

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIELLE MALUCELLI MALLMANN

AVALIAÇÃO DA PRESENÇA, DA GRAVIDADE E DAS VARIÁVEIS CLÍNICO-
LABORATORIAIS DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA,
EM PACIENTES OBESOS SUBMETIDOS À BIÓPSIA HEPÁTICA

Curitiba
2012

MARIELLE MALUCELLI MALLMANN

AVALIAÇÃO DA PRESENÇA, DA GRAVIDADE E DAS VARIÁVEIS CLÍNICO-
LABORATORIAIS DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA,
EM PACIENTES OBESOS SUBMETIDOS À BIÓPSIA HEPÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Lucia Pedroso

CURITIBA

2012

M261 Malucelli, Marielle

Avaliação da presença, da gravidade e das variáveis clínico laboratoriais de doença hepática gordurosa não alcoólica, em pacientes obesos submetidos à biópsia hepática [recurso eletrônico] / Marielle Malucelli, – Curitiba, 2012.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

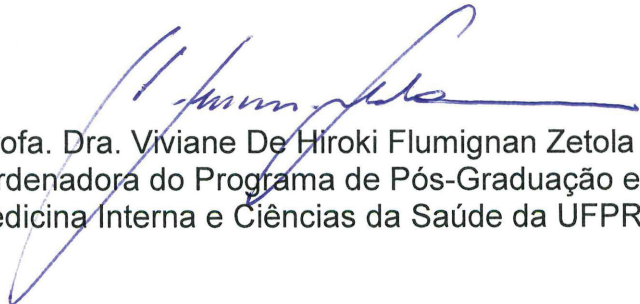
Orientadora: Profa. Dra. Maria Lucia Pedroso

1. Hepatopatia gordurosa não alcoólica. 2. Cirrose Hepática. 3. Obesidade. 4. Cirurgia bariátrica. I. Pedroso, Maria Lucia. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

Para fins de esclarecimento quanto à divergência no nome da autora:

Informo que, na época de sua matrícula e defesa da dissertação, a discente utilizava o nome de solteira, Marielle Malucelli. Após o casamento, passou a adotar o nome Marielle Malucelli Mallmann.

Curitiba, 14 de março de 2025.



Prof. Dra. Viviane De Hiroki Flumignan Zetola
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna e Ciências da Saúde da UFPR



PARECER

Aos vinte e três dias do mês de novembro do ano de dois mil e doze, a banca examinadora constituída pelos Professores: Dra. Rita de Cássia Martins Alves da Silva, Dr. Raul von der Heyde e Dra. Maria Lucia Alves Pedroso, exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **MARIELLE MALUCELLI**, aluna do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna – Mestrado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: "AVALIAÇÃO DA PRESENÇA, DA GRAVIDADE E DAS VARIÁVEIS CLÍNICO LABORATORIAIS DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA, EM PACIENTES OBESOS SUBMETIDOS A BIÓPSIA HEPÁTICA".

A Banca examinadora considerou que **MARIELLE MALUCELLI**, apresentou trabalho adequado para dissertação e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna** e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Curitiba, 23 de novembro de 2012.

Dra. Rita de Cássia Martins Alves da Silva

Dr. Raul von der Heyde

Dra. Maria Lucia Alves Pedroso

*Dedico este trabalho às minhas filhas, esposo e
em memória às minhas avós.*

AGRADECIMENTOS

Ao realizar meus agradecimentos, gostaria de destacar o papel de muitas pessoas que foram fundamentais para a concretização deste estudo.

Minha mais profunda gratidão e reconhecimento à **Prof.^a Dr.^a Maria Lucia Pedroso**, médica Gastroenterologista e Hepatologista, chefe da seção de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas da UFPR. Sua orientação incansável e incentivo constante foram essenciais para esta dissertação, fruto de sua vasta experiência e conhecimento. Seus ensinamentos de otimismo frente às dificuldades servirão como base ao longo de toda a minha vida profissional e pessoal, guiando-me no trabalho com comprometimento e responsabilidade.

Agradeço ao **Dr. Rodrigo Strobel** pela atenção, tempo e pelo imprescindível auxílio no acesso ao banco de dados de seus pacientes. Sua organização e senso de trabalho em equipe, juntamente com a Nutricionista **Elisangela Farias**, foram indispensáveis para a realização deste estudo.

À **Dr.^a Claudia Ivantes**, médica Gastroenterologista e Hepatologista, membro titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia, e atuante no Serviço de Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora das Graças, ofereço meu sincero agradecimento pelo incentivo inestimável. Sou muito grata por compartilhar suas ideias, conhecimento e experiência no trabalho com pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica, foco deste estudo.

À **Dr.^a Danielle Giacometti Sakamoto**, médica patologista, responsável pelo serviço de Patologia do Hospital Evangélico de Curitiba e Laboratório Byori, agradeço pela dedicação e pela excelente qualidade técnica que foram essenciais para a elaboração deste estudo.

Ao **Dr. Edison Roberto Parise**, médico Gastroenterologista e Hepatologista, especialista em Hepatologia no *Royal Free Hospital* da Universidade de Londres e atualmente Professor Associado da Universidade Federal de São Paulo, expresso minha profunda gratidão por me acolher e proporcionar o primeiro contato com o Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia. E, às nutricionistas **Dr.^a Luciana de**

Carvalho (*in memoriam*) e **Dr.^a Maria Cristina Elias** por seu apoio inestimável.

Aos colegas e residentes do Serviço de Gastroenterologia HC/UFPR, **Dr.^a Fernanda Bizinelli**, **Dr. Bruno Mondim**, **Dr.^a Kelly Vieira** e **Dr. Ricardo Monte Jr.**, agradeço pela acolhida, companheirismo e por me auxiliar nas dúvidas específicas que ocorreram ao longo deste trabalho. Sempre serei grata por tanto.

Agradeço ao Laborcentro (Laboratório Central de Patologia) pela qualidade e rapidez no fornecimento do material de biópsias hepáticas. Também agradeço aos Laboratórios dos Centros de Patologia dos Hospitais das Nações, Nossa Senhora das Graças, Santa Cruz e ao Citolab pela prontidão e agilidade no empréstimo das lâminas de biópsia hepática.

Gostaria de expressar minha gratidão a todos os mencionados e a todos os outros que contribuíram de alguma forma para este trabalho e minha formação. Mesmo que porventura não tenha mencionado, declaro meu grande reconhecimento, enorme afeto e imensurável agradecimento. Muito obrigada.

*Faça o que for necessário para ser feliz.
Mas não se esqueça que a felicidade
é um sentimento simples, você pode
encontrá-la e deixá-la ir embora por não
perceber sua simplicidade.*

Mario Quintana

RESUMO

Introdução: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), cuja prevalência mundial é de 20%, é definida como um acúmulo de lipídios no citoplasma de hepatócitos e pode evoluir para esteatohepatite não alcoólica (EHNA) e possivelmente causar cirrose e (ou) hepatocarcinoma. Já se constatou que a obesidade é um dos principais fatores de risco para a DHGNA, o que requer ampliar o número de pesquisas. Os objetivos deste estudo foram: a) avaliar a presença de DHGNA, EHNA e presença de fibrose hepática em pacientes obesos encaminhados à cirurgia bariátrica; b) analisar a associação de diferentes variáveis com diagnóstico de DHGNA e EHNA. **Métodos:** Foram analisados retrospectivamente os dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais de 574 pacientes obesos, de ambos os gêneros, atendidos por um mesmo profissional, no período de 2003 a 2009, que foram submetidos à biópsia hepática, quando encaminhados à cirurgia bariátrica. **Resultados:** Foram incluídos 437 pacientes, sendo 415 casos com o diagnóstico histológico de DHGNA e 109 pacientes com EHNA. Entre os casos de DHGNA, houve predomínio do gênero masculino (99%), presença de síndrome metabólica (99%), dislipidemia (98%) e aumento dos triglicerídeos (99%). Na análise multivariada houve predomínio de idade acima de 28 ($p=0,001$) e HOMA acima de 2,5 ($p=0,016$). Nos pacientes com EHNA houve predomínio do gênero feminino (68%), HDL-colesterol baixo ($p=0,05$ /OR=1,86), triglicerídeos alto ($p=0,002$) e relação AST/ALT ≤ 1 ($p=0,032$). Observou-se, ainda, que na maior parte dos casos de EHNA não havia síndrome metabólica ($p=0,01$), dislipidemia ($p=0,007$), relação AST/ALT ≥ 1 ($p=0,037$) e houve normalidade dos exames HDL-colesterol ($p=0,016$), colesterol total ($p=0,003$), ALT (TGP) ($p=0,002$), gama-GT (0,025) e triglicerídeos ($p\leq 0,001$). **Conclusão:** Encontraram-se 415 (92%) pacientes com DHGNA e 109 (26%) casos com EHNA. Observou-se fibrose moderada a grave (F2, F3, F4) em 17% dos casos com DHGNA e 30% nos pacientes com EHNA. As variáveis associadas com o diagnóstico de DHGNA foram HOMA $\geq 2,5$ e idade superior a 28 anos. Foi identificada EHNA associada com HDL-colesterol baixo ($p=0,05$), triglicerídeos alto ($p=0,002$) e relação AST/ALT ≤ 1 ($p=0,032$).

