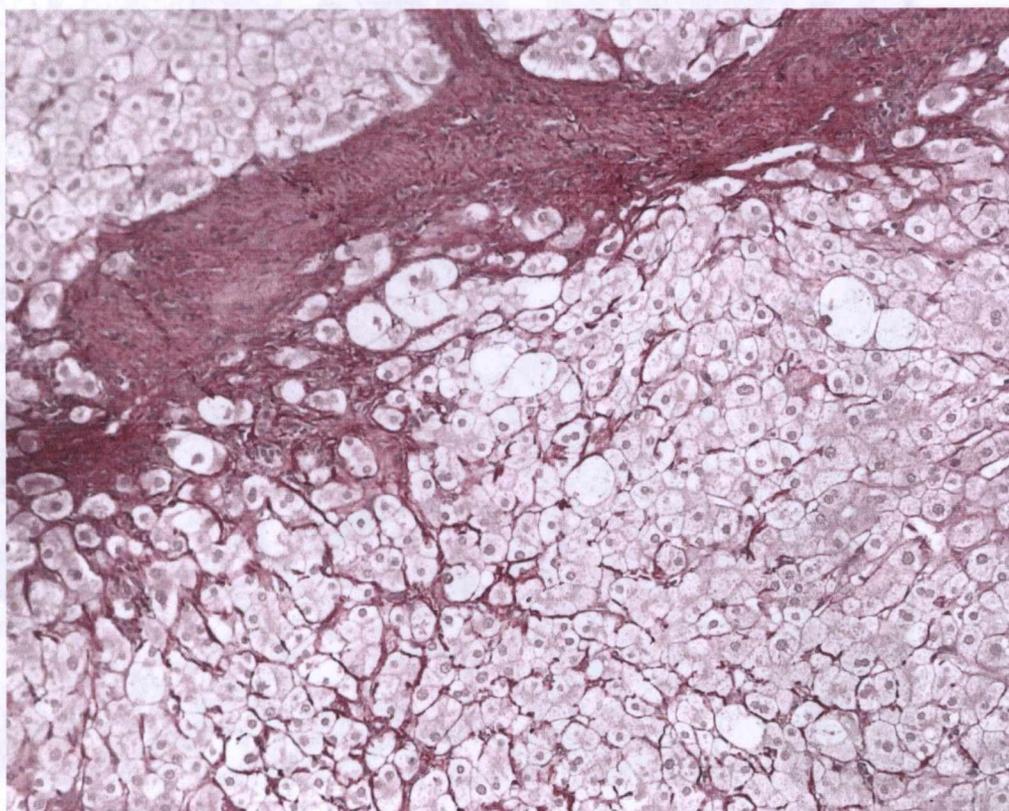


Figura 8. PC 2113/04. Fibrose portal, (FP) e perissinusoidal com arranjos pseudo-acinares (seta) e hepatócitos balonizados. Conclusão: Esteato-hepatite associada à cirrose, atividade moderada e estadio 4. Picro sirius, 20x.

5.2.4 OUTROS ACHADOS HISTOLÓGICOS

Pseudo-inclusão nuclear de glicogênio foi encontrada em 38% dos casos, sendo mais freqüentes em hepatócitos de zonas 1 (**Fig.9**). Corpúsculos de Mallory apareceram como aglomerados intra-citoplasmáticos de material grumoso, por vezes, serpinginosos, em hepatócitos balonizados (**Fig.10**). Foram identificados em 12% das biópsias. Mega-mitocôndrias apareceram como corpúsculos arredondados e eosinofílicos, no citoplasma de hepatócitos, em geral, balonizados. Foram vistas em quatro biópsias, eram poucas e se distribuíam de forma esparsa. Sobrecarga de ferro esteve presente em duas amostras, sendo que em uma foi discreta e na outra, moderada (**Tabela13**).

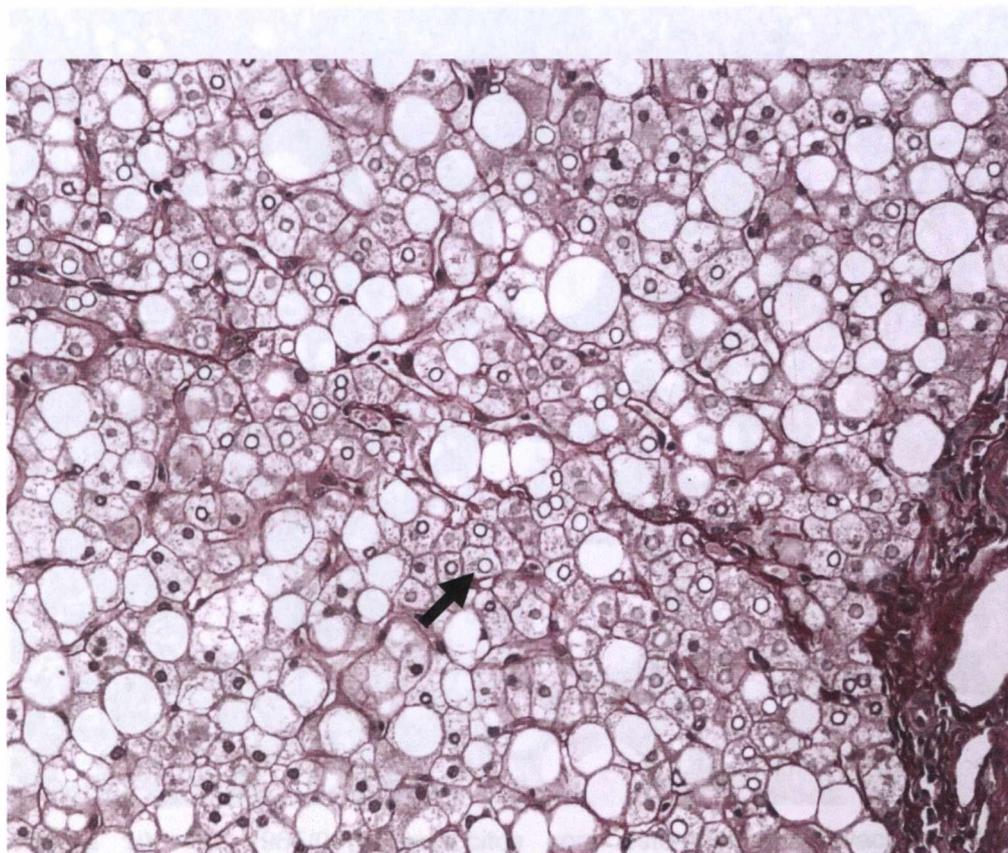


Figura 9. PC 2398/04. Esteatose macrovacuolar, fibrose perissinusoidal, balonização de hepatócitos e pseudo-inclusão nuclear de glicogênio (seta) Conclusão: Esteato-hepatite, atividade discreta, estadio 1 . Picro sirius, 20x.

Tabela 13. Frequência de pseudo-inclusão nuclear de glicogênio, corpúsculos de Mallory, grânulos peri-biliares, mega-mitocôndrias e sobrecarga de ferro em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

HISTOLOGIA	(%)
Pseudo-inclusão nuclear de glicogênio	38
Corpúsculos de Mallory	12
Grânulos peri-biliares	9
Mega-mitocôndrias	4
Sobrecarga de ferro	2

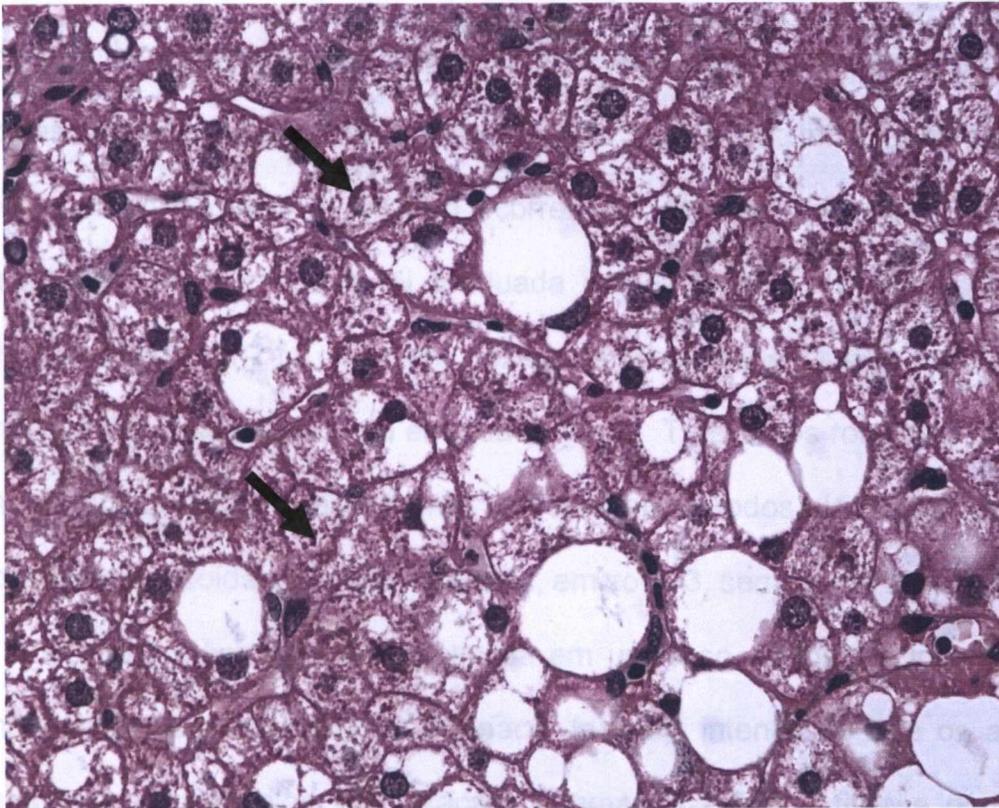


Figura 10. PC 1965/04. Hepatócitos com esteatose macrovacuolar, balonização e corpúsculos de Mallory (setas). Conclusão: Esteato-hepatite, atividade discreta a moderada, estágio 1. HE, 40x.

5.2.5 DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico mais freqüente foi o de esteato-hepatite, feito em 77% dos pacientes. O diagnóstico de esteato-hepatite foi dado na presença de esteatose macrovacuolar associado a balonização e/ou fibrose perissinusoidal (**Tabelas 14 e 15**).

Vinte e duas biópsias apresentaram quadro histológico sem esteatose (macrovacuolar ou microvacuolar). Dezenove delas associaram balonização com inflamação acinar e/ou fibrose perissinusoidal. Balonização foi discreta em dezesseis deles, um caso não apresentou balonização e um caso exibiu balonização moderada. A distribuição da balonização foi aleatória em nove casos e nas dez biópsias restantes distribuiu-se entre as zonas 3 ou 3 e 2. Inflamação acinar esteve ausente em oito casos e, quando ocorreu, foi discreta. Inflamação portal esteve presente em nove casos e foi graduada como discreta em todos eles. Fibrose perissinusoidal grau I foi vista em dezesseis amostras e esteve ausente em três. Fibrose portal, discreta ocorreu em quatro casos. Três casos rotulados como "fígado com alterações histológicas mínimas" apresentaram, todos eles, inflamação portal e fibrose perissinusoidal de graus discretos, em zona 3, sem outros achados.

Hepatite crônica foi diagnosticada em um caso, na qual a inflamação portal mononuclear, com atividade de interface, foi mais intensa do que os achados de esteatose macrovacuolar, balonização, inflamação acinar e fibrose perissinusoidal (**Fig 11**)

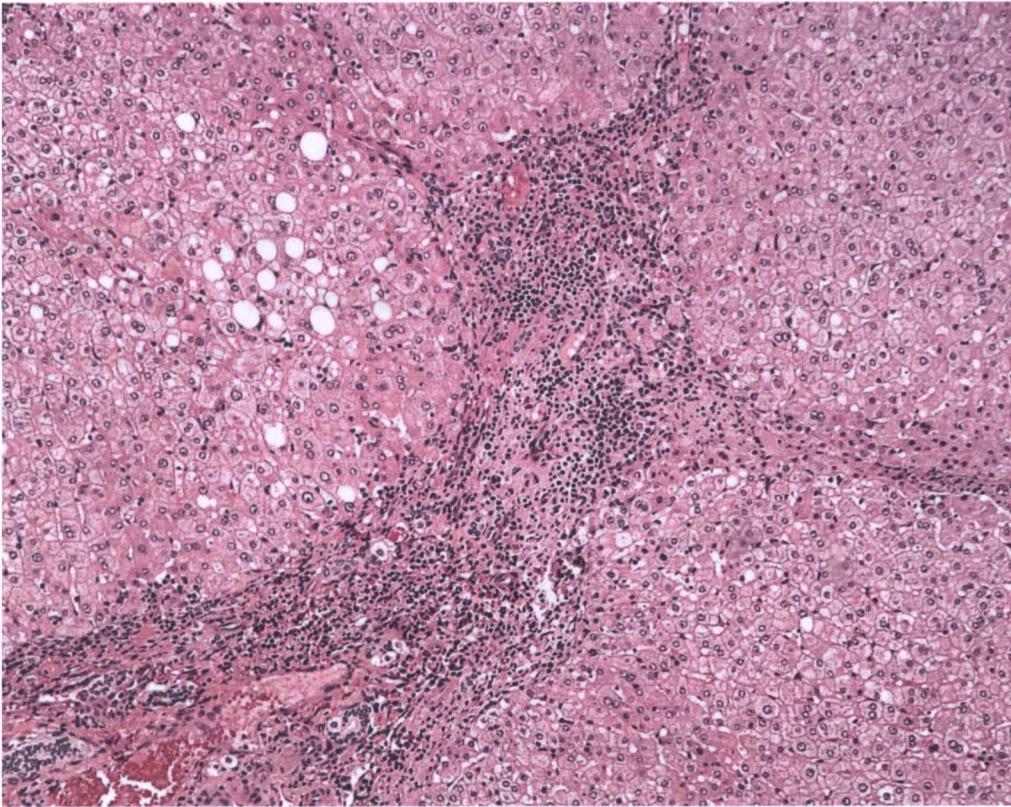


Figura 11. PC 1982/04. Alargamento portal por inflamação intensa com atividade de interface e fibrose com formação de septos. Esteatose macrovacuolar discreta em zona 1, peri-portal. Conclusão: Hepatite crônica. HE, 10x.

Tabela 14. Frequência de diagnósticos em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

DIAGNÓSTICOS	(%)
Esteato-hepatites	77
Balonização e/ou inflam. parenquimatosa e/ou fibrose perissinusoidal	19
Alterações mínimas	3
Hepatite crônica	1

Tabela 15. Diagnósticos histológicos de 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica segundo a distribuição dos sexos.

Sexo n (%)	Masculino	Feminino
Esteato-hepatites	26 (86,7)	51 (73,9)
Balonização e/ou inflamação acinar e/ou fibrose perissinusoidal	4 (12,9)	15 (21,7)
Alterações mínimas	0	3 (4,4)
Hepatite crônica	1 (3,2)	0

5.2.6 ATIVIDADE DAS ESTEATO-HEPATITES

Gradação de atividade das esteato-hepatites baseou-se na avaliação da intensidade da balonização e da inflamação acinar. No nosso material 10% dos casos apresentaram atividade necro-inflamatória moderada. Cinquenta casos tinham atividade discreta e um caso não mostrou atividade necro-inflamatória atual. (Tabelas 16 e 17).

Tabela 16. Distribuição quanto à intensidade de atividade nos 77 casos de esteato-hepatites em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Graus	0	I	II	III
%	1	50	16	10

Tabela 17. Distribuição de atividade nos 77 casos de esteato-hepatites em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica, segundo a distribuição dos sexos.

Graus	Masculino (%)	Feminino (%)
0	0	1 (2,0)
1	16 (51,6)	34 (49,3)
2	7 (22,6)	9 (13,0)
3	3 (9,7)	7 (10,1)

5.2.7 ESTADIAMENTO DAS ESTEATO-HEPATITES

O estadiamento foi feito com base na presença e na gradação das fibroses (perissinusoidal, venular, septal e portal). **(Tabela 18)**. Sessenta e nove biópsias foram diagnosticadas como estadio I. Três casos de esteato-hepatites não tinham fibrose perissinusoidal. Houve apenas um caso com estadio 4, cirrose hepática. **(Fig.12)**.

Tabela 18. Distribuição quanto ao estadiamento nos 77 casos de esteato-hepatites de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

ESTADIO	0	I	II	III	IV
(%)	3	69	3	1	1

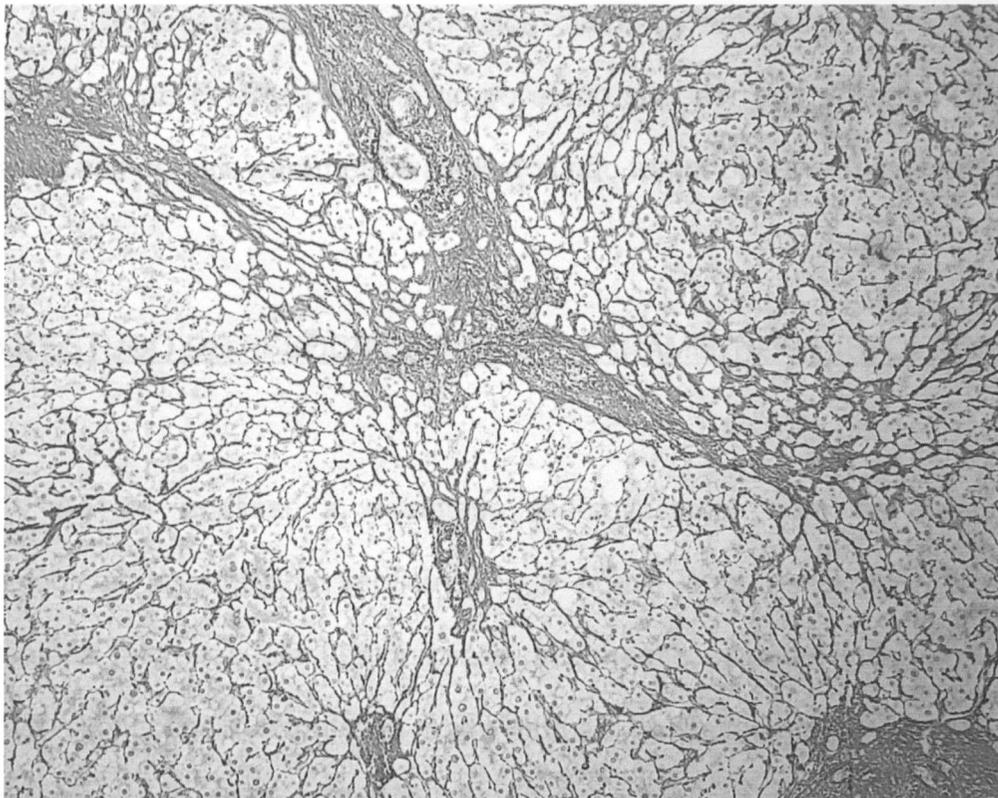


Figura 12. PC 2113/04 Fibrose portal, septal e perissinusoidal no único caso de cirrose desta série. Impregnação pela prata, 10x.

5.3 RESULTADOS ANALÍTICOS

5.3.1 ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS CLÍNICOS

Foi feita estratificação dos pacientes segundo o sexo. A análise comparativa mostrou não haver diferenças estatísticas significantes entre os grupos de homens e de mulheres quando comparados por idade, IMC, dislipidemia, DM2 e HAS. Por outro lado, os homens tiveram valores médios referentes a TGO, TGP e GGT mais elevados do que as mulheres e estes valores foram estatisticamente significantes. Os homens informaram beber mais do que as mulheres e o teste exato de Fisher mostrou diferença estatística entre estes dois grupos (**Tabela 4**).

A análise dos dados evidenciou diferença estatisticamente significativa nas freqüências de HAS e DM2 no grupo etário superior aos 45 anos (**Tabela 5**). Em relação aos demais parâmetros avaliados não foram observadas diferenças.

5.3.2 ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS HISTOLÓGICOS

Ao se analisar a esteatose macrovacuolar com os demais aspectos histológicos já referidos verifica-se que houve uma associação positiva com a esteatose microvacuolar, balonização, inflamação acinar e inflamação portal. Não houve significância estatística entre fibrose perissinusoidal e portal, atividade e estadiamento de doença (**Tabela 19**).

Tabela 19. Análise comparativa da esteatose macrovacuolar com achados histológicos observados em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Achados histológicos	Esteatose macrovacuolar		p-valor
	Ausência n (%)	Presença n (%)	
Esteatose microvacuolar	0 (0)	31 (39,7)	0,00
Balonização	18 (81,8)	77 (98,7)	0,01
Inflamação acinar	11 (50,0)	70 (89,7)	0,00
Inflamação portal	12 (54,5)	62 (79,5)	0,02
Fibrose perissinusoidal	19 (86,4)	76 (97,4)	0,07
Fibrose portal	4 (18,2)	20 (25,6)	0,47
Atividade > 0	18 (81,8)	72 (92,3)	0,15
Estadiamento > 0	19 (86,4)	75 (96,2)	0,12

Em relação aos demais achados histológicos a esteatose microvacuolar esteve associada a esteatose macrovacuolar, a inflamação acinar, ao diagnóstico de esteato-hepatite e a atividade de doença.

Balonização associou-se com significância estatística a esteatose macrovacuolar e inflamação acinar (**Tabela 20**).

Tabela 20 Análise comparativa da balonização com achados histológicos observados em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Achados histológicos	Balonização		p-valor
	Ausência n (%)	Presença n (%)	
Esteatose macrovacuolar	1 (1,3)	77 (98,7)	0,01
Esteatose microvacuolar	0 (0)	31 (100)	0,15
Inflamação acinar	1 (1,2)	80 (98,8)	0,00
Inflamação portal	4 (5,4)	70 (94,6)	0,61
Fibrose perissinusoidal	5 (5,3)	90 (94,7)	0,77
Fibrose portal	0 (0)	24 (100)	0,25
Estadiamento > 0	5 (5,3)	89 (94,7)	0,73

Inflamação acinar fez associações estatisticamente significantes com esteatose macrovacuolar, microvacuolar, balonização e fibrose portal (**Tabela 21**).

Tabela 21. Análise comparativa da inflamação acinar com achados histológicos observados em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Achados histológicos	Inflamação acinar		p-valor
	Ausência n (%)	Presença n (%)	
Esteatose macrovacuolar	8 (10,3)	70 (89,7)	0,00
Esteatose microvacuolar	0 (0)	31 (100)	0,00
Balonização	15 (15,8)	80 (84,2)	0,00
Inflamação portal	12 (16,2)	62 (83,8)	0,18
Fibrose perissinusoidal	18 (18,9)	77 (81,1)	0,66
Fibrose portal	1 (4,2)	23 (95,8)	0,03
Estadiamento > 0	18 (19,1)	76 (80,9)	0,68

Inflamação portal mostrou relação estatística significativa com a esteatose macrovacuolar e com as fibroses perissinusoidal e portal, diagnóstico de esteato-hepatite e estadiamento (**Tabela 22**). Atividade de interface associou-se com relevância estatística a fibrose portal (**Tabela 23**).

Tabela 22. Análise comparativa da inflamação portal com achados histológicos observados em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Achados histológicos	Inflamação portal		p-valor
	Ausência n (%)	Presença n (%)	
Esteatose macrovacuolar	16 (20,5)	62 (79,5)	0,02
Esteatose microvacuolar	8 (25,8)	23 (74,2)	0,98
Balonização	25 (26,3)	70 (73,7)	0,61
Inflamação acinar	19 (23,5)	62 (76,5)	0,18
Fibrose perissinusoidal	22 (23,2)	73 (76,8)	0,02
Fibrose portal	2 (8,3)	22 (91,7)	0,02
Diagnóstico de esteato-hepatite	16 (20,8)	61 (79,2)	0,02
Atividade > 0	22 (24,4)	68 (75,6)	0,24
Estadiamento > 0	22 (23,4)	72 (76,6)	0,04

Tabela 23. Análise comparativa da atividade de interface com achados histológicos observados em 74 biópsias hepáticas com inflamação portal de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

	Atividade de interface		p-valor
	Ausente n=71	Presente n=3	
Esteatose macrovacuolar	59 (83,1) [†]	3 (100)	1,00
Esteatose microvacuolar	22 (31,0)	1 (33,3)	1,00
Balonização	67 (94,4)	3 (100)	1,00
Inflamação acinar	59 (83,1)	3 (100)	1,00
Fibrose perissinusoidal	70 (98,6)	3 (100)	1,00
Fibrose portal	19 (26,8)	3 (100)	0,02
Diagnóstico esteato-hepatite	59 (83,1)	2 (66,7)	1,00
Atividade > 0	70 (98,6)	3 (100)	1,00
Estadiamento > 0	70 (98,6)	3 (100)	1,00

[†] n (%)

Fibrose perissinusoidal associou-se com significância estatística a inflamação portal (Tabela 24).