Palavras-chave: Doença hepática gordurosa não alcoólica. Esteato-hepatite não alcoólica. Fibrose hepática. Obesidade. Cirurgia bariátrica.

ABSTRACT

Introduction: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), whose worldwide prevalence is 20%, is defined as an accumulation of lipids in the cytoplasm of hepatocytes. The condition can progress to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), which can cause cirrhosis and hepatocarcinoma. Obesity has been found to be one of the major risk factors for NAFLD, but further research is required in this area. The objectives of this study were to evaluate the presence of NAFLD, NASH and hepatic fibrosis in obese patients referred for bariatric surgery and to examine the association between different variables and a diagnosis of NAFLD and NASH. **Methods:** Retrospective epidemiological, clinical and laboratory data for 574 obese male and female patients who underwent liver biopsy when they were having bariatric surgery and were seen by the same physician from 2003 to 2009 were analyzed. **Results:** We included 437 patients, corresponding to 415 cases with a histological diagnosis of NAFLD and 109 with NASH. There was an association between a diagnosis of NAFLD and the male gender (99%), the presence of metabolic syndrome (99%), dyslipidemia (98%) and increased triglycerides (99%). The multivariate analysis revealed an association with age over 28 years ($p=0.001$) and HOMA above 2.5 ($p=0.016$). A diagnosis of NASH was associated with the female gender (68%), low HDL-cholesterol ($p=0.05$ /OR=1.86), high triglycerides ($p=0.002$) and an AST/ALT ratio ≤ 1 ($p=0.032$). In most of the NASH patients metabolic syndrome ($p=0.01$) and dyslipidemia ($p=0.007$) were absent, the AST/ALT ratio was ≥ 1 ($p=0.037$) and HDL-cholesterol ($p=0.016$), total cholesterol ($p = 0.003$), ALT (SGPT) ($p = 0.002$), gamma-GT (0.025) and triglycerides ($p \leq 0.001$) were normal. **Conclusion:** In our population, 415 (92%) patients had NAFLD and 109 (26%) had NASH. Moderate to severe fibrosis (F2, F3, F4) was observed in 17% of the NAFLD cases and 30% of the NASH cases. A diagnosis of NAFLD was associated with HOMA ≥ 2.5 and age over 28 years; a diagnosis of NASH was associated with low HDL-cholesterol ($p = 0.05$), high triglycerides ($p=0.002$) and an AST/ALT ratio ≤ 1 ($p=0.032$).

Keyword: Nonalcoholic fatty liver disease. Nonalcoholic steatohepatitis. Fibrosis. Obesity. Bariatric surgery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - DESCRIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM DHGNA E EHNA	33
FIGURA 2 - CURVA CORRELACIONANDO IDADE COM PRESENÇA DE DHGNA	34

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CLASSIFICAÇÃO DA DHGNA QUANTO À ETIOLOGIA.....	21
QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO DA OMS PARA ESTADO NUTRICIONAL.....	27

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	PRESENÇA OU NÃO DE DHGNA ENTRE OS HOMENS E MULHERES AVALIADOS	33
TABELA 2 -	COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM DHGNA E PACIENTES SEM DHGNA EM RELAÇÃO ÀS VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS	34
TABELA 3 -	AVALIAÇÃO DA IDADE COM RELAÇÃO À PRESENÇA DE DHGNA	34
TABELA 4 -	AVALIAÇÃO DOS TRIGLICERÍDEOS COM RELAÇÃO À PRESENÇA DE DHGNA.....	35
TABELA 5 -	DIAGNÓSTICO DE DHGNA DE ACORDO COM BIÓPSIA HEPÁTICA E ECOGRAFIA DE ABDÔMEN SUPERIOR	36
TABELA 6 -	RESULTADOS DAS BIÓPSIAS HEPÁTICAS ENTRE OS PACIENTES COM E SEM DHGNA E PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE EHNA.....	36
TABELA 7 -	AVALIAÇÃO DA DISLIPIDEMIA EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE DHGNA	37
TABELA 8 -	AVALIAÇÃO DO HOMA EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE DHGNA	37
TABELA 9 -	AVALIAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE DHGNA.....	38
TABELA 10 -	ANÁLISE MULTIVARIADA DE CLASSIFICAÇÃO DE RISCO PARA DHGNA	38
TABELA 11 -	COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM EHNA E PACIENTES SEM EHNA EM RELAÇÃO ÀS VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS	39
TABELA 12 -	COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA EM RELAÇÃO AOS NÍVEIS DE ALT	39
TABELA 13 -	COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA POR MEIO DA RELAÇÃO AST/ALT	40
TABELA 14 -	COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA EM RELAÇÃO AO HDL.....	40

TABELA 15 - COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA EM RELAÇÃO AO COLESTEROL TOTAL	40
TABELA 16 - COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA EM RELAÇÃO À GAMA-GT	41
TABELA 17 - COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA EM RELAÇÃO AOS TRIGLICÉRIDES	41
TABELA 18 - COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA EM RELAÇÃO À SÍNDROME METABÓLICA	42
TABELA 19 - COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA EM RELAÇÃO À DISLIPIDEMIA	42
TABELA 20 - VARIÁVEIS INDICATIVAS DA PRESENÇA DE EHNA.....	42
TABELA 21 - RESULTADO DA CLASSIFICAÇÃO DO ÍNDICE DE KLEINER UTILIZADA PARA CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM EHNA NESTE ESTUDO	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	- Associação Brasileira para o Estudo da obesidade e Síndrome Metabólica
ALT	- Alanina amino transferase
ASP	- Aspartato
AST	- Aspartato amino transferase
CC	- Circunferência da Cintura
CI	- Intervalo de confiança
Col T	- Colesterol total
EH	- Esteatose Hepática
FA	- Fosfatase alcalina
GGT	- Gama-gt
HDL	- Lipoproteína de alta densidade
HOMA	- Modelo de avaliação da Homeostase
IMC	- Índice de Massa Corporal
Kcal	- Kilocalorias
LDL	- Lipoproteína de baixa densidade
MS	- Ministério da Saúde
NCEP	- ATP III - <i>Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults</i>
NIH	- <i>National Institutes of Health</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OR	- Razão de possibilidades
p	- Significância
RCQ	- Relação Cintura-quadril
RM	- Ressonância Magnética T3 - Hormônio tiroxina
T4	- Hormônio tri-iodotironina
TC	- Tomografia Computadorizada
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	- Triglicerídeos
TSH	- Hormônio Estimulante da Tireoide
UFPR	- Universidade Federal do Paraná