Tabela 24. Análise comparativa da fibrose perissinusoidal com achados histológicos observados em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Achados histológicos	Fibrose perissinusoidal		p-valor
	Ausência n (%)	Presença n (%)	
Esteatose macrovacuolar	2 (2,6)	76 (97,4)	0,07
Esteatose microvacuolar	0 (0)	31 (100)	0,15
Balonização	5 (5,3)	90 (94,7)	0,77
Inflamação acinar	4 (4,9)	77 (95,1)	0,66
Inflamação portal	1 (1,4)	73 (98,6)	0,02
Fibrose portal	1 (4,2)	23 (95,8)	0,65
Diagnóstico esteato-hepatite	2 (2,6)	75 (97,4)	0,07
Atividade > 0	5 (5,6)	85 (94,4)	0,58

Fibrose portal associou-se com relevância estatística a inflamação acinar e portal (**Tabela 25**).

Tabela 25. Análise comparativa de fibrose portal com achados histológicos observados em 100 biópsias de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

	Fibrose portal		p-valor
	Ausência n (%)	Presença n (%)	
Esteatose macrovacuolar	58 (74,4)	20 (25,6)	0,47
Esteatose microvacuolar	23 (74,2)	8 (25,8)	0,78
Balonização	71 (74,7)	24 (25,3)	0,25
Inflamação acinar	58 (71,6)	23 (28,4)	0,03
Inflamação portal	52 (70,3)	22 (29,7)	0,02
Fibrose perissinusoidal	72 (75,8)	23 (24,2)	0,65
Diagnóstico esteato-hepatite	58 (75,3)	19 (24,7)	0,53
Atividade > 0	66 (73,3)	24 (26,7)	0,06
Estadiamento > 0	71 (75,5)	23 (24,5)	0,55

Diagnóstico de esteato-hepatite associou-se com significância estatística a esteatose microvacuolar, inflamação acinar e portal (**Tabela 26**).

Tabela 26. Análise comparativa do diagnóstico de esteato-hepatite com achados histológicos observados em 100 biópsias de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Achados histológicos	Diagnóstico esteato-hepatite		p-valor
	Ausência n (%)	Presença n (%)	
Esteatose microvacuolar	0 (0)	31 (100)	0,00
Inflamação acinar	11 (13,8)	69 (86,3)	0,00
Inflamação portal	12 (16,4)	61 (83,6)	0,02
Fibrose portal	4 (17,4)	19 (82,6)	0,53
Atividade > 0	18 (20,2)	71 (79,8)	0,15
Estadiamento > 0	19 (20,4)	74 (79,6)	0,12

Atividade associou-se com esteatose microvacuolar, balonização e inflamação acinar.

5.3.3 ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS

Homens relataram maior ingestão alcoólica, apresentaram maiores níveis de transaminases e tiveram maior frequência de esteatose microvacuolar e atividade de doença do que as mulheres, com significâncias estatísticas para estes aspectos (**Tabelas 4, 27 e 28**). Não houve relação com os demais parâmetros clínicos ou laboratoriais.

Tabela 27. Análise comparativa dos achados histológicos em relação ao sexo em 100 biópsias de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Achados histológicos	Sexo		p-valor
	Masculino n (%)	Feminino n (%)	
Esteatose macrovacuolar	27 (87,1)	51 (73,9)	0,14
Esteatose microvacuolar	16 (51,6)	15 (21,7)	< 0,01
Balonização	31 (100)	64 (92,8)	0,32
Inflamação acinar	28 (90,3)	53 (76,8)	0,11
Inflamação portal	21 (67,7)	53 (76,8)	0,34
Fibrose perissinusoidal	29 (93,5)	66 (95,7)	0,64
Fibrose portal	10 (32,3)	14 (20,3)	0,20
Diagnóstico esteato-hepatite	26 (86,7)	51 (73,9)	0,16
Atividade > 0	31 (100)	59 (85,5)	0,03
Estadiamento > 0	28 (90,3)	66 (95,7)	0,37

Quando os pacientes foram estratificados segundo a glicemia (≥ 100 mg/dl) e comparados com dados histológicos, observou-se associações estatisticamente relevantes com esteatose macrovacuolar, inflamação acinar e portal e diagnóstico de esteato-hepatite (**Tabela 28**).

Tabela 28. Análise comparativa dos achados histológicos em relação à glicemia em 100 biópsias de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica..

Achados histológicos	Glicemia		p-valor
	≤ 99 n=59	≥ 100 n=40	
Esteatose macrovacuolar	42 (71,2) [†]	36 (90,0)	0,03
Esteatose microvacuolar	17 (28,8)	14 (35,0)	0,52
Balonização	55 (93,2)	39 (97,5)	0,65
Inflamação acinar	44 (74,6)	37 (92,5)	0,03
Inflamação portal	39 (66,1)	34 (85,0)	0,04
Fibrose perissinusoidal	56 (94,9)	38 (95,0)	1,00
Fibrose portal	12 (20,3)	11 (27,5)	0,41
Diagnóstico esteato-hepatite	41 (70,7)	36 (90,0)	0,03
Atividade > 0	58 (98,3)	40 (100)	1,00
Estadiamento > 0	57 (96,6)	39 (97,5)	1,00

Obesidade grave (grau III), dislipidemia e níveis elevados de TGP associaram-se a uma maior frequência de esteatose macrovacuolar nas biópsias. Não foram observadas diferenças estatísticas quando a esteatose macrovacuolar foi comparada com sexo, HAS, DM2 , HOMA ≥ 3 ou TGO aumentada (**Tabela 29**).

Tabela 29. Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais com esteatose macrovacuolar observada em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Dados clínico-laboratoriais	Esteatose macrovacuolar	p-valor
Sexo		
Masculino	27 (87,1)	0,14
Feminino	51 (73,9)	
IMC		
Grau II	8 (53,3)	0,03
Grau III	70 (82,4)	
Dislipidemia	62 (84,9)	0,01
HAS	45 (84,9)	0,08
DM2	12 (100)	0,11
HOMA ≥ 3	48 (87,3)	0,12
TGO elevado	11 (84,6)	0,85
TGP elevado	51 (73,9)	0,03

Tabela 30. Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais com esteatose microvacuolar observada em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Dados clínico-laboratoriais	Esteatose microvacuolar	p-valor
Sexo		
Masculino	16 (51,6)	< 0,01
Feminino	15 (21,7)	
IMC		
Grau II	3 (20,0)	0,49
Grau III	28 (32,9)	
Dislipidemia	24 (32,9)	0,51
HAS	17 (32,1)	0,81
DM2	1 (8,3)	0,14
HOMA ≥ 3	8 (29,6)	0,66
TGO elevado	24 (27,9)	0,12
TGP elevado	17 (58,6)	< 0,01

Balonização comprometeu hepatócitos em indivíduos de ambos os sexos, independente da idade, sem diferenças quanto a dislipidemia, hipertensão arterial, DM2, níveis de transaminases e HOMA. A relação foi estatisticamente significativa com obesidade grau III (**Tabela 31**).

Tabela 31. Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais com balonização observada em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Dados clínico-laboratoriais	Balonização	p-valor
Sexo		
Masculino	31 (100)	0,30
Feminino	64 (92,8)	
IMC		
Grau II	12 (80,0)	0,03
Grau III	83 (97,6)	
Dislipidemia	71 (97,3)	0,24
HAS	52 (98,1)	0,29
DM2	12 (100)	0,89
HOMA ≥ 3	53 (96,4)	0,84
TGO elevado	12 (92,3)	1,00
TGP elevado	28 (96,6)	1,00

Pacientes que tinham níveis elevados de TGP tiveram com maior frequência inflamação acinar. Inflamação acinar não teve associação estatística relevante com nenhum outro parâmetro (**Tabela 32**).

Tabela 32. Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais com inflamação acinar observada em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Dados clínico-laboratoriais	Inflamação acinar	p-valor
Sexo		
Masculino	28 (90,3)	0,11
Feminino	53 (76,8)	
IMC		
Grau II	10 (66,7)	0,13
Grau III	71 (83,5)	
Dislipidemia	61 (83,6)	0,28
HAS	46 (86,8)	0,12
DM2	11 (91,7)	0,32
HOMA \geq 3	48 (87,3)	0,06
TGO elevado	12 (92,3)	0,26
TGP elevado	28 (96,6)	0,01

Inflamação portal e fibrose perissinusoidal não se associaram com significância estatística a nenhum parâmetro clínico ou laboratorial.

Presença de fibrose portal esteve associada com idade acima dos 45 anos (Tabela 33).

Tabela 33. Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais e demográficos com fibrose portal observada em 100 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Dados clínico-laboratoriais e demográficos	Fibrose portal	p-valor
Idade		
< 45	12 (17,6)	0,03
≥ 45	12 (37,5)	
Sexo		
Masculino	10 (32,3)	0,20
Feminino	14 (20,3)	
IMC		
Grau II	1 (6,7)	0,17
Grau III	23 (27,1)	
Dislipidemia	19 (26,0)	0,44
HAS	16 (30,2)	0,12
DM2	5 (41,7)	0,24
HOMA	15 (27,3)	0,39
TGO elevado	4 (30,8)	0,74
TGP elevado	10 (34,5)	0,10

Diagnóstico de esteato-hepatite teve associação estatisticamente significativa com obesidade grau III, dislipidemia, diabetes e níveis elevados de TGP (**Tabela 34**).

Tabela 34. Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais com diagnóstico de esteato-hepatite observado em 77 biópsias hepáticas de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Dados clínico-laboratoriais	Diagnóstico esteato-hepatite	p-valor
Sexo		
Masculino	26 (86,7)	0,16
Feminino	51 (73,9)	
IMC		
Grau II	8 (53,3)	0,02
Grau III	69 (82,1)	
Dislipidemia	61 (84,7)	0,01
HAS	44 (84,6)	0,09
DM2	12 (100)	0,04
HOMA \geq 3	47 (87,0)	0,07
TGO elevado	10 (83,30)	0,50
TGP elevado	26(92,6)	0,04

Estadiamento e atividade das esteato-hepatites não se associaram com significância estatística a nenhum achado clínico ou laboratorial.

Sobrecarga de ferro esteve presente em duas biópsias, porém não houve relação entre níveis de ferritina, transferrina ou ferro plasmático que justificassem este achado histopatológico.

No grupo dos vinte e dois pacientes com quadros histológicos sem esteatose observou-se que 68% dos pacientes tinham menos de 45 anos e 18 eram mulheres. Nenhum destes pacientes era diabético e 38% apresentaram HOMA \geq 3. Estes pacientes exibiram quadros histológicas variados, associando balonização (18 casos) e/ou inflamação acinar (11 casos) e/ou inflamação portal (12 casos) e/ou fibrose perissinusoidal (19 casos) e/ou fibrose portal (quatro casos).

O paciente com diagnóstico histológico de hepatite crônica não mostrou marcadores virais positivos para VHB e VHC. A única paciente, desta série, com marcadores virais positivos teve diagnóstico de esteato-hepatite com atividade e

estadiamento discretos. Tratava-se de uma mulher de 47 anos de idade, diabética e hipertensa, com história de ingestão alcoólica superior a 20g/dia e exposição à produtos petroquímicos, sem dislipidemia, nem alterações no perfil hepático.

A biópsia, na qual foi diagnosticada cirrose, correspondeu a uma paciente do sexo feminino, de 45 anos, diabética, hipertensa e dislipidêmica com IMC de 59,17 e níveis normais de transaminases.

Quando comparados os aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes expostos a produtos petroquímicos houve associação com significância estatística quanto a dislipidemia e ingestão alcoólica (**Tabelas 35**). Não houve associação estatística relevante quanto aos parâmetros histológicos.

Tabela 35. Análise comparativa dos dados clínico-laboratoriais de 100 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica segundo exposição à produtos petroquímicos.

	N (%)	Exposição		p-valor
		Sim n (%)	Não n (%)	
Idade				
< 45	63 (70,8)	7 (58,3)	56 (72,7)	0,31
≥ 45	26 (29,2)	5 (41,7)	21 (27,3)	
IMC				
Grau II	13 (14,6)	1 (8,3)	12 (15,6)	0,51
Grau III	76 (85,4)	11 (91,7)	65 (84,4)	
Dislipidemia	63 (70,8)	4 (33,3)	59 (76,6)	0,02
HAS	47 (52,8)	6 (50,0)	41 (53,2)	0,83
DM2	11 (12,4)	2 (16,7)	9 (11,7)	0,63
Ingestão alcoólica	12 (13,6)	4 (33,3)	8 (10,5)	0,03
HOMA ≥ 3	47 (64,4)	6 (54,5)	41 (66,1)	0,46
TGO elevado	12 (13,6)	3 (25,0)	9 (11,8)	0,22
TGP elevado	26 (29,9)	5 (41,7)	21 (28,0)	0,34

6 DISCUSSÃO

Este é um estudo descritivo de corte transversal, com uma casuística de cem pacientes obesos, submetidos à biópsia hepática no curso de cirurgia bariátrica laparoscópica. Caracterizaram-se os aspectos clínicos, demográficos e laboratoriais destes pacientes, relacionando-os com a histologia hepática.

Na análise dos aspectos clínicos e demográficos verificamos que nesta série houve uma freqüência de 69% do sexo feminino. Este predomínio assemelha-se ao que é relatado em outras séries (ABRAMS *et al.*, 2004; BEYMER *et al.*, 2003; DIXON *et al.*, 2001; SILVERMAN *et al.*, 1990; SOLGA *et al.*, 2005). Dados do IBGE (IBGE, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003) mostram que, no estado da Bahia, a população obesa feminina é maior do que a masculina e, talvez por motivos estéticos, mulheres procuram mais a cirurgia bariátrica do que homens.

A média de idade nesta amostra foi de 37,59 anos e 68% dos pacientes estavam abaixo dos 45 anos. Não houve diferenças quanto ao sexo entre os dois grupos etários. Pacientes mais idosos apresentaram com maior freqüência diabetes e hipertensão. Encontram-se registros na literatura de pacientes com diagnóstico de NASH em faixas etárias mais velhas, acima de 45 ou 50 anos. Idade avançada é considerada fator de risco para progressão de fibrose em NASH (ANGULO *et al.*, 1999; DIEHL *et al.*, 1988; MATTEONI *et al.*, 1999; POWELL *et al.*, 1990; RATZIU *et al.*, 2000).

Oitenta e cinco pacientes tiveram diagnóstico de obesidade grave. IMC grau III associou-se com esteatose macrovacuolar, balonização e diagnóstico de esteato-hepatite. A relação entre IMC elevado, esteatose e NASH foi descrita por ANGULO

et al. (1999), não só como fator predisponente para NASH, mas também como fator de risco para o desenvolvimento de fibrose hepática e cirrose.

Treze pacientes (oito homens e cinco mulheres) referiram ingestão alcoólica acima de 20 g / dia (cerveja), oito deles tiveram perfil hepático normal e todos eles apresentaram quadros de esteato-hepatite estadio 1, sendo que a atividade foi discreta em dez casos e moderada em dois. A publicação de DIXON *et al.* (2001) sugere que o consumo moderado de álcool (> 20 e < 100 g/semana) parece reduzir o risco de NAFLD através da diminuição da resistência à insulina.

A co-morbidade mais freqüente foi a dislipidemia, presente em 73% dos pacientes. Neste estudo a dislipidemia encontrada referiu-se a colesterol HDL baixo e associou-se, com significância estatística, à presença de esteatose macrovacuolar e ao diagnóstico de esteato-hepatite. ABRAMS *et al.* (2004) analisaram um grupo de 195 pacientes obesos graves submetidos à cirurgia bariátrica e encontraram HDL baixo em 75% deles, dado semelhante ao desta série.

Cinqüenta e três por cento dos casos apresentaram hipertensão arterial sistêmica. Neste estudo, HAS não se associou com relevância estatística a nenhum parâmetro histológico, nem com o diagnóstico de esteato-hepatite ou o estadiamento, ao contrário do relatado por DIXON *et al.* (2001). Estes autores pontuaram a associação da HAS e da resistência à insulina, aspectos da síndrome metabólica, com formas avançadas de fibrose na esteato-hepatite não-alcoólica em obesos com IMC > 35 Kg/m². É importante salientar que nessa casuística de 105 pacientes, 26 (25%) deles tiveram diagnósticos de NASH e a média de idade foi de 44,0 anos. Nesta amostra aqui relatada os pacientes eram mais obesos (85% tinham obesidade grau III), mais jovens (68% estavam abaixo dos 45 anos) e apresentaram, com maior freqüência, esteato-hepatites (77% dos casos).

Nesta pesquisa 12 pacientes tinham diagnóstico clínico de DM2 e 54 apresentaram resistência à insulina ($HOMA \geq 3$). Todos os pacientes com DM2 tiveram diagnóstico de NASH, sendo que dois casos com fibrose avançada estão neste grupo. Ademais, no grupo dos vinte e dois pacientes sem esteatose nenhum era diabético. Este resultado está em concordância com a literatura que enfatiza a presença de DM2 como fator predisponente para NASH e risco para desenvolver fibrose e cirrose (ABRAMS *et al.*, 2004; ANGULO *et al.*, 1999; DIXON *et al.*, 2001; LUDWIG *et al.*, 1980; RATZIU *et al.*, 2000; SILVERMAN *et al.*, 1990; SIQUEIRA *et al.*, 2005).

A frequência de co-morbidades encontrada nesta pesquisa foi semelhante à descrita por MUST *et al.* (1999) que relataram presença de, pelo menos, uma co-morbidade associada à obesidade grave em 75% dos casos. As séries publicadas na literatura informam que quanto maior o número de co-morbidades presentes num paciente, maiores são as chances de desenvolver NASH com fibrose avançada (ADAMS *et al.*, 2005; ANGULO *et al.*, 1999; SILVERMAN *et al.*, 1990; SOLGA *et al.*, 2005). Quarenta e três por cento dos pacientes, neste estudo, além da obesidade eram hipertensos e dislipidêmicos. A paciente com cirrose, nesta série, tinha 45 anos, IMC de 59 Kg/m^2 , era diabética, dislipidêmica e hipertensa. Outro paciente desta série com NASH, estadio 3 (fibrose septal incompleta), tinha 47 anos, IMC de 47,88 e apresentava DM, HAS e dislipidemia.

Quanto aos achados laboratoriais, embora haja forte associação entre níveis elevados de TGO / TGP e NASH (ABRAMS *et al.*, 2004; ANGULO *et al.*, 1999), o estudo de MOFRAD *et al.* (2003) mostra que todo o espectro histológico da NAFLD pode ser diagnosticado em pacientes com valores normais de transaminases. Nesta amostra observaram-se enzimas hepáticas dentro da normalidade na vigência de

fibrose avançada (cirrose). O diagnóstico de cirrose na ausência de anormalidades bioquímicas aponta para a importância e a necessidade da inclusão de biópsia hepática no protocolo das cirurgias bariátricas. Sugere-se também que os critérios clínicos usados para indicação de biópsia em pacientes com esteatose hepática precisam ser reconsiderados.

Esteatose macrovacuolar isolada não foi encontrada nesta série, contrariando dados publicados pela maioria dos autores (ABRAMS *et al.*, 2004; DIXON *et al.*, 2001; MATTEONI *et al.*, 1999; SILVERMAN *et al.*, 1990; SOLGA *et al.*, 2005; WANLESS & LENTZ, 1990). Em todos os nossos casos a esteatose foi vista associada a algum grau de balonização. A diferença em relação aos dados da literatura talvez se prenda ao fato de que os demais autores, apesar de não definirem em suas metodologias, limitem o diagnóstico de NASH a balonização moderada a intensa. Nós adotamos a presença de balonização de qualquer intensidade como critério suficiente para diagnóstico de NASH. Utilizamos o *cut-off* de mais de 5% de envolvimento do parênquima para diagnosticar esteatose macrovacuolar. Embora este critério não seja reconhecido universalmente, é uma referência adotada em livros de texto (SHERLOCK, 1993), na classificação de BRUNT *et al.* (1999) e na proposta do Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (KLEINER *et al.*, 2005). A ausência de esteatose na vigência de dano hepatocelular (balonização) e fibrose perissinusoidal sugerem que outras patogêneses possam estar implicadas, tornando estes eventos independentes no contexto da NAFLD. Isto é aparentemente contrário ao sugerido por DAY & JAMES (1998), na hipótese dos dois golpes, no qual a esteatose representaria a primeira agressão. É pertinente enfatizar que nossa amostra está constituída, em sua

maioria, por uma população jovem e que talvez o estágio de balonização preceda a esteatose. Este fato necessita de investigação futura.

Balonização e fibrose perissinusoidal foram os principais achados histopatológicos, presentes em 95% das biópsias. Este percentual é muito superior ao encontrado na literatura, cujas referências para a fibrose são de 40% (MACHADO *et al.*, 2006). No que se refere à fibrose perissinusoidal, o uso de uma coloração especial para fibras colágenas (picro-sírius) pode estar contribuindo para um diagnóstico mais acurado. A técnica usada para detecção de fibrose na maioria dos estudos publicados é o tricrômico de Masson (BRUNT *et al.*, 2004; DIEHL *et al.*, 1988), que não é específica para detecção dessas fibras e por isso pode estar contribuindo para uma sub-avaliação. Consideramos que a presença de qualquer quantidade de fibrose perissinusoidal já é um indicador de fibrogênese aumentada. Não há dados na literatura quanto a relação entre fibrose incipiente e risco de evolução para cirrose, e este dado precisaria ser avaliado prospectivamente. Balonização passou a ser mais enfatizada após a publicação de MATTEONI *et al.*, (1999) que relacionou a sua presença com quadros de NASH de pior prognóstico. Entretanto, nesse trabalho não há menção a sua intensidade. Apesar disso apenas 60% dos patologistas a reconhecem como critério diagnóstico para NASH (BRUNT, 2004). A balonização é provavelmente consequência de dano às membranas das organelas citoplasmáticas. Alguns autores sugerem que possa refletir uma alteração adaptativa da célula à agressão (CALDWELL *et al.*, 1999). Na realidade o significado da balonização precisa ser melhor esclarecido através de avaliações imunoistoquímicas do conteúdo hepatocelular e de estudos sistemáticos de microscopia eletrônica.

Inflamação portal foi vista em 74% dos casos e estava acompanhada de fibrose portal em 24% deles. Inflamação portal associou-se com significância estatística a esteatose macrovacuolar, fibrose perissinusoidal, fibrose portal e estadiamento de doença. Inflamação portal pode estar relacionada com antígenos parasitários ou absorção de toxinas bacterianas por aumento de permeabilidade intestinal na obesidade. É conhecida a relação entre lipopolissacarídeos da membrana bacteriana e ativação de células estreladas. Publicação recente sobre população pediátrica (SCHWIMMER *et al.*, 2005) sugere dois tipos de NASH, o tipo 1 caracterizado por esteatose, balonização e fibrose perissinusoidal e o tipo 2 apresentando esteatose, inflamação portal e fibrose portal. O tipo 2 está relacionado com forma mais grave de fibrose. As três biópsias desta série com atividade de interface apresentaram fibrose portal associada. WASHINGTON *et al.*, (2000) correlacionou grau de ativação das HSC com fibrose hepática e esteatose, mas não com atividade inflamatória. Enquanto que o grupo de CORTEZ-PINTO (2001) encontrou associação com grau de inflamação acinar e portal, mas não com esteatose. ABRAMS *et al.*, (2004) noticiaram a presença exclusiva de fibrose portal em pacientes obesos graves sem quadro histológico de NASH e relataram a associação com alterações glicêmicas. Nesta série não houve biópsia com fibrose portal como único achado.

O diagnóstico mais freqüente nesta série foi o de esteato-hepatite (77% dos pacientes). Os relatos na literatura quanto ao diagnóstico de NASH em obesos variam de 24% a 98%, com uma média de 37% (MACHADO *et al.*, 2006). Esta variabilidade pode ser explicada pelo uso de diferentes critérios para a identificação de NASH, ou por diferenças étnicas, de dietas e estilos de vida. Esta grande variabilidade de achados aponta para a necessidade de se criar um sistema único

de referência que uniformize os critérios histológicos e permita a reprodutibilidade dos resultados. Neste estudo utilizamos os critérios do Clube de Fígado da Sociedade Brasileira de Patologia que estabelece o diagnóstico de NASH na vigência de esteatose macrovacuolar e/ou balonização e/ou fibrose perissinusoidal. Esta classificação não dá ênfase à presença de inflamação parenquimatosa, criando uma questão semântica, já que o sufixo “ite” refere-se a processos inflamatórios. A falta de critérios universais para o diagnóstico de NASH traz um problema metodológico quanto a tornar comparáveis os diversos estudos publicados. KLEINER *et al.* (2005) criaram um sistema de gradação histológica a fim de avaliar a atividade e dessa forma tentar definir NASH. Esse sistema foi denominado *NAFLD Activity Score* ou NAS e contempla 14 aspectos, quatro deles (esteatose, balonização, inflamação acinar e fibrose) avaliados semi-quantitativamente e nove referidos como presentes ou ausentes. Quando se comparou os diagnósticos desta amostra com os critérios do NAS não houve grandes discrepâncias: os 77 casos diagnosticados como esteato-hepatite, apresentaram escores ≥ 5 e preencheram os critérios para NASH; dos 22 casos sem esteatose vistos neste estudo, dez casos foram identificados como “não-NASH” e doze casos tiveram escores entre 3 e 5, considerado limítrofe para o diagnóstico de NASH. Os 22 casos sem esteatose não podem ser agrupados na categoria de NAFLD, já que não apresentam a característica principal que a nomeia, tornando-se necessária a criação de nova nomenclatura, além de uma melhor compreensão de seu significado clínico e prognóstico.