US - Ultrassonografia
Vit B12 - Vitamina B12
Vit D3 - Vitamina D3
vs - Versus
WHO - World Health Organization
Zn - Zinco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS.....	19
3	REVISÃO DA LITERATURA	20
3.1	DHGNA E EHNA.....	20
3.2	OBESIDADE	22
3.3	DHGNA E EHNA EM PACIENTES OBESOS.....	24
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
4.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES.....	26
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	26
4.3	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	27
4.4	AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....	27
4.5	AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA	28
4.6	AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA.....	28
4.7	AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE COMORBIDADES	29
4.7.1	Dislipidemia.....	29
4.7.2	Hipertensão Arterial Sistêmica	30
4.7.3	Resistência à Insulina (RI).....	30
4.7.4	Diabetes Mellitus.....	30
4.7.5	Síndrome Metabólica	30
4.8	ASPECTOS ÉTICOS	31
4.9	AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA.....	31
5	RESULTADOS.....	33
5.1	PACIENTES COM DHGNA.....	33
5.1.1	Avaliação laboratorial	35
5.1.2	Avaliação ecográfica	35
5.1.3	Avaliação histológica	36
5.1.4	Avaliação de comorbidades	37
5.2	PACIENTES COM EHNA.....	39
5.2.1	Avaliação demográfica	39
5.2.2	Avaliação laboratorial	39
5.2.3	Avaliação de comorbidades	41

5.2.4 Avaliação histológica	43
6 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	50
APÊNDICE 1 - PLANILHA COM RESULTADOS DA ANÁLISE	
RETROSPECTIVA DE TODOS OS PACIENTES	
INCLUÍDOS NO ESTUDO	60
ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM	
SERES HUMANOS	62
ANEXO 2 - RESULTADOS DAS ANÁLISES ENTRE OS PACIENTES COM	
DHGNA E EHNA SEM SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA.....	64

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é definida como depósito de gordura na célula hepática (ADAMS; ANGULO, 2006; SOUZA *et al.*, 2012). Apresenta alta prevalência, estimada em 20% da população mundial, e é reconhecida atualmente como uma das doenças crônicas mais comuns em países desenvolvidos. Espera-se, ainda, um aumento dos casos de DHGNA nos próximos anos, nos locais onde tem ocorrido um maior número de pacientes obesos (KANG *et al.*, 2006; TAKAHASHI; SOEJIMA; FUKUSATO, 2012).

Pacientes com DHGNA têm em geral um curso benigno, no entanto, 20% dos casos evoluem com o desenvolvimento de reação inflamatória e alteração na estrutura da célula hepática podendo aparecer diferentes graus de fibrose desde pericelular e perisinusoidal até cirrose, sendo então chamada esteatohepatite não alcoólica (EHNA). Estes pacientes podem evoluir até mesmo ao hepatocarcinoma. Tais doenças acarretam alterações histológicas muito semelhantes às ocasionadas pelo uso abusivo de álcool, mas ocorrem também na ausência deste consumo, por isso são chamadas não alcoólicas (TELI *et al.*, 1995; MATTEONI *et al.*, 1999; FALCK-YTTER *et al.*, 2001; TAKUMA; NOUSO, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2007).

Há uma série de fatores de risco para o desenvolvimento da DHGNA, entre eles destaca-se a obesidade. Cerca de 40% dos portadores de DHGNA têm excesso de peso (HARRISON *et al.*, 2002).

A obesidade é uma condição patológica cada vez mais frequente na população mundial, conforme descrita pela *World Health Organization* (WHO, 1998). No Brasil, o intenso processo de urbanização e a globalização resultaram em mudanças desfavoráveis na dieta e nos hábitos de atividade física, especialmente no grupo economicamente desfavorável. Tem-se observado o aumento desequilibrado no consumo de alimentos altamente energéticos e proteicos e redução no consumo de vegetais e cereais, por diversas razões (PEREIRA-LANCHÁ; CAMPOS-FERRAZ; LANCHÁ JR., 2012; SHANG *et al.*, 2012).

De acordo com o censo brasileiro, 40% da população está acima do peso, e 8,9% da população masculina e 13% da feminina são obesas (COTRIM *et al.*, 2011; COTRIM; ROCHA, 2011). Em geral, a obesidade está associada a distúrbios metabólicos, incluindo diabetes tipo 2, dislipidemia e resistência insulínica (RI) (VETTOR *et al.*,

2005; UTZSCHNEIDER; KAHN, 2006; GRUNDY; ABATE; CHANDALIA, 2002; COLLANTES; ONG; YOUNOSSI, 2004).

Além da obesidade, alguns fatores são apontados por si só como de risco para DHGNA como a dislipidemia (DSL), RI e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o que a vincula à síndrome metabólica (SM) (COLLANTES; ONG; YOUNOSSI, 2004; PEREZ- AGUILAR; BENLLOCH; BERENGUER, 2004; ADAMS; ANGULO, 2006; ANGELICO *et al.*, 2005; SUZUKI *et al.*, 2005; UTZSCHNEIDER; KAHN, 2006; MERAT *et al.*, 2008).

Nos últimos anos tem sido cada vez mais demonstrada a presença de resistência insulínica (RI) em portadores de DHGNA. A princípio acreditava-se que a hiperinsulinemia levaria apenas a DHGNA, porém, trabalhos posteriores apontaram a participação da resistência periférica e da síndrome metabólica (SM) nas formas mais avançadas da DHGNA (DAY; JAMES, 1998; FONG *et al.*, 2000; REID, 2001).

Marceau *et al.* (1999) verificaram que nos pacientes obesos cada componente da SM acrescido à obesidade aumentava exponencialmente o risco de esteatose. Observaram, ainda, que havia um risco sete vezes maior de fibrose quando o paciente apresentava também diabetes e (ou) hiperglicemia.

2 OBJETIVOS

- 1) Avaliar a presença de DHGNA, EHNA e fibrose hepática em pacientes obesos encaminhados à cirurgia bariátrica.
- 2) Analisar a associação de variáveis epidemiológicas clínico-laboratoriais com diagnóstico de DHGNA, EHNA e fibrose hepática.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A DHGNA é a causa mais comum de doença hepática na atualidade devido ao crescimento dos índices de obesidade em todo o mundo (MATTAR *et al.*, 2005).

3.1 DHGNA E EHNA

A DHGNA é considerada atualmente uma das doenças de fígado mais frequentes (MATTAR *et al.*, 2005). Caracteriza-se pelo acúmulo de gordura no fígado ou esteatose, que pode evoluir para esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), cirrose, carcinoma hepatocelular (COTRIM; ROCHA, 2011; ANGULO; PIMENTEL, 2005). Este quadro lembra a injúria hepática produzida pelo álcool, ocorrendo em pacientes sem história de abuso desta substância. As implicações clínicas da DHGNA têm repercussão devido à sua prevalência cada vez maior na população geral, sendo conhecida como o componente hepático da SM (ANGULO, 2002).

A síndrome metabólica está presente em 60% das mulheres e 30% dos homens com DHGNA e verificou-se um aumento progressivo de sua prevalência, com o aumento do IMC. DHGNA pode acometer de 18% de indivíduos magros e 67% dos obesos (MATTAR *et al.*, 2005; FAN *et al.*, 2005). Embora o mecanismo exato da lesão hepática seja desconhecido, é amplamente aceito que a síndrome metabólica está diretamente ligada à doença do fígado gorduroso. Algumas das características da síndrome metabólica são a RI, DM2, hiperinsulinemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), DSL e, em muitos pacientes, a adiposidade visceral excessiva (MATTAR *et al.*, 2005; KIM *et al.*, 2004).

Divide-se a DHGNA em primária ou secundária de acordo com a relação com o agente desencadeante (secundária) ou, apenas, com as características associadas à SM, como demonstrado no quadro 1 (ADAMS; ANGULO, 2006; RAHMAN *et al.*, 2007, GALIZZI FILHO, 2011; ELIAS, 2009).

FATORES	ETIOLOGIA DA DHGNA
Primários	Obesidade, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, baixo HDL-colesterol, hipertensão arterial sistêmica.
Secundários	
Nutricional	Desnutrição calórico-proteica, rápida perda de peso, cirurgia de bypass gastrointestinal, nutrição parenteral total.
Medicamentos	Glicocorticoides, estrógenos, tamoxifeno, amiodarona, metotrexato, diltiazem, zidovudine, valproato, aspirina, tetraciclina, cocaína, inibidores da protease.
Metabólicas	Lipodistrofia, hipopituitarismo, disbetalipoproteinemia, doença de Weber-Christian.
Toxinas	Petroquímicos, fósforo, <i>Bacillus cereus</i> , <i>Amanita phalloides</i> .
Infeções	Vírus da imunodeficiência humana, diverticulose com supercrescimento bacteriano, hepatite C.
Outros	Desordens inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico.