O diagnóstico de esteato-hepatite nesta série foi embasado na presença de esteatose macrovacuolar, esteatose microvacuolar, balonização, inflamação acinar e portal. É aceito que o diagnóstico de NASH deva-se basear em vários critérios

histológicos ao invés de um ou dois aspectos (ANGULO *et al.*, 1999; BRUNT *et al.*, 1999; BRUNT *et al.*, 2000; KLEINER *et al.*, 2005; LUDWIG *et al.*, 1980; MATTEONI *et al.*, 1999; SILVERMAN *et al.*, 1990). Entretanto há controvérsias na literatura sobre quais são estes critérios.

Quanto aos parâmetros clínicos, IMC grau III, dislipidemia, DM2, e TGP elevado associaram-se a uma maior frequência de diagnósticos de esteato-hepatites. Estas associações estão reportadas na literatura (ANGULO *et al.*, 1999; LUDWIG *et al.*, 1980; SOLGA *et al.*, 2005).

O diagnóstico de esteato-hepatite foi firmado em 83,9% dos homens e em 73,9% das mulheres. Os achados deste estudo não coincidem com os de ABRAMS *et al.* (2004), DIXON *et al.* (2001), SILVERMAN *et al.* (1990) e SOLGA *et al.* (2005), que registraram um predomínio de mulheres. A publicação de BACON *et al.* (1994) chamou atenção para a ocorrência de NASH em homens, não-obesos e não-diabéticos.

Na presente série, comparando-se os dois sexos, notou-se que os homens apresentaram NASH com maior atividade de doença e que isto se associou, com significância estatística, a maiores níveis de transaminases, relatos de maior ingestão alcoólica e maior frequência de esteatose microvacuolar.

Fibrose hepática avançada (fibrose em ponte e cirrose) foi vista num pequeno número de casos (3%) e isto provavelmente é devido ao fato destes pacientes serem mais jovens do que os relatados na literatura (ABRAMS *et al.*, 2004; BEYMER *et al.*, 2003; DIXON *et al.*, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2005; SILVERMAN *et al.*, 1990).

Doença hepática é uma condição freqüente em pacientes obesos, apresentando um espectro variado de alterações histológicas. Os pacientes podem ser assintomáticos, mesmo na vigência de fibrose avançada. Aspectos da síndrome

metabólica e sexo masculino estão fortemente associados a NASH. Balonização e fibrose perissinusoidal podem acontecer na ausência de esteatose e ou inflamação parenquimatosa. Assim, o presente estudo mais uma vez enfatiza a importância da biópsia hepática na avaliação de pacientes com obesidade grave, mesmo demonstrando-se que na maioria dos casos a lesão hepática é discreta. Além disso, aponta para a necessidade da adoção de um sistema de avaliação das alterações histológicas hepáticas e de investigação sistemática da patogênese dessas lesões e seus significados prognósticos. Estudos prospectivos de acompanhamento serão importantes para avaliar a evolução das alterações hepáticas nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

7 CONCLUSÕES

1. Esteato-hepatite com atividade discreta foi o diagnóstico mais freqüente nesta série.
2. Pacientes com idades mais avançadas têm mais DM2, HAS e fibrose portal.
3. Dislipidemia associou-se, significativamente, com esteatose macrovacuolar e esteato-hepatite.
4. Níveis normais de transaminases podem ocorrer em pacientes com doença hepática avançada.
5. Homens apresentaram níveis de transaminases mais elevados e estes se associaram com significância estatística a esteatose microvacuolar e atividade de doença.
6. Balonização e fibrose perissinusoidal podem ocorrer em pacientes sem esteatose.
7. O estadiamento não se associou a nenhum parâmetro clínico-laboratorial.

8 REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMS, G. A.; KUNDE, S. S.; LAZENBY, A. J.; CLEMENTS, R. H. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: a spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, **40**: 475-83, 2004.

ADAMS, L. A.; LYMP, J. F.; SAUVER, J. ST.; SCHUYLER, S. O.; LINDOR, K. D.; FELDSTEIN, A.; ANGULO, P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. **Gastroenterology**, **129**:113-21, 2005.

ADAMS, L. A.; SCHUYLER, S.; LINDOR, K. D.; ANGULO, P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. **J. Hepatol.**, **42**:132-8, 2005.

ADLER, M.; SCHAFFNER, F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. **Am. J. Med.**, **67**:811-16, 1979.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, **29**: S43-8, 2006.

ANGULO, P.; KEACH, J. C.; BATTS, K. P.; LINDOR, K. D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, **30**:1356-62, 1999.

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

BACON, B. R.; FARAHVASH, M.J.; JANNEY, C. G.; NEWSCHWANDER-TETRI, B. A. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. **Gastroenterology**, **107**:1103-9, 1994.

BANNER, B. F.; SAVAS, L.; ZIVNY, J.; TORTORELLI, K.; BONKOVSKY, H. L. Ubiquitin as a marker of cell injury in nonalcoholic steatohepatitis. **Am. J. Clin. Pathol.**, **114**: 860-6, 2000.

BEYMER, C.; KOWDLEY, K. V.; LARSON, A.; EDMONSON, P.; FLUM, D. R. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. **Arch. Surg.**, **138**: 1240-4, 2003.

BRUNT, E. M.; JANNEY, C. G.; BISCEGLIE, A. M.; NEWSCHWANDER-TETRI, B. A.; BACON, B. R. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. **Am. J. Gastroenterol.**, **94**:2467-74, 1999.

BRUNT, E. M. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. **Semin. Liver Dis.**, **21**:3-16, 2001.

BRUNT, E. M.; TINIAKOS, D. G. Pathology of steatohepatitis. **Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.**, **16**: 691-707, 2002.

BRUNT, E. M. Nonalcoholic steatohepatitis. **Semin. Liver Dis.**, **24**:3-20, 2004.

BRUNT, E. M. Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatol. Res.**, **33**:68-71, 2005.

BUGIANESI, E.; ZANNONI, E.; VANNI, E.; MARZOCCHI, R.; MARCHESINI, G. N. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance a cause-effect relationship? **Dig. Liver Dis.**, **36**:165-73, 2004.

BURT, A. D.; MUTTON, A.; DAY, C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. **Semin. Diagn. Pathol.**, **15**:246-58, 1998.

BURT, A. D. Steatosis and steatohepatitis. **Current Diag. Pathol.**, **7**:141-7, 2001.

CALDWELL, S. H.; SWERDLOW, R. H.; KHAN, E. M.; IEZZONI, J. C.; HESPENHEIDE, E. E.; PARKS, J. K.; PARKER JR, W. D. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. **J. Hepatol.**, **31**:430-4, 1999.

CALDWELL, S. H.; OELSNER, D. H.; IEZZONI, J. C.; HESPENHEIDE, E. E.; BATTLE, E. H.; DRISCOLL, C. J. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. **Hepatology**, **29**:664-9, 1999.

CALDWELL, S. H.; CRESPO, D. M. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of nonalcoholic fatty liver disease. **J. Hepatol.**, **40**:578-84, 2004.

CALLE E. E.; THUN M. J.; PETRELLI, J. M.; RODRIGUEZ, C.; HEATH, CLARK, W. JR. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U. S. adults. **N. Engl. J. Med.**, **341**:1097-105, 1999.

CALLE, E. E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nat. Rev. Cancer**, **4**:579-91, 2004.

CANBAY, A.; TAIMR, P.; TOROK, N.; HIGUCHI, H.; FRIEDMAN, S.; GORES, G.J. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. **Lab. Invest.**, **83**:655-63, 2003.

CHITTURI, S.; FARRELL, G. C. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. **Semin. Liver Dis.**, **21**:27-41, 2001.

CHITTURI, S.; FARRELL, G. C.; FROST, L.; KRIKETOS, A.; LIN, R.; LIDDLE, C.; SAMARASINGHE, D.; GEORGE, J. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? **Hepatology**, **36**:402-9, 2002.

CHOUHDURY, J.; SANYAL, A. J. Clinical aspects of fatty liver disease. **Semin. Liver Dis.**, **24**:349-62, 2004.

- CLARK, J. M.; BRANCATI, F. L.; DIEHL, A. M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferases levels in the United States. **Am. J. Gastroenterol.**, **98**:960-7, 2003.
- CLOUSTON, A. D.; POWELL, E. E. Interactions of nonalcoholic fatty liver disease with other liver disease. **Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.**, **16**:767-81, 2002.
- CONSIDINE, R.V.; SINHA, M. K.; HEIMAN, M. L.; KRIAUCIUNAS, A.; STEPHENS, T. W.; NYCE, M. R.; OHANNESIAN, J. P.; MARCO, C. C.; MCKEE, L. J.; BAUER, T. L.; CARO, J. F. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **N. Engl. J. Med.**, **334**: 292-5, 1996.
- CORTEZ-PINTO, H.; BAPTISTA, A.; CAMILO, M. E.; VALENTE, A.; SARAGOÇA, A.; MOURA, M. C. Nonalcoholic steatohepatitis clinic pathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. **Dig. Dis. Sci.**, **41**:172-79, 1996.
- CORTEZ-PINTO, H.; LIN, H. Z.; YANG, S Q.; DA COSTA, S. D.; DIEHL, A. M. Lipids up-regulate uncoupling protein-2 expression in rat hepatocytes. **Gastroenterology**, **116**:1184-93, 1999.
- CORTEZ-PINTO, H.; BAPTISTA, A.; CAMILO, M. E.; DE MOURA, M. C. Hepatic stellate cell activation occurs in nonalcoholic steatohepatitis. **Hepato-Gastroenterol.**, **48**:87-90, 2001.
- CORTEZ-PINTO, H.; DE MOURA, M. C.; DAY, C.P. Nonalcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. **J. Hepatol.**, **44**:197-208, 2006.
- COTRIM, H. P.; ANDRADE, Z. A.; PARANÁ, R.; PORTUGAL, M.; LYRA, L. G.; DE FREITAS, L. A. R. Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. **Liver**, **19**:299-304. 1999.
- CRESPO, J.; CAYON, A.; FERNANDEZ-GIL, P.; HERNANDEZ-GUERRA, M.; MAYORGA, M.; DOMINGUEZ-DIEZ, A.; FERNANDEZ-ESCALANTE, J. C.; PONS-ROMERO, F. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. **Hepatology**, **34**:1158-63, 2001.
- DAY, C. P.; JAMES, O. F. W. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? **Hepatology**, **27**:1463-65, 1998.
- DAY, C. P.; JAMES, O. F. W. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? **Gastroenterology**, **114**:842-45, 1998.
- DAY, C. P. Pathogenesis of steatohepatitis. **Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.**, **16**:663-78, 2002.
- DIEHL, A. M.; GOODMAN, Z.; ISHAK, K. G. Alcohol like liver disease in nonalcoholics: a clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. **Gastroenterology**, **95**:1056-62, 1988.

DIEHL, A. M. Lessons from animal models of NASH. **Hepatol. Res.**, **33**:138-44, 2005.

DIEHL, A. M.; LI, Z. P.; LIN, H. Z.; YANG, S. Q. Cytokines and pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. **Gut**, **54**:303-6, 2005.

DIXON, J. B.; BHATAL, P. S.; O'BRIEN, P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in severely obese. **Gastroenterology**, **121**:91-100, 2001.

DIXON, J. B.; O'BRIEN, P. E.; BHATAL, P. S. A wider view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis (reply). **Gastroenterology**, **122**:841-42 2002.

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **J.A.M.A.**, **285**:2486-97, 2001.

FAIN, J. N.; MADAN, A. K.; HILER, M. I.; CHEEMA, P.; BAHOUTH, S. W. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. **Endocrinology**, **145**:2273-82, 2004.

FELDSTEIN, A. E. ; CANBAY, A.; ANGULO, P.; TANIANI, M.; BUGART, L. J.; LINDOR, K. D.; GORES, G.J. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. **Gastroenterology**, **125**: 437-43, 2003.