QUADRO 1 - CLASSIFICAÇÃO DA DHGNA QUANTO À ETIOLOGIA

Para o diagnóstico preciso da DHGNA, é utilizada como padrão-ouro, a biópsia hepática, e os achados histológicos classificam-na em quatro tipos principais. Os tipos 1 e 2 representam os casos com esteatose pura ou apenas com infiltrado inflamatório, e apresentam evolução mais benigna. Nos tipos 3 e 4, além da esteatose e infiltrado inflamatório, a biópsia mostra alterações degenerativas (balonização) e fibróticas, que representam a verdadeira EHNA, com potencial evolutivo para cirrose (HARRISON e DI BISCEGLIE, 2003; RAHMAN *et al.*, 2007).

Existem também métodos de imagem não invasivos para a avaliação da adiposidade visceral como o ultrassom (US), ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) (MISHRA; YOUNOSSI, 2007). Um estudo para avaliar a efetividade desses métodos no diagnóstico da esteatose hepática (EH), concluiu que a US, RM e TC possuem boa sensibilidade e especificidade no diagnóstico da EH; entretanto, somente a TC e a RM são confiáveis para graduar o conteúdo de gordura no fígado (SANTOS *et al.*, 2003).

Recomendam-se, também, para a melhor avaliação da DHGNA, os métodos de avaliação nutricional: a circunferência da cintura (CC) e a relação cintura/quadril (RCQ). A sugestão para o uso desses métodos é porque ambas são medidas de adiposidade abdominal, podendo predizer o risco de mortalidade por doenças metabólicas tão bem ou melhor do que o índice de massa corpórea (IMC) (HAFFNER, 2007).

Estudos demonstram que a mudança de hábitos por meio da alimentação saudável, atividade física ou a intervenção pela cirurgia bariátrica, quando cabível, são eficazes como formas de tratamento da DHGNA (JOHN; HOEGERL, 2009; CHAVEZ-TAPIA *et al.*, 2010; MUSSO; GAMBINO; CASSADER, 2010). É amplamente reconhecido

que a dieta desempenha um papel fundamental na saúde, sendo um dos mecanismos bioativos que afetam as características metabólicas (ANDERSON *et al.*, 2012). Foi assinalado, por vários pesquisadores, que a perda de peso deve ser um fator terapêutico para DHGNA. Até o momento, as soluções cirúrgicas para obesidade mórbida têm provado ser a terapêutica mais eficaz para a perda de peso sustentada, em longo prazo (MATTAR *et al.*, 2005).

Pacientes com DHGNA devem ser aconselhados a evitar o excesso de carboidratos, gordura saturada e bebidas adicionadas de açúcares, e incentivados a aumentar o consumo de frutas e vegetais (CAPORASO *et al.*, 2012).

3.2 OBESIDADE

A obesidade atualmente é considerada um problema de saúde pública e encontra-se em ascensão global; é motivo de preocupação por estar associada a inúmeras comorbidades potencialmente fatais, bem como à morbidade e mortalidade prematura. Ademais, pode levar à baixa qualidade de vida e ao estigma social (MATTAR *et al.*, 2005). Não existe uma causa única para o sobrepeso ou a obesidade. Ambos são influenciados por fatores genéticos e ambientais como raça, idade, dieta, nível de atividade física e fatores psicossociais (ANDERSON *et al.*, 2012).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o excesso de peso em categorias conforme o índice de massa corporal (IMC): IMC de 25-29,9 como sobrepeso ou pré-obeso; 30-34,9 como obeso classe I; 35-39,9 como obeso classe II; e IMC acima de 40 como obeso classe III (WHO, 1995, 1998; PIMENTEL, 2008).

Existem alguns fatores que têm contribuído para o aumento da incidência e prevalência da obesidade, dentre os quais vale a pena destacar:

- a) Refeições em restaurantes *fast-foods*: fazer refeições nesse tipo de serviço tem sido considerado como um importante coadjuvante para a epidemia de obesidade. Anderson e Matsa (2011), em seu estudo, concluíram que os indivíduos que realizam suas refeições em restaurantes *fast-food* comem de 200 - 300 kcal a mais durante as refeições, se comparado ao grupo que realiza suas refeições em seu domicílio, de maneira convencional.

- b) Redução da prática de atividade física: as principais causas da obesidade são, em grande parte, determinadas por comportamentos de vida inadequados como os baixos níveis de atividade física e o sedentarismo. É cada vez mais reconhecido que a frequência e participação de indivíduos em programas de atividade física podem auxiliar muito na perda de peso, ou a manutenção do peso ideal em médio e longo prazo. Em indivíduos que não praticam atividade física e são sedentários, os índices de sobrepeso ou obesidade são significativamente maiores (NIX, 2010; LAKERVELD *et al.*, 2012).
- c) Aumento no consumo de alimentos e bebidas industrializadas: o consumo de alimentos e bebidas industrializadas tem crescido nas últimas décadas, o que aumenta o valor calórico total das refeições de forma significativa, contribuindo para o aumento de peso. Esses produtos são principalmente: refrigerantes, xarope de milho, biscoitos, salgadinhos, chocolates e outros, que têm um valor atrativo em todas as idades (BRAY; NIELSEN; POPKIN, 2004; WELSH *et al.*, 2005).

Outros fatores listados por McAllister *et al.* (2010) são o débito de sono entre os pacientes e iatrogenia farmacêutica. O primeiro trata-se de evidências que os mediadores biológicos de apetite e homeostase energética podem ser afetados de acordo com a duração do sono dos pacientes, ou seja, quando são reduzidas as horas de sono, existe uma tendência ao ganho de peso entre os pacientes; e o segundo pode ocorrer devido aos efeitos colaterais de alguns medicamentos que levam à obesidade, como anti-hipertensivos, hormônios esteroides e contraceptivos, anti-histamínicos e inibidores de protease. Acredita-se que esses fatores listados não esgotam a lista de outros possíveis agentes de risco.

Na prática, para o bom controle do peso, deve existir um equilíbrio entre calorias consumidas, que devem ser iguais às calorias totais gastas, de acordo com a Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2004) e *Dietary Guidelines for Americans* (2010). No entanto, segundo a Associação Brasileira para o Estudo da obesidade e Síndrome Metabólica - ABESO (2009), muitos pacientes obesos encontram dificuldades em conseguir uma perda significativa do peso apenas com o controle da dieta. Isso ocorre devido aos sintomas comuns de estresse que acomete este grupo, tais como ansiedade, depressão, nervosismo e o hábito de se

alimentar quando problemas emocionais estão presentes; há, assim, uma relação entre estresse e obesidade.

O tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar, sendo que qualquer tratamento empregado exige, em longo prazo, mudança de estilo de vida. Segundo a ABESO, há várias opções de tratamento para a obesidade e o sobrepeso, e medidas diversas para redução do peso têm sido frequentemente citadas, entre elas há o tratamento farmacológico (com uso de anorexígenos catecolaminérgicos, sibutramina, orlistate, fluoxetina), uso de dietas (substitutos de refeições, dietas com baixo valor calórico, dietas escassas em gorduras, dietas balanceadas, dietas ricas em gorduras e escassas em carboidratos, dieta do índice glicêmico), e a cirurgia bariátrica.

A cirurgia bariátrica, em especial, é procurada por pacientes com obesidade severa para melhorar a qualidade de vida e controlar as comorbidades que ocorrem em decorrência da obesidade. Existem variadas técnicas e, segundo o *National Institutes of Health* - NIH (1991), a cirurgia é indicada para adultos com IMC $\geq 40\text{Kg/m}^2$; adultos com IMC $\geq 35\text{ kg/m}^2$ com uma ou mais comorbidades associadas; resistência aos tratamentos conservadores realizados regularmente há pelo menos dois anos (dietoterapia, psicoterapia, tratamento farmacológico e atividade física); motivação, aceitação e conhecimento sobre os riscos da cirurgia; ausência de contraindicações (FRIED;e PESKOVA, 1997; SJONSTROM *et al.*, 2004; SHAH; SIMHA; GARG, 2006; PRISTED; FROMHOLT; KROUSTRUP, 2012).