FELDSTEIN, A. E.; WERNEBURG, N. W.; CANBAY, A.; GUICCIARDI, M. E.; BRONK, S. F.; RYDZEWSKI, R.; BUGART, L. J.; GORES, G.J. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. **Hepatology**, **40**:185-94, 2004.

FLEGAL, K. M.; CARROL, M. D.; KUCZMARSKI, R.J.; JOHNSON, C. L. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends. **Inter. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, **22**:39-47, 1998.

FLEGAL, K. M.; CARROL, M. D.; OGDEN, C. L.; JOHNSON, C. L. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. **J.A.M.A.**, **288**: 1723-27, 2002.

FROMENTY, B.; PESSAYRE, D. Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis. Effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. **J. Hepatol.**, **26**: (Suppl.2) 43-53, 1997.

FUKUHARA, A.; MATSUDA, M.; NISHIZAWA, M.; SEGAWA, K.; TANAKA, M.; KISHIMOTO, K.; MATSUKI, Y.; MURAKAMI, M.; ICHISAKA, T.; MURAKAMI, H.; WATANABE, E.; TAKAGI, T.; AKIYOSHI, M.; OHTSUBO, T.; KIHARA, S.; YAMASHITA, S.; MAKISHIMA, M.; FUNAHASHI, T.; YAMANAKA, S.; HIRAMARSU, R.; MATSUZAWA, Y.; SHIMOMURA, I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. **Science**, **307**:426-30, 2005.

GLUUD, C.; CHRISTOFFERSEN, P.; ANDERSEN, T.; MORTON, J. A.; MCGEE, J. O. Occurrence and significance of Mallory bodies in morbidly obese patients. An immunohistochemistry study. **Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.**, **92**: 39-43, 1984.

GRUNDY, S. M.; BARONDESS, J. A.; HASTED, C. H.; HUTH, E. J. Gastrointestinal surgery for severe obesity: 1991 NIH Consensus Statement. **Nutrition**, **12**:397-402, 1996.

GRUNDY, S. M.; BREWER JR, B.; CLEEMAN, J. I.; SMITH JR, S. C.; LENFANT, C. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute / American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. **Circulation**, **109**:433-38, 2004.

HARRISON, S. A.; KADAKIA, S.; LANG, K. A.; SCHENKER, S. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millenium. **Am. J. Gastroenterol.**, **97**:2714-24, 2002.

HEDLEY, A.A.; OGDEN, C. L.; JOHNSON, C. L.; CARROL, M. D.; CURTIN, L. R.; FLEGAL K. M. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2000. **J.A.M.A.**, **291**:2847-50, 2004.

HIROSUMI, J.; TUNCMAN, G.; CHANG, L.; GÖRGÜN, C. Z.; UYSAL, K. T.; MAEDA, K.; KARIN, M.; HOTAMISLIGIL, G. S. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. **Nature**, **420**:333-6, 2002.

HOTAMISLIGIL, G. S.; ARNER, P.; CARO, J. F.; ATKINSON, R. L.; SPIEGELMAN, B. M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. **J. Clin. Invest.**, **95**:2409-15, 1995.

HUI, J. M.; HODGE, A.; FARRELL, G. C.; KENCH, J. G.; KRIKETOS, A.; GEORGE, J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? **Hepatology**, **40**:40-6, 2004.

IBGE. Diretoria de Pesquisa, Coordenação de Índices de Preço, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003. Disponível em: <www.ibge.gov.br>. Acesso em: 17 dez. 2005

JAMES, O. F. W.; DAY, C. P. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. **Lancet**, **353**:1634-36, 1999.

KASER, S.; MOSCHEN, A.; CAYON, A.; KASER, A.; CRESPO, J.; PONS-ROMERO, F.; EBENBICHLER, C. F.; PATSCH, J. R.; TILG, H. Adiponectin and its receptor in nonalcoholic steatohepatitis. **Gut**, **54**:117-21, 2005.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ (review). **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **89**:2548-56, 2004.

KIM, J.K.; FILLMORE, J. J.; CHEN, Y. ET AL. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. **Proc. Natl. Acad. Sci.**

USA., 98:7522-27, 2001. Apud DIEHL, A. M. Lessons from animal models of NASH. **Hepatol. Res.**, 33:138-44, 2005.

KLEIN, S.; WADDEN, T.; SUGERMAN, H. J. AGA technical review on obesity. **Gastroenterology**, 123:882-932, 2002.

KLEINER, D. E.; BRUNT, E. M.; NATTA, M. V.; BEHLING, C.; CONTOS, M. J.; CUMMINGS, O. W.; FERRELL, L. D.; LIU, Y. C.; TORBENSON, M. S.; ARIDA, A. U.; YE, M.; McCULLOUGH, A. J.; SANYAL, A. J. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, 41:1313-21, 2005.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease**. 7th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004.

LECLERCQ, I. A.; FARRELL, G. C.; SCHRIEMER, R.; ROBERTSON, G. R. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. **J. Hepatol.**, 37:206-13, 2002.

LEE, R. G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. **Hum. Pathol.**, 20:594-98, 1989.

LETTÉRON, P.; FROMENTY, B.; TERRIS, B.; DEGOTT, C.; PESSAYRE, D. Acute and chronic hepatic steatosis lead to *in vivo* lipid peroxidation in mice. **J. Hepatol.**, 24:200-8, 1996.

LIEBER, C. S. CYP2E1: from ASH to NASH. **Hepatol. Res.**, 28:1-11, 2004.

LUDWIG, J.; VIGGIANO, T. R.; MCGILL, D. B.; OTT, B. J. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clinic Proc.**, 55:434-8, 1980.

MACHADO, M.; MARQUES-VIDAL, P.; CORTEZ-PINTO, H. Hepatic histology in obese patients submitted to bariatric surgery. **J. Hepatol.**, 2006. **in press**.

MARCHESINI G.; BRIZI, M.; MORSELLI-LABATE, A. M.; BIANCHI, G.; BUGIANESI, E.; McCULLOUGH, A. J.; FORLANI, G.; MELCHIONDA, N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. **Am. J. Med.**, 107:450-5, 1999.

MARCHESINI, G.; BRIZI, M.; BIANCHI, G. Nonalcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. **Diabetes**, 50:1844-50, 2001.

MARRERO, J. A.; FONTANA, R. J.; SU, G. L.; CONJEEVARAM, H. S.; EMICK, D. M.; LOK, A. S. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocarcinoma in the United States. **Hepatology**, 36:1349-54, 2002.

MATTEONI, C. A.; YOUNOSSI, Z. M.; GRANLICH, T.; BOPARAI, N.; LIU, Y. C.; McCULLOUGH, A. J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. **Gastroenterology**, 116:1413-9, 1999.

MOFRAD, P.; CONTOS, M. J.; HAQUE, M.; SARGEANT, C.; FISHER, R. A.; LUKETIC, V. A.; STERLING, R. K.; SHIFFMAN, M. L.; STRAVITZ, R.T.; SANYAL, A. J. Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. **Hepatology**, **37**:1286-92, 2003.

MUST, A.; SPADANO, J.; COOKLEY, E. H.; FIELD, A.E.; COLDITZ, G.; DIETZ, W.H. The disease burden associated with overweight and obesity. **J.A.M.A.**, **282**:1523-9, 1999.

NAIR, S.; MASON, A.; EASON, J.; LOSS, G.; PERILLO, R. P. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? **Hepatology**, **36**: 150-5, 2002.

NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. Disponível em: www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/overweight. Acesso em: 01 jan. 2006.

NEWSCHWANDER-TETRI, B. A.; CALDWELL, S. H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. **Hepatology**, **37**:1202-19, 2003.

OLIVEIRA, C. P. M. S.; FAINTUCH, J.; RASCOVSKI, A.; FURUYA Jr, K.; BASTOS, M. S.; MATSUDA, M.; NINA, B. I. D.; YAHNOSI, K.; ABDALA, D. S. P.; VEZOZZO, D. C. P.; ALVES, V. A. F.; ZILBERSTEIN, B.; GARRIDO Jr, A. B.; HALPERN, A.; CARRILHO, F. J.; GAMA-RODRIGUES, J. J. Lipid peroxidation in bariatric candidates with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) - preliminary findings. **Obesity Surg.**, **15**:502-5, 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity**. Geneve: World Health Organization, 1998.

ÖZCAN, U.; CAO, Q.; YILMAZ, E.; LEE, A.; IWAKOSHI, N. N.; ÖZDELEN, E.; TUNCMAN, G.; GÖRGÜN, C.; GLIMCHER, L. H.; HOTAMISLIGIL, G. S. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. **Science**, **306**:457-61, 2004.

PEI, R. J.; DANBARA, N.; TSUJITA-KYUTOKU, M.; YURI, T.; TSUBURA, A. Immunohistochemical profiles of Mallory body by a panel of anti-cytokeratin antibodies. **Med. Electron Microsc.**, **37**: 114-8, 2004.

PEREIRA, J. A. Esteato-hepatite relacionada ao vírus da hepatite C: estudo clínico e histológico. Salvador, 2004. Dissertação (Mestrado em Medicina e Saúde), Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina, da Universidade Federal da Bahia.

PESSAYRE, D.; BERSON, A.; FROMENTY, B.; MANSOURI, A. Mitochondria in steatohepatitis. **Semin. Liver Dis.**, **2**:57-69, 2001.

- PESSAYRE, D.; FROMENTY, B. NASH: a mitochondrial disease. **J. Hepatol.**, **42**:928-40, 2005.
- POONAWALA, A.; NAIR, S. P.; THULUVATH, P. J. Prevalence of obesity and diabetes with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. **Hepatology**, **32**:689-92, 2000.
- POWELL, E. E.; COOKSLEY, W. G. E.; HANSON, R.; SEARLE, J.; HALLIDAY, J. W.; POWELL, L. W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. **Hepatology**, **11**:74-80, 1990.
- RATZIU, V.; GIRAL, P.; CHARLOTTE, F.; BRUCKERT, E.; THIBAUT, V.; THEODOROU, I.; KHALIL, L.; TURPIN, G.; OPOLON, P.; POYNARD, T. Liver fibrosis in overweight patients. **Gastroenterology**, **118**:1117-23, 2000.
- REAVEN, G. M. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, **37**:1595-1607, 1988.
- RUHL, C. E.; EVERHART, J. E. Determinants of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. **Gastroenterology**, **124**:71-9, 2003.
- SAADEH, S.; YOUNOSSI, Z. M.; REMER E. M.; GRAMLICH, T.; ONG. J. P.; HURLEY, M.; MULLEN, K. D.; COOPER, J. N.; SHERIDAN, M. J. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, **123**:745-50, 2002.
- SANYAL, A. J.; CAMPBELL-SARGENT, C.; MIRSHAHI, F.; RIZZO, W. B.; CONTOS, M. J.; STERLING, R. K.; LUKETIC, V. A.; SHIFFMAN, M.; CLORE, J. N. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. **Gastroenterology**, **120**:1183-92, 2001.
- SANYAL, A. J. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, **123**:1705-25, 2002.
- SCHEEN, A. J.; LUYCKX, F. H. Obesity and liver disease. **Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabol.**, **18**:703-16, 2002.
- SCHWIMMER, J. B.; BEHLING, C.; NEWBURY, R.; DEUTSCH, R.; NIEVERGELT, C.; SCHORK, N.; LAVINE, J. E. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, **42**:641-9, 2005.
- SENN, J.J.; KLOVER, P. J.; NOVAK, I. A.; MOONEY, R. A. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. **Diabetes**, **51**:3391-9, 2002.
- SHAUER, P. R.; IKRAMUDDIN, S. Laparoscopic surgery for morbid obesity. **Obesity Surg.**, **81**:1145-79, 2001.