3.3 DHGNA E EHNA EM PACIENTES OBESOS

Os estudos iniciais demonstravam que pacientes obesos e diabéticos eram mais comumente afetados pela DHGNA (LUDWIG *et al.*, 1980; POWELL *et al.*, 1990; MARCHESINI *et al.*, 1999), e atualmente conclui-se que, além da obesidade, DM2, alterações nos níveis de enzimas hepáticas, idade maior que 50 anos e história familiar de doença hepática são considerados fatores que contribuem para as formas mais avançadas da DHGNA (GRATTAGLIANO *et al.*, 2007). Koda *et al.* (2007) realizaram um estudo em pacientes com sobrepeso, para avaliar o impacto da gordura visceral na DHGNA. Os resultados mostraram que a obesidade central, mais que o IMC, foi o fator de maior impacto no desenvolvimento da EH (MILAGRO *et al.*, 2012).

Esses estudos reforçam que uma das consequências do excesso de peso, é a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), com uma prevalência de 30% a 100% de adultos obesos e, surpreendentemente, acomete 53% das crianças obesas (MATTAR *et al.*, 2005).

Em estudos para avaliar os fatores associados com o grau de fibrose hepática nos pacientes com DHGNA, Dixon, Bhathal e O'Brien (2001) concluíram que tanto a RI como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) estiveram associadas. Sugere-se que níveis séricos elevados de insulina e glicose poderiam estimular a expressão do fator de crescimento do tecido conjuntivo que induziria à fibrose hepática em animais geneticamente obesos e portadores de DHGNA. Finalmente, deve-se ressaltar que a RI tem sido detectada mesmo em pacientes com peso e glicemia dentro da faixa de normalidade (MILAGRO *et al.*, 2012).

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES

Foram analisados 574 pacientes obesos, de ambos os sexos, com indicação à cirurgia bariátrica, de acordo com as indicações preconizadas pelo Ministério da Saúde (MS), o Consenso Brasileiro Multissocietário em Cirurgia da Obesidade (NIH, 1991) atendidos no consultório particular de um único cirurgião do aparelho digestivo, na cidade de Curitiba, no período de 2003 a 2009. Foi realizado um estudo longitudinal e retrospectivo destes casos.

Foram coletados dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e histológicos de todos os pacientes, em conformidade com determinados critérios de inclusão e exclusão.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram determinados para a seleção dos pacientes deste estudo:

Critérios de inclusão:

- 1) Idade acima de 15 anos;
- 2) Fragmento hepático de biópsia peroperatória disponível;
- 3) Dados clínico-laboratoriais pré-operatórios disponíveis para análise.

Critérios de exclusão:

- 1) Ingestão alcoólica pregressa ou atual superior a 20 g de etanol ao dia;
- 2) Positividade aos marcadores virais HBs Ag, anti-HBs ou anti-HCV;
- 3) Ausência de doença hepática ou sistêmica com repercussão hepática;
- 4) Uso de medicamentos causadores de esteatose hepática;
- 5) Pacientes que não tinham dados disponíveis para a análise.

4.3 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Os pacientes deste estudo foram submetidos à avaliação antropométrica, sempre por uma mesma nutricionista.

a) Peso

Para a tomada do peso foi utilizada uma balança tipo plataforma, da marca FILIZOLA®, com capacidade de até 150 kg e intervalo de 0,1 kg.

b) Estatura

Para medir a estatura foi utilizado o estadiômetro de parede (barra vertical), com capacidade de 2,0 m e intervalo de 0,5 cm.

c) Índice de Massa Corporal (IMC)

O IMC ou Índice de Quetelet foi calculado por meio da seguinte fórmula: $IMC = \text{peso atual(kg)} / \text{estatura(m}^2\text{)}$. Para a avaliação do estado nutricional segundo o IMC, foi utilizada a classificação da WHO, como apresentada no quadro 2.

CLASSIFICAÇÃO IMC	(kg/m ²)
Baixo peso	<18,5
Peso normal	18,5 a 24,9
Pré-obesidade	25,0 a 29,9
Obesidade classe I	30,0 a 34,9
Obesidade classe II	35,0 a 39,9
Obesidade classe III	≥ 40

QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO DA OMS PARA ESTADO NUTRICIONAL
FONTE: WHO (1998)

4.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Todos os exames analisados nos pacientes deste estudo foram realizados no Laboratório Frischmann Aisengart em Curitiba.

Os exames avaliados foram:

- a) Gamaglutamil-transpeptidase (GGT)
- b) Aspartato aminotransferase (AST)

- c) Alanina aminotransferase (ALT)
- d) Fosfatase alcalina
- e) Glicemia
- f) Ferritina
- g) TSH, T3, T4, T4 livre
- h) Glicemia
- i) Ácido fólico
- j) Cálcio
- k) Ferro
- l) Fósforo
- m) Magnésio
- n) Potássio
- o) Vitamina B12
- p) Vitamina D3
- q) Zinco sérico
- r) Insulina
- s) Colesterol total
- t) HDL-colesterol
- u) Triglicérides
- v) LDL-colesterol

4.5 AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA

Foi realizado estudo ultrassonográfico do abdômen superior, em serviços diversos e por diferentes radiologistas.

4.6 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

Todos os pacientes analisados neste estudo foram submetidos à biópsia hepática, em cunha, a céu aberto, no final da cirurgia bariátrica. Todos os casos deste

estudo foram revisados por um mesmo patologista. Os fragmentos de biópsia eram todos de tamanho acima de 1,5 cm; foram fixados em solução aquosa de formol a 10%, incluídos em blocos de parafina e corados por hematoxilina-eosina, tricrômio de Masson e azul da Prússia (Método de Perls).

O diagnóstico e a classificação da DHGNA utilizada neste estudo foram os descritos no estudo de Li *et al.* (2011), que classificam a DHGNA em: a) grau 1, quando há presença de esteatose em 5-33% dos hepatócitos; b) grau 2, quando esteatose está presente em 33-66% dos hepatócitos; e c) grau 3, quando a esteatose encontra-se acima de 66% dos hepatócitos.

Já para o diagnóstico e a classificação dos pacientes com EHNA, foi utilizado o modelo proposto por Kleiner e cols (2005), que atribuem determinados pontos para diferentes variáveis: esteatose 0-3, inflamação lobular 0-3, e balonização 0-2. A pontuação total dos pacientes varia de 0 a 8, quando a pontuação mínima for 5 ou maior, o paciente é classificado com portador de EHNA.

4.7 AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE COMORBIDADES

4.7.1 Dislipidemia

O diagnóstico foi realizado com base na IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2007), ou seja:

- a) Elevação isolada do LDL (≥ 160 mg/dL) e (ou);
- b) Elevação isolada dos TG (≥ 150 mg/dL) e (ou);
- c) Valores aumentados de ambos LDL (≥ 160 mg/dL) e TG (≥ 150 mg/dL); e (ou)
- d) Redução do HDL (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL) isolada ou em associação com aumento de LDL-colesterol ou de TG.

4.7.2 Hipertensão Arterial Sistêmica

O diagnóstico foi considerado sempre que o paciente havia relatado história prévia de hipertensão arterial.

4.7.3 Resistência à Insulina (RI)

A presença de RI foi avaliada por meio do índice HOMA (*Homeostasis Model Assesment*), utilizando-se a seguinte fórmula: insulina de jejum ($\mu\text{U/mL}$) x glicemia de jejum (nmol/L) / 22,5 (MATTHEWS *et al.*, 1985). Foi considerada RI presente sempre que o índice fosse maior ou igual a 2,5.

4.7.4 Diabetes Mellitus

O diagnóstico de Diabetes Mellitus foi considerado sempre que o paciente havia relatado história prévia.

4.7.5 Síndrome Metabólica

Os pacientes foram classificados quanto à presença ou não de Síndrome Metabólica de acordo com o Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP - ATP III, 2001), com a presença de três ou mais dos seguintes fatores:

- Glicemia plasmática > 110 mg/dl;
- Concentrações séricas de HDL < 40 mg para homens e < 50 mg para mulheres;
- Concentrações séricas de triglicérides > 150 mg/dl;

- Obesidade abdominal cuja CC > 102 cm para homens e CC > 88cm para mulheres; e
- Pressão arterial acima de 130/85 mmHg.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Estudo e Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Por se tratar de um estudo retrospectivo, houve isenção do TCLE (conforme Anexo 1).