- SHERLOCK, S.; DOOLEY, J.C. **Nutritional and metabolic liver disease.** In **SHERLOCK, S., editor. Disease of the liver and biliary system.** 9TH ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1993. 408p.
- SHETH, S. G.; GORDON, F. D.; CHOPRA, S. Nonalcoholic steatohepatitis. **Ann. Intern. Med.**, **126**:137-45, 1997.
- SILVERMAN, J. F.; O'BRIEN, K. F.; LONG, S.; LEGGETT, R. N.; KHAZANIE, P. G.; PORIES, W. J.; NORRIS, T.; CARO, J. F. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. **Am. J. Gastroenterol.**, **85**:1349-55, 1990.
- SIQUEIRA, A. C. G.; COTRIM, H. P.; ROCHA, R.; CARVALHO, F. M.; FREITAS, L. A. R.; BARRETO, D.; GOUVEIA, L.; LANDEIRO, L. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: importance of risk factors and histological spectrum. **Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.**, **17**: 837-41, 2005.
- SKELLY, M. M.; JAMES, P. D.; RYDER, S. D. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic sorology. **J. Hepatol.**, **35**:195-9, 2001.
- SOLGA, S. F.; CLARK, J. M.; ALKHURAISHI, A. R.; TORBENSON, M.; TABESH, A.; SCHWEITZER, M.; DIEHL, A. M.; MAGNUSON, T. H. Race and comorbid factors predict nonalcoholic fatty liver disease histopathology in severely obese patients. **Surg. Obesity Related Dis.**, **1**: 6-11, 2005.
- STEPPAN, C. M.; BAILEY, S. T.; BHAT, S.; BROWN, E. J.; BANERJEE, R, R.; WRIGHT, C. M.; PATEL, H. R.; AHIMA, R. S.; LAZAR, M. A. The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature**, **409**:307-12, 2001.
- TELI, M. R.; JAMES, O. F.; BURT, A. D.; BENNETT, M.K.; DAY, C. P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a follow-up study. **Hepatology**, **22**:1714-19, 1995.
- VILLARES, S. M. F. Obesidade e Genética. In: HALPERN, A.; MATOS, A. E. G.; SUPPLY, H. L.; MANCINI, M. C.; ZANELLA, M.T. **Obesidade.** 1^a ed. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. p. 67-79.
- WANLESS, I. R.; LENTZ, J. S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. **Hepatology**, **12**:1106-10, 1990.
- WASHINGTON, K.; WRIGHT, K.; SHYR, Y.; HUNTER, E.; OLSON, S.; RAIFORD, D. S. Hepatic stellate cell activation in nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver. **Hum. Pathol.**, **31**:822-8, 2000.
- XU, A.; WANG, Y.; KESHAW, H.; XU, L. Y.; LAM, K.S.L.; COOPER, G. J. S. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in mice. **J. Clin. Invest.**, **112**:91-100, 2003.
- ZELMAN, S. The liver in obesity. **Arch. Intern. Med.**, **90**:141-56, 1952.

ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J. M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, **372**:425-32, 1994.

	BIÓPSIA	PACIENTE	IDADE	SEXO	IMC	TGO	TGP	GGT	FA	BT	BD	PT	GLOBULIN	FERRITIN	FERRO	CT	HDL	TRIGLICE	GLICEMIA	HOMA	HAS_FINA	DISLIPID	DM_FINAL	EXP_FINA	DROGAS_F	ETILIS_A	SOBREC F
421/05	ACA	36	F	49	27	45	31	86	0,80	0,20	7,8	3,7	26	110	162	34	191	103	6,28	N	S	N	N	N	N	N	
194/05	ARB	36	F	44	27	26								90	150	35	268	83		N	S	N	N	N	N	N	
039/04	AMLJ	39	M	40	33	50	67	85	0,43	0,12	7,2	3,2	1,253	117	179	31	252	113	10,80	N	S	N	N	N	N	N	
98/05	ANRG	29	F	39	20	32	41	98	0,42	0,29	7,6	3,4	16	78	213	40	103	82	3,78	S	S	N	N	N	N	N	
332/04	ASSL	48	F	43	30	52	32	90	0,39	0,04	7,0	3,0	46		202	18	178	121	5,72	S	S	S	N	N	N	N	
92/05	AMOMA	42	F	38	29	41	28	96			7,7	3,5	20	113	290	43	183	93	5,70	S	S	N	N	N	N	N	
998/04	APGTP	32	F	44	30	41		131			7,5	3,6		74	226	37	223	96	8,72	N	S	N	S	N	N	N	
2254/04	ALPS	30	M	41	30	57	89	67			7,5	3,4	85	119	206	51	277	110	4,24	N	S	N	N	N	N	N	
423/05	ALSM	39	M	49	41	84	53	94	1,29	0,15	6,9	2,6	547	87	177	39	129	95	4,49	S	S	N	N	N	N	N	
40/05	AJSS	50	F	42	16	20	31	59	0,80	0,19	6,6	2,7	109	89	225	45	75	89	4,90	N	S	N	N	N	N	N	
420/05	ABJ	39	M	48	31	54		55	0,74	0,09	6,3	2,4		181	37	92	95	4,40	S	S	N	N	N	N	N	N	
32/05	BCJB	25	F	44	31	39	26	43			6,7	2,7	27	24	250	31	249	79	4,09	S	S	N	N	N	N	N	
2213/04	BCDS	25	M	46	50	109	61	69	0,97	0,40	7,0	2,4	350	142	181	43	263	92	3,37	N	S	N	N	N	N	N	
412/05	CAVB	40	M	46	37	30	34	124	0,74	0,28	7,2	2,9		119	207	37	109	96	4,83	S	S	N	N	N	N	N	
014/04	CEDEG	39	M	43	34	48	36	97			6,8	2,8	267	100	214	38	118	105	4,38	1	S	N	N	N	N	N	
309/05	CFRA	23	M	46	42	82	62	130			8,0	3,6	413	129	236	43	284	104	6,16	N	S	N	N	N	N	S	
2/05	CMFF	28	M	46	67	59	27	41	0,60	0,31	7,5	2,7	1,144	109	187	51	299	111		S	S	N	N	N	N	N	
965/04	CRPC	38	M	45	19	44	43	111	0,59	0,06	7,1	3,2	222	104	152	35	269	89	6,67	S	S	N	N	N	N	N	
378/04	CAB	24	F	40	34	15	26	73			6,7	3,0	26	55	217	46	85	89	1,75	N	S	N	N	N	N	N	
289/04	CAG	40	F	46	23	32		103	0,35	0,03	7,0	2,5	37		233	52		87	1,73	S	S	N	N	N	N	N	
182/04	CMMGJ	33	F	45	20	26			0,30	0,20	6,5	3,0			211	48	161	87		S	S	N	N	N	N	N	
318/04	CRS	36	F	44	18	24	30	67			7,5	3,4	22	60	219	49	111	94	3,18	S	S	N	N	N	N	N	
038/04	CGC	34	M	42	33	50	34	70			6,9	2,3	216	144	215	40	117	94	2,57	S	S	N	N	N	N	N	
321/04	CMP	47	F	63	27	33		99	0,50	0,12	6,7	2,8	122		320	40	255	111	3,04	N	S	N	N	N	N	S	
424/05	CCSSS	50	F	35	23	29	19	81	0,34	0,14	8,1	3,5	39	105	219	69	129	93	2,45	S	S	N	N	N	N	N	

BIÓPSIA	PACIENTE	IDADE	SEXO	IMC	TGO	TGP	GGT	FA	BT	BD	PT	GLOBULIN	FERRITIN	FERRO	CT	HDL	TRIGLICE	GLICEMIA	HOMA	HAS_FINA	DISLIPID	DM_FINAL	EXP_FINA	DROGAS_F	ETILIS_A	SOBREC F
2379/04	DAMA	29	F	43	72	85	93	218			7,9	3,7	228	198	267	62	238	102	2,94	N	S	N	N	N	N	S
427/05	DAMB	23	F	41	13	26	29	102	0,34	0,10			26	58	191	52	154	95		N	S	N	N	N	N	N
1999/04	ERS	49	M	38	52	62		23	1,10	0,50	6,7	2,7	381		195	40		104	8,80	S	N	N	S	N	N	S
84/05	FAZ	24	F	40	36	18	35	142			7,3	3,3	126	95	225	68	124	87	5,50	N	S	N	N	N	N	N
88/05	FNM	19	F	48	26	57			0,67	0,25	6,7	2,7	126		154	41	103	89	3,83	N	S	N	N	N	N	N
34/05	FAMA	23	F	41	13	11	19	124			7,1	3,4	101	62	142	35	166	100	6,72	S	N	N	N	N	N	N
2575/04	GSM	19	F	47	22	38		67			7,2	3,1	160	56	165	36	102	104	6,30	N	S	N	N	N	N	N
2216/04	GSS	25	M	41	29	75	65	93	0,60	0,06	6,7	2,9	209	104	200	28	228	101	6,21	N	S	N	N	N	N	N
2115/04	GCSF	51	F	47	38	55	48	270			7,7	3,6	160	110	193	36	141	111	5,75	S	N	N	N	N	N	N
2118/04	GCS	47	F	44	27	37	33	167	0,90	0,20	7,0	3,3	57	99	230	38	243	119	12,71	S	S	S	N	N	N	N
391/04	GIS	51	M	42	19	31	40	64	0,61	0,17	6,8	3,1	214	97	223	41	235	113	4,92	S	S	N	N	N	N	N
82/05	GAAN	54	F	44	27	37		102	0,55	0,02	8,2	4,0	208		188	23	209	170	6,14	S	S	S	N	N	N	N
410/05	GACMC	22	F	43	21	6	37	72	1,30	0,60	6,7	3,3	72	46	151	41	52	101	4,34	N	N	N	N	N	N	N
212/04	GFJ	47	M	48	50	92	60	166			6,6	2,5	209	115	235	54	141	291	32,37	S	S	S	N	N	N	N
121/04	HLC	37	M	46	190	40	69	1.350	0,45	0,18	6,8	2,8	188	66	185	38	86	97	4,22	N	N	N	S	N	N	N
97/05	IMMP	40	F	48	12	26	31	59			6,7	3,3		49	228	49	111	76		N	S	2	N	N	N	N
114/04	IMSS	51	F	46	18	38	131	134	0,49	0,27	7,1	3,2	97	79	174	50	105	96	6,60	S	N	N	N	N	N	N
87/05	JCL	34	F	42	19	14		61	0,40	0,10	6,3	2,8	111		192	58	68	87	2,06	N	N	N	N	N	N	N
303/05	JOA	24	F	37	19	21	31	72	0,90	0,31	6,9	3,1	65	67	162	52	53	81	2,01	N	N	N	N	N	N	N
408/05	JBS	63	M	45	19	40	50	72	0,54	0,06	6,7	2,8	356	89	217	43	168	119	4,98	S	S	N	N	N	S	N
214/04	JPLJ	49	M	48	43	91	62				7,6	3,2	384	152	189	40	190	103	2,79	S	S	N	S	N	S	N
236/04	JJCV	48	F	42	27	41	31	76	0,50	0,15	7,2	3,3	45	119	328	54	213	121	10,57	S	S	N	N	N	N	N
31/05	JMNM	50	F	40	19	18		40	0,40	0,13	6,9	3,3	176		204	46	156	91	2,56	S	S	N	N	S	N	N
015/04	KAP	29	F	49	17	11	21	164	0,70	0,10	6,7	3,2	18	52	216	54	204	83	1,07	S	S	N	N	N	N	N
397/04	KMLASBS	37	F	43	22	21	17	49	0,40	0,20	7,6	3,8	49	109	204	57	127	99	2,66	N	S	N	N	N	N	N