4.9 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

a) Dados quantitativos

Para relacionar os pacientes com DHGNA e EHNA, com os dados quantitativos (idade e IMC), foi considerado o teste t de Student.

b) Dados qualitativos

Para associação dos pacientes com DHGNA e EHNA com as variáveis qualitativas, foi considerado o teste de Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. As variáveis qualitativas analisadas foram:

- Gênero: masculino ou feminino.
- Presença ou não de DM, HAS, SM, DSL.
- Normalidade, valores acima ou abaixo do VR dos exames laboratoriais: Col T, TG, HOMA, AST/ALT, HDL, GGT, TGP, LDL-colesterol, creatinina, Fe sérico, ferritina, FA, glicemia, insulina, AST (TGO), ALT (TGP), TSH, T3, T3 livre, T4, T4 livre, Vit B12, Vit D3, Zn sérico.
- Graus de fibrose hepática.

Para avaliação conjunta entre variáveis, ajustou-se um modelo de Regressão Logística avaliando-se a importância de cada variável pelo teste de Wald. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Statistica v.8.0.

5 RESULTADOS

Entre os 574 pacientes obesos analisados neste estudo, foram incluídos 437 pacientes devido aos critérios de inclusão e exclusão. Destes, 415 tinham DHGNA e 109 apresentaram evolução para EHNA, conforme demonstra a figura 1.

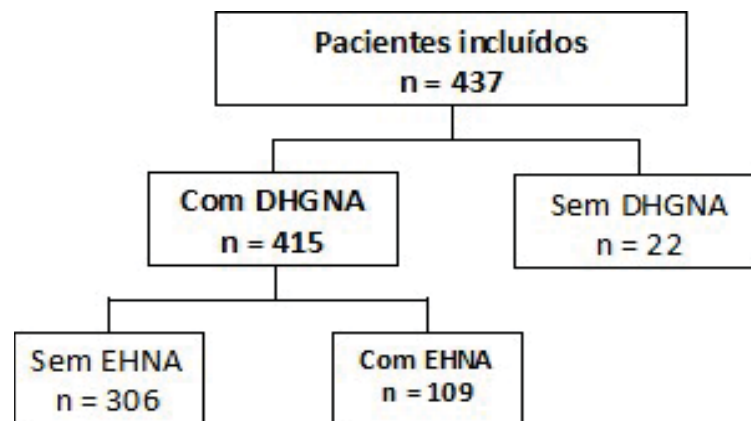


FIGURA 1 - DESCRIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM DHGNA E EHNA

5.1 PACIENTES COM DHGNA

Observou-se maior número de homens com DHGNA do que mulheres, conforme a tabela 1.

TABELA 1 - PRESENÇA OU NÃO DE DHGNA ENTRE OS HOMENS E MULHERES AVALIADOS

DHGNA	GENERO			
	Feminino		Masculino	
	N.	%	N.	%
Não	21	6,50	108	0,92
Sim	302	93,50	109	99,08
TOTAL	323	100,00	217	100,00

NOTA: Valor de $p=0,022$.

A idade média dos casos analisados foi 36,9 ($p < 0,001$), como pode ser observado na tabela 2.

TABELA 2 - COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM DHGNA E PACIENTES SEM DHGNA EM RELAÇÃO ÀS VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS

DHGNA	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE $p^{(1)}$
Idade							
Não	21	28,1	27,0	16,0	45,1	7,6	<0,001
Sim	409	36,9	35,0	16,0	66,0	10,6	
IMC							
Não	20	40,4	39,7	35,0	51,4	4,4	0,599
Sim	410	41,0	40,0	34,2	64,0	4,8	

(1) Teste t de Student para amostras independentes, $p < 0,05$.

Observou-se que 319 pacientes apresentavam idade superior a 28,55 anos, sendo que entre estes casos 97,49% tinham DHGNA. Por outro lado, entre 111 pacientes com idade menor ou igual a 28,55 anos, 88,39% apresentavam DHGNA (tabela 3).

TABELA 3 - AVALIAÇÃO DA IDADE COM RELAÇÃO À PRESENÇA DE DHGNA

DHGNA	IDADE			
	$\leq 28,55$		$>28,55$	
	N.	%	N.	%
Não	13	11,71	8	2,51
Sim	98	88,29	311	97,49
TOTAL	111	100,00	319	100,00

NOTA: Valor de $p < 0,001$.

A figura 2 demonstra o desenho da curva ROC para os resultados obtidos.

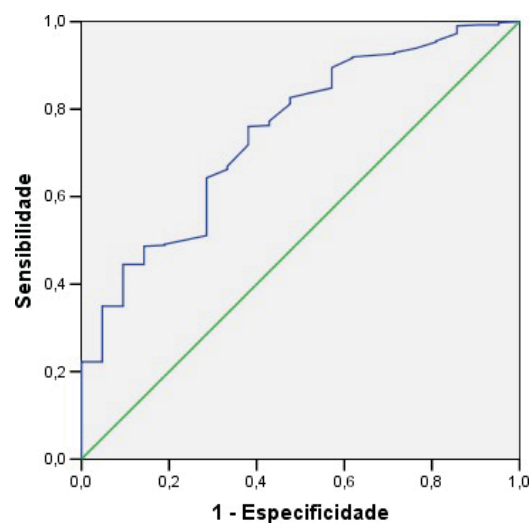


FIGURA 2 - CURVA CORRELACIONANDO IDADE COM PRESENÇA DE DHGNA

NOTA: Área abaixo da curva: 0,746 ($p < 0,001$)

Este ponto de corte mostra que houve uma associação entre idade e DHGNA, com a área sob curva ROC (AUROC) (0,746/ $p < 0,001$), ponto de corte (28,55 anos) com a sensibilidade (76,04%) e especificidade (61,9%) encontrados.

A média do IMC dos pacientes com DHGNA encontrada foi de 41 ($p = 0,599$), conforme tabela 3. Observou-se que 2 (0,5%) dos casos apresentavam obesidade grau 1, 203 (47,2%) grau 2 e 225 pacientes apresentaram obesidade grau 3 (52,3%). Não foram encontrados dados de peso e altura de sete pacientes, sendo estes dados necessários para cálculo do IMC. Por isso, ao analisar os dados do prontuário eletrônico destes pacientes, foi constatado de que tinham obesidade severa, e faziam parte dos critérios para indicação da cirurgia bariátrica, de acordo com o *NIH*.

5.1.1 Avaliação laboratorial

A avaliação de todos os exames laboratoriais realizados na população em estudo mostrou que somente os triglicerídeos acima do limite de normalidade estiveram significativamente mais frequentes entre os pacientes com DHGNA, conforme a tabela 4.

TABELA 4 - AVALIAÇÃO DOS TRIGLICERÍDEOS COM RELAÇÃO À PRESENÇA DE DHGNA

DHGNA	TRIGLICERÍDEOS			
	Normal		Acima	
	N.	%	N.	%
Não	14	6,64	1	0,65
Sim	197	93,36	152	99,35
TOTAL	211	100,00	153	100,00

NOTA: Valor de $p = 0,006$.

5.1.2 Avaliação ecográfica

Do total de casos avaliados neste estudo, 379 foram submetidos a exame ecográfico de abdômen superior. Houve concordância em 66,5% quanto à ausência

ou presença de DHGNA na ecografia de abdômen superior e biópsia hepática, como se mostra na tabela 5.

TABELA 5 - DIAGNÓSTICO DE DHGNA DE ACORDO COM BIÓPSIA HEPÁTICA E ECOGRAFIA DE ABDÔMEN SUPERIOR

BIÓPSIA HEPÁTICA	ECOGRAFIA DE ABDÔMEN SUPERIOR			
	Presença de DHGNA		Ausência de DHGNA	
	N.	%	N.	%
Presença de DHGNA	241	63,6	125	33,0
Ausência de DHGNA	2	0,5	11	2,9

NOTA: Valor de $p < 0,001$.

5.1.3 Avaliação histológica

Todas as 437 biópsias dos pacientes incluídos neste estudo foram revisadas pelo mesmo patologista em relação ao grau de fibrose, balonização, inflamação lobular e Mallory (tabela 6).

TABELA 6 - RESULTADOS DAS BIÓPSIAS HEPÁTICAS ENTRE OS PACIENTES COM E SEM DHGNA E PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE EHNA

ACHADOS HISTOLÓGICOS	PACIENTES COM DHGNA (415)		PACIENTES SEM DHGNA (22)
	Sem EHNA (306)	Com EHNA (109)	
Fibrose			
0	190	51	22
1	63	25	0
2	47	29	0
3	4	4	0
4	2	0	0
Balonização			
0	166	2	12
1	124	39	10
2	16	62	0
3	0	6	0
Inflamação lobular			
0	130	2	20
1	76	18	1
2	11	48	1
3	0	29	0
Mallory			
0	292	100	22
1	14	8	0
2	0	1	0

Conforme mostrado na tabela 6, entre os pacientes com EHNA, houve um predomínio de pacientes com biópsia mostrando ausência de fibrose (F0) ($n=51$) seguido por fibrose 2 ($n=29$), fibrose 1 ($n=25$) e fibrose 3 ($n=4$). Nenhum dos pacientes apresentou cirrose (fibrose 4).

5.3.4 Avaliação de comorbidades

a) Dislipidemia

Observou-se que 97,9% dos pacientes com dislipidemia apresentaram tendência a DHGNA (tabela 7).

TABELA 7 - AVALIAÇÃO DA DISLIPIDEMIA EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE DHGNA

DHGNA	DSL			
	Não		Sim	
	N.	%	N.	%
Não	9	5,84	5	2,09
Sim	145	94,16	234	97,91
TOTAL	154	100,00	239	100,00

NOTA: Valor de $p=0,0501$.

b) Diabetes Mellitus

Entre os 415 pacientes com DHGNA, havia informação disponível em 378 sobre o histórico de diabetes mellitus. Entre estes casos, apenas 46 (12%) apresentaram diagnóstico de diabetes mellitus.

c) Índice de Resistência à Insulina (HOMA)

Entre os pacientes com DHGNA, constatou-se que 256 casos (97,3%) apresentavam HOMA acima do normal, conforme tabela 8.

TABELA 8 - AVALIAÇÃO DO HOMA EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE DHGNA

DHGNA	HOMA			
	Normal		Acima	
	N.	%	N.	%
Não	7	12,07	7	2,66
Sim	51	87,93	256	97,34
TOTAL	58	100,00	263	100,00

NOTA: Valor de $p=0,005$.

d) HAS

Entre os pacientes com DHGNA, 378 tinham informação sobre HAS, e destes pacientes 67,7% tinham HAS.

e) Síndrome Metabólica

Observou-se uma prevalência significativa (99,4%) de síndrome metabólica entre os 292 pacientes com DHGNA que foram avaliados quanto à presença desta síndrome, conforme apresentado na tabela 9.

TABELA 9 - AVALIAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE DHGNA

DHGNA	SM			
	Não		Sim	
	N.	%	N.	%
Não	6	5,00	1	0,56
Sim	114	95,00	178	99,44
TOTAL	120	100,00	179	100,00

NOTA: Valor de $p=0,013$.

Esses resultados nos mostram que têm maiores probabilidades de desenvolver a DHGNA pacientes masculinos (99,08%/ $p=0,022$), dislipêmicos (97,91%/ $p=0,0501$), triglicerídeos acima do valor de referência (99,35%/ $p=0,006$) e HOMA aumentado (97,34% / $p=0,005$).

Para associação dos dados que apresentaram significância estatística na análise univariada com a presença de DHGNA, foi realizado um modelo de Regressão Logística, conforme tabela 10. A variável síndrome metabólica não foi incluída, pois os dados disponíveis não permitiam a realização de análise multivariada. Na tabela 9, são apresentados os valores de p dos testes estatísticos e os valores estimados de *odds ratio* (OR), com respectivos intervalos de 95% de confiança.

TABELA 10 - ANÁLISE MULTIVARIADA DE CLASSIFICAÇÃO DE RISCO PARA DHGNA

VARIÁVEL	CLASSIFICAÇÃO DE RISCO	VALOR DE p	OR	LIM INF 95%	LIM SUP 95%
Idade	> 28,55 anos	0,001	8,44	2,38	29,99
HOMA	Alto	0,016	4,42	1,31	14,96
Gênero	Masculino	0,227	3,75	0,44	32,30
DSL	Alto	0,852	1,13	0,32	4,01
Triglic	Alto	0,101	6,09	0,70	53,29

As variáveis idade acima de 28,5 anos e HOMA alto apresentam-se como fatores de risco independentes das demais variáveis.

5.2 PACIENTES COM EHNA

5.2.1 Avaliação demográfica

Entre os pacientes com EHNA houve um predomínio de mulheres (68%), e a idade média observada foi 37 anos. O IMC médio nestes casos foi de 41 kg/m², de acordo com a tabela 11.

TABELA 11 - COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM EHNA E PACIENTES SEM EHNA EM RELAÇÃO ÀS VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS

DHGNA	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p ⁽¹⁾
Idade							
Não	300	36,8	35,0	16,0	66,0	10,7	
Sim	109	37,2	35,6	17,0	62,0	10,3	0,737
IMC							
Não	301	41,0	40,0	34,2	64,0	4,9	
Sim	109	40,9	40,3	35,0	57,4	4,5	0,805

(1) Teste t de Student para amostras independentes, p<0,05.

5.2.2 Avaliação laboratorial

A análise de todos os testes laboratoriais mencionados no item Materiais e Métodos mostraram presença de significância estatística entre os pacientes com NASH somente nos seguintes testes laboratoriais, as demais análises sem significância estatística constam no Anexo II:

- a) Entre os pacientes com DHGNA avaliados pela ALT, este exame foi normal em 77,2% dos pacientes sem diagnóstico de EHNA (p=0,002), conforme mostra a tabela 12.

TABELA 12 - COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA EM RELAÇÃO AOS NÍVEIS DE ALT

EHNA	ALT (TGP)			
	Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
Não	220	77,2	41	58,57
Sim	65	22,81	29	41,43
TOTAL	285	100,00	70	100,00

NOTA: Valor de p=0,002.

- b) Ao avaliar-se a relação AST/ALT e a presença ou não de EHNA, observou-se, que AST/ALT >1 esteve presente de forma significativa nos casos sem diagnóstico de EHNA (tabela 13).

TABELA 13 - COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA POR MEIO DA RELAÇÃO AST/ALT

EHNA	AST/ALT			
	> 1		≤ 1	
	N.	%	N.	%
Não	75	82,42	186	70,99
Sim	16	17,58	76	29,01
TOTAL	91	100,00	262	100,00

NOTA: Valor de p=0,037.

- c) Em relação aos valores de HDL, verificou-se que os pacientes sem o diagnóstico de EHNA apresentaram significativamente HDL normal e alto, como demonstrado na tabela 14.

TABELA 14 - COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA EM RELAÇÃO AO HDL

EHNA	HDL			
	Baixo		Normal/Alto	
	N.	%	N.	%
Não	66	64,71	191	77,64
Sim	36	35,29	55	22,36
TOTAL	102	100,00	246	100,00

NOTA: Valor de p=0,016.

- d) Observou-se que os valores de colesterol estiveram normais de forma significativa, nos pacientes sem EHNA (tabela 15).

TABELA 15 - COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA EM RELAÇÃO AO COLESTEROL TOTAL

EHNA	COL TOTAL			
	Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
Não	166	79,05	97	64,24
Sim	44	20,95	54	35,76
TOTAL	210	100,00	151	100,00

NOTA: Valor de p=0,003.

- e) Em relação à gama-GT, constatou-se que ela estava normal de forma significativa nos pacientes sem EHNA (tabela 16).

TABELA 16 - COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA EM RELAÇÃO À GAMA-GT

EHNA	GAMA-GT			
	Normal		Acima	
	N.	%	N.	%
Não	178	76,39	57	63,33
Sim	55	23,61	33	36,67
TOTAL	233	100,00	90	100,00

NOTA: Valor de $p=0,025$.