BIÓPSIA	PACIENTE	IDADE	SEXO	IMC	TGO	TGP	GGT	FA	BT	BD	PT	GLOBULIN	FERRITIN	FERRO	CT	HDL	TRIGLICE	GLICEMIA	HOMA	HAS_FINA	DISLIPID	DM_FINAL	EXP_FINAL	DROGAS_F	ETILIS_A	SOBREC F
415/05	LVRP	51	F	36	23	26		78	0,46	0,14	7,8	3,6	08	203	35	544	118	6,68	N	S	N	N	N	N	N	
2253/04	LCPS	29	F	43	12	10		2	0,60	0,30	7,5	2,0	57	179	67	78	81	1,49	N	N	N	N	N	N	N	
314/05	LPRN	25	F	40	17	19	26	36	0,55	0,17	7,1	3,0	44	54	180	53	63	95	2,62	N	N	N	N	N	N	
2237/04	LMCC	63	F	46	19	23	23	90						187	46	176	84			S	S	N	N	N	N	
1997/04	LVB	19	F	45	24	29		116	0,83	0,10	8,1	4,1	165	224	43	161	72	5,04	N	S	N	N	N	N	S	
414/05	LFSC	46	F	44	11	13	32	82			7,0	3,3	93	93	256	45	105	98	2,22	S	S	N	N	N	N	
312/05	LCM	38	F	39	17	24	58	198					127	79	177	54	114	109	3,61	N	N	N			N	
428/05	LLA	19	F	46	12	29	50	114	0,32	0,02	7,1	2,5	42	78	187	36	81	74	4,16	N	S	N	N	N	N	
310/05	MJPA	36	M	54	24	25	38	85			7,1	2,3		234	48	138	88			N	S	N	S	N	S	
93/05	NMCMC	53	F	40	13	18	28	93			8,8	4,2	127	105	285	60	209	367	17,62	N	S	S	N	N	N	
101/05	MAAF	47	F	45	13	37	30	105	0,49	0,10	6,8	3,0	69	70	190	23	178	116	6,38	N	N	S	S	N	S	
2120/05	MGDA	45	F	45	16	18	40	101	0,31	0,10	7,0	3,2	10	62	201	54	116	88	1,82	S	N	N	S	N	N	
2322/04	MGLJ	55	F	43	19	16	14							160	50	81	88			N	N	N	N	N	N	
2393/04	MGNP	41	F	39	65	62	39	75	1,70	0,30				178	53	201	82			S	S	N			N	
199/05	MGSQ	44	F	40	23	22	56	50	0,47	0,15	7,7	3,8	277	37	139	113	113	7,56	S	S	N	N	N	N	N	
2324/04	MFPS	36	F	55	19	24	45		0,39	0,14	8,0	3,8		337	49	310	145			S	S	S	N	N	N	
2113/04	MILPS	45	F	59	32	36	109	139			7,2	3,5	244	73	240	33	371	270	10,80	S	S	S	N	N	N	
305/05	MRF5	37	F	44	28	27	43							222	29	799	83			S	S	N	N	N	N	
37/05	MSSSG	38	F	45	31	33	50	49	0,39	0,09	7,3	3,5	175	103	304	46	219	107	4,07	S	S	N	N	N	N	
2382/04	MSJ	27	F	50	13	17	19	97	0,57	0,13	6,5	2,8	09	50	205	52	100	84	1,09	N	N	N	S	N	N	
426/05	MTAP	22	F	57	19	42		68	0,24	0,03	7,7	3,5	23		259	30	251	109	5,75	S	S	N	N	N	N	
193/05	NNSL	53	F	47	27	35	29	76	1,15	0,25	7,2	3,4	80	83	193	50	143	161	3,13	S	N	S	N	N	N	
2576/04	OUZV	34	M	49	32	46	36	84	0,93	0,25	7,3	2,7	225	90	153	36	93	85	5,94	N	N	N	S	N	N	
409/05	PPA	36	M	43	15	18	45	48	0,50	0,30			313	77	171	40	158	85	2,07	S	S	N	S	N	N	
94/05	PPS	26	F	42	35	13	27	106			7,4	3,7	93	101	158	65	99	74	1,60	N	N	N	N	S	N	

	BIÓPSIA	PACIENTE	IDADE	SEXO	IMC	TGO	TGP	GGT	FA	BT	BD	PT	GLOBULIN	FERRITIN	FERRO	CT	HDL	TRIGLICE	GLICEMIA	HOMA	HAS_FINA	DISLIPID	DM_FINAL	EXP_FINA	DROGAS_H	ETILIS_A	SOBREC F
411/05	PRSC	34	M	43	30	93	62	72						285	83	194	36	70	93	2,87	N	S	N	N	N	N	
1982/04	POLF	18	M	46	43	96	62	156				7,2	2,8	75	141	260	43	179	99	6,95	S	S	N	N	N	N	
3398/04	RNVVC	56	F	48	26	47	42	91				7,3	3,1	14	54	207	52	143	101	7,16	S	S	N	N	N	N	
419/05	RLTAF	54	F	41	75	56		87	0,63	0,02	7,7	3,4	164		181			135	77	4,01	S	N	N	N	N	N	
5578/04	RFC	28	M	52	24	57		73	0,59	0,14	7,0	3,3	48		219	38	253	123		2,92	S	S	N	N	N	N	
431/05	RMS	26	M	36	19	36	56	71	0,24	0,14	6,4	2,5	200	115	187	42	89	81		2,92	N	N	N	N	N	N	
308/05	RCLT	39	F	44	20	26	44	24	0,60	0,10			30	88	188	40	219	93			N	S	N	N	N	N	
425/05	RCMI	45	F	48	15	14	31	32	0,60	0,20	6,1	1,5	149	100	211	44	262	84		13,65	S	S	S	N	N	N	
59/05	RRN	39	F	35	17	20	27	24			6,0	1,4	529	94	223	54	95	89		2,92	S	S	N	N	N	N	
60/05	RJF	39	M	43	24	42	49	58	0,48	0,16	6,9	2,7	544	72	219	30	285	106		5,12	N	S	N	N	N	N	
0041/04	RNA	21	M	46	21	31	39				5,9	2,3			182		344	91			N	S	N	N	N	N	
2288/04	RSA	27	M	42	36	53	35	120	1,25	0,50	7,1	3,4	168	85	179	47	61	80			S	S	N	N	S	N	
83/05	RVAA	45	F	40	20	36	18	81			7,1	3,4	05	25	156	55	95	117		6,69	S	N	S	S	N	N	
1183/04	RSG	39	F	45	23	14	91	81			6,0	2,3	46	86	132	34	149	86		2,50	S	S	N	N	N	N	
100/05	SVSV	31	F	40	31	54	86	96	0,32	0,01	7,7	3,3	83	78	215	63	182	91		5,24	N	S	N	N	N	N	
196/05	SRME	48	M	46	31	29	59	180			7,0	3,4	639	142	140	55	94	84		1,34	N	N	N	N	N	N	
417/05	SMAC	27	F	35	18	11	18				7,8	3,6	49	71	199	50	55	73		0,93	N	N	N	N	N	N	
3320/04	SMR	33	F	51	18	27	28	66	0,55	0,07	7,1	3,6	07	51	184	56	60	87		2,40	N	N	N	N	N	N	
3319/04	TVCC	33	F	39	15	30	31	96	0,49	0,16	7,3	3,1	112	73	230	44	85	107			N	S	N	N	N	N	
0040/04	TPS	48	F	38	23	16	25									170	57	57	108			S	N	N	N	N	
3381/04	UQPS	40	F	53	21	33	35	110	0,54	0,21	7,3	3,3	80	66	187	44	184	76		2,35	S	N	N	S	N	N	
22284/04	WBD	61	1	46	19	30	55	73	0,84	0,12	6,4	2,7	60	74	131	38	81	118		2,94	S	S	S			N	
36/05	YBSA	61	F	42	29	43	49	111	0,60	0,10	6,6	3,2	109	41	229	56	67				S	S	N	N	N	N	
430/05	YGSA	18	M	48	36	50	42	58	0,56	0,18	7,0	3,0	241	116	169	57	104	92		5,12	N	N	N	N	N	N	
33/05	ZCBLF	37	F	69	17	23									263	47	166	107		3,01	N	S	N	N	N	S	

421 /05	Biópsia	ACA	Esteat macrov	Zona	Esteat microv	Zona	Baloniz	Zona	Inflam.Lob	Tipo Infiltrado	Inflam.Port	Tipo Infiltrado	Fibrose Sinus	Zona	Fibrose Ven	Fibrose Sept	Fibrose Portal	Sobrec Fe	Mallory	Pseud incl glicog	Grân peri-biliar	Megamitocondria	Diagnostico	Atividade	Estadiamento
194 /05		ARB	2	4	0	0	2	4	1	1	1	2	1	4	0	0	0	0	0	1	0	0	4	1	1
2039 /04		AMLJ	2	4	1	3	3	5	2	1	2	2	1	3	0	0	1	0	1	1	0	0	4	2	1
98 /05		ANRG	2	4	0	0	2	4	2	1	1	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	1
2323 /04		ASSL	2	4	0	0	3	4	2	1	1	2	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1
92 /05		AMOMA	2	4	0	0	2	3	2	1	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	1
1998 /04		APGTP	3	5	1	6	2	4	3	1	2	3	1	4	0	0	0	0	0	1	0	0	4	3	1
2254 /04		ALPS	1	6	0	0	2	3	1	1	1	2	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1
423 /05		ALSM	3	5	2	3	2	4	2	1	1	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	1
40 /05		AJSS	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	9	9
420 /05		ABJ	2	4	2	3	3	4	1	1	0	0	1	3	0	0	0	3	0	1	0	0	4	2	1
32 /05		BCJB	3	4	2	3	2	4	2	1	1	2	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	1
2213 /04		BCDS	4	5	2	3	3	3	1	2	1	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	1
412 /05		CAVB	2	4	1	3	2	4	2	1	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	1	0	4	2	1
2014 /04		CEDG	1	3	1	3	1	3	1	2	2	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1
309 /05		CFRA	3	4	2	3	3	4	1	1	1	2	1	3	0	0	0	0	0	1	0	0	4	1	1
2 /05		CMFF	2	4	1	4	2	4	1	1	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1
1965 /04		CRPC	1	3	1	6	2	5	2	1	1	2	2	3	1	0	1	0	1	1	1	1	4	2	1
2378 /04		CAB	1	6	0	0	1	4	1	2	1	2	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1
2289 /04		CAG	2	4	0	0	1	4	1	1	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1
2182 /04		CMMGJ	3	4	0	0	3	3	3	1	1	2	1	3	0	0	1	0	1	1	0	0	4	3	2
2318 /04		CRS	1	3	0	0	1	3	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	1	1	0	4	0	1
2038 /04		CGC	1	3	0	0	3	4	1	1	1	1	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	4	1	0
2321 /04		CMP	3	4	0	0	2	4	1	1	1	2	1	4	0	0	0	0	0	1	1	0	4	1	1
424 /05		CCSSS	0	0	0	0	1	4	0	0	1	2	1	3	0	0	0	0	0	1	0	0	5	0	1

	Biópsia	Paciente	Esteat macrov	Zona	Esteat microv	Zona	Baloniz	Zona	Inflam.Lob	Tipo Infiltrado	Inflam.Port	Tipo Infiltrado	Fibrose Sinus	Zona	Fibrose Ven	Fibrose Sept	Fibrose Portal	Sobrec Fe	Mallory	Pseud incl glicog	Grân peri-biliar	Megamitocondria	Diagnostico	Atividade	Estadiamento
2379 /04	DAMA		2	4	1	3	2	4	2	1	2	1	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	1
427 /05	DAMB		0	0	0	0	1	4	1	1	0	0	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1	1
1999 /04	ERS		3	5	1	6	2	5	2	1	1	1	2	4	0	0	1	0	0	1	0	0	4	2	1
84 /05	FAZ		2	4	0	0	2	4	1	1	1	2	1	3	0	0	1	0	0	1	0	0	4	1	1
88 /05	FNM		2	4	1	3	2	4	1	1	1	2	1	3	0	0	1	0	0	0	0	0	4	1	1
34 /05	FAMA		1	3	0	0	1	3	2	1	1	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1
2575 /04	GSM		1	3	1	3	2	4	1	1	1	2	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1
2216 /04	GSS		1	4	0	0	3	4	1	1	1	2	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1
2115 /04	GCSF		1	4	1	4	3	5	3	1	3	1	1	3	0	0	1	0	1	1	0	0	4	3	1
2118 /04	GCS		3	4	0	0	1	5	2	1	1	1	2	4	0	0	1	0	0	0	0	0	4	2	1
2391 /04	GIS		1	4	0	0	2	4	3	3	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1
82 /05	GAAN		1	6	0	0	1	5	1	1	1	2	2	4	0	0	1	0	0	0	0	0	4	1	1
410 /05	GACMC		0	0	0	0	1	4	0	0	1	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1	1
2212 /04	GFIJ		2	4	0	0	3	4	2	1	1	2	2	4	0	1	2	0	1	1	0	0	4	3	3
2121 /04	HLC		1	4	0	0	2	4	1	1	2	2	1	3	0	0	0	0	1	1	0	0	4	1	1
97 /05	IMMP		0	0	0	0	1	5	1	1	1	2	1	3	0	0	2	0	0	0	0	0	5	1	1
2114 /04	IMSS		3	4	0	0	2	4	1	1	1	1	2	5	0	0	1	0	0	0	0	0	4	1	1
87 /05	JCL		1	3	0	0	1	4	2	1	1	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	1
303 /05	JOA		0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1	1
408 /05	JBS		1	6	0	0	2	5	1	1	1	2	1	3	0	0	0	0	1	1	0	1	4	1	1
2214 /04	JPLJ		1	4	0	0	2	4	3	1	1	2	2	4	0	0	1	0	0	0	0	0	4	3	1
2236 /04	JJCv		2	4	0	0	1	4	1	1	2	2	1	4	0	0	1	0	0	0	0	0	4	1	1
PC 31 /05	JMNM		2	4	1	5	3	5	3	1	0	0	1	3	0	0	0	0	0	1	0	0	4	3	1
2015 /04	KAP		1	3	0	0	1	3	0	0	1	2	1	3	0	0	0	0	0	1	0	1	4	0	1
2397 /04	KMLASBS		1	4	0	0	1	4	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1