- f) Os triglicérides estiveram normais de forma significativa nos pacientes sem EHNA, como mostrado na tabela 17.

TABELA 17 - COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA EM RELAÇÃO AOS TRIGLICÉRIDES

EHNA	TRIGLICÉRIDES			
	Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
Não	162	82,23	94	61,84
Sim	35	17,77	58	38,16
TOTAL	197	100,00	152	100,00

NOTA: Valor de $p < 0,001$.

As tabelas 18 a 20 demonstram a comparação entre pacientes com e sem EHNA, em relação às variáveis demográficas e laboratoriais, considerando as classificações definidas de acordo com os valores de referência.

5.2.3 Avaliação de comorbidades

- a) Os pacientes que não se enquadravam nos critérios para a SM não apresentavam EHNA de forma significativa ($p=0,010$), conforme tabela 18.

TABELA 18 - COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA EM RELAÇÃO À SÍNDROME METABÓLICA

EHNA	SM			
	Não		Sim	
	N.	%	N.	%
Não	93	81,58	121	67,98
Sim	21	18,42	57	32,02
TOTAL	114	100,00	178	100,00

NOTA: Valor de $p=0,010$.

- b) Pacientes sem dislipidemia não apresentavam EHNA de forma significativa, como mostrado na tabela 19.

TABELA 19 - COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM EHNA EM RELAÇÃO À DISLIPIDEMIA

EHNA	DSL			
	Não		Sim	
	N.	%	N.	%
Não	116	80,00	157	67,09
Sim	29	20,00	77	32,91
TOTAL	145	100,00	234	100,00

NOTA: Valor de $p=0,007$.

Portanto, foi possível verificar que os pacientes sem EHNA apresentaram como características: relação $AST/ALT > 1$ (82,42%/ $p=0,037$), HDL normal (79,40%/ $p=0,019$) e alto (70,21% / $p=0,019$), colesterol total normal (79,05% / $p=0,003$), ALT normal (77,19%/ $p=0,002$), GGT normal (76,39%/ $p=0,025$), e triglicérides normal (82,23%/ $p < 0,001$). Apresentaram ainda ausência de síndrome metabólica (81,58%/ $p=0,010$) e dislipidemia (80%/ $p=0,007$).

Para uma avaliação conjunta destes casos, quanto à presença de EHNA, foi ajustado um modelo de Regressão Logística incluindo-se as características que apresentaram significância estatística na análise univariada. Na tabela 22 são apresentados os valores de p dos testes estatísticos e os valores estimados de *odds ratio* (OR), com intervalos de confiança de 95%.

TABELA 20 - VARIÁVEIS INDICATIVAS DA PRESENÇA DE EHNA

VARIÁVEL	CLASSIFICAÇÃO DE RISCO	VALOR DE p	OR	LIM INF 95%	LIM SUP 95%
HDL	Baixo	0,050	1,86	1,00	3,45
AST/ALT	≤ 1	0,032	2,34	1,07	5,10
Triglic	Alto	0,002	2,71	1,45	5,07
COL TOTAL	Alto	0,066	1,80	0,96	3,39
GAMA GT	Alto	0,290	1,41	0,74	2,68

As variáveis HDL-colesterol baixo, AST/ALT e triglicerídeos apresentaram-se como fatores de risco à evolução para EHNA. Em relação ao colesterol total alto, houve uma tendência a apresentar-se como fator de risco para EHNA.

5.2.4 Avaliação histológica

Todos os pacientes com EHNA deste estudo apresentaram índice de Kleiner ≥ 5 , sendo que em 33 o escore foi 5, 40 foi 6, 21 foi 7 e 15 foi igual a 8, de acordo com os achados histológicos presentes na tabela 21.

TABELA 21 - RESULTADO DA CLASSIFICAÇÃO DO ÍNDICE DE KLEINER UTILIZADA PARA CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM EHNA NESTE ESTUDO

ÍNDICE DE KLEINER	PACIENTES COM EHNA
5	33
6	40
7	21
8	15

A análise entre o grau de fibrose e os exames laboratoriais nos pacientes com EHNA não pôde ser realizada devido ao predomínio de casos sem fibrose ou fibrose leve.

6 DISCUSSÃO

Estudos sobre as reais prevalências de DHGNA e EHNA são ainda imprecisos, pois para esta adequada avaliação tem-se que considerar diferentes fatores como, por exemplo: a) a região geográfica onde o estudo foi realizado; b) o critério de diagnóstico da condição, ou seja, aumento dos níveis séricos das aminotransferases ou método de imagem ou estudo histopatológico; c) as características da população estudada, se população geral ou portadora de fatores de risco (FERRARI; LIMA; GALIZZI FILHO, 2011). Assim sendo, estimativas com base em exames de imagem e autópsia sugerem que 20 a 30% dos adultos nos Estados Unidos e países ocidentais têm DHGNA (KROH; LIU; CHAND, 2007). Acredita-se que essa prevalência esteja atualmente aumentando, sendo ainda maior nas populações de risco.

Observa-se prevalência de DHGNA especialmente elevada nos obesos, de 84 a 93% em diversos estudos (GHOLAM; KOTLER; FLANCAUM, 2002; ONG *et al.*, 2005; KROH; LIU; CHAND, 2007). No presente trabalho observou-se igualmente uma prevalência alta de 95% (415/ 437) dos pacientes obesos estudados.

Há inúmeros registros que o percentual de pacientes obesos com DHGNA que evoluem para EHNA não é tão elevado, conforme foi também observado neste trabalho, ou seja, 26,3% (109/415) e em outros estudos: 27% em Kroh, Liu e Chand, 36% em Gholam *et al.* (2007), 33,8% no trabalho de Liew *et al.* (2006).

Da mesma forma, os indivíduos com DHGNA apresentam IMC mais elevados. Em um estudo populacional 91% dos casos de DHGNA apresentavam IMC referente à obesidade, 67% dos casos de DHGNA tinham IMC referente a sobrepeso e 24,5 % dos demais pacientes com DHGNA tinham peso normal (BELLENTANI *et al.*, 2004). Neste presente estudo o IMC médio observado nos pacientes com DHGNA e com EHNA foi igualmente elevado, ou seja, 41 kg/m².

Apesar de observações iniciais sugerirem predomínio da DHGNA no gênero feminino, estudos mais recentes têm demonstrado prevalência ligeiramente superior da entidade no gênero masculino. Estudos observaram que a prevalência de DHGNA aumenta nas mulheres principalmente no período pós-menopausa. O estrogênio teria participação no acúmulo de gordura na região glúteo femural, e a diminuição destes níveis hormonais na menopausa contribuiria para o acúmulo da gordura na região abdominal. Já no homem a tendência ao acúmulo de gordura é maior na

região central em todas as faixas etárias (HAMAGUCHI *et al.*, 2012; CANBAKAN *et al.*, 2007; COTRIM *et al.*, 2011; LAZO; CLARCK, 2008; SOUZA *et al.*, 2012; MARCEAU *et al.*, 1999). No estudo ora apresentado, observou-se também o predomínio significativo de homens com DHGNA ($p=0,022$), sendo que a maior parte das mulheres com DHGNA não estava ainda no período da menopausa. Já nos pacientes com EHNA deste estudo não se encontrou um predomínio entre os gêneros.

A DHGNA ocorre em indivíduos de todas as idades e tem-se observado aumento de sua prevalência em todas as faixas etárias. Entretanto, é mais comum nos adultos e tende a aumentar com a idade, mesmo na ausência de fatores de risco para esteatose (CHALASANI *et al.*, 2010). Na população com DHGNA não obesa, a idade média dos pacientes tem sido mais avançada, ou seja, 50 anos, como observado em um estudo nacional de Cotrim *et al.* (2011). Também outro trabalho de Karnikowski *et al.* (2007), que analisaram pacientes de meia idade e idosos, encontrou uma alta prevalência de DHGNA neste grupo. No presente estudo observou-se que a média de idade dos pacientes obesos com DHGNA e também nos casos com EHNA foi de 37 anos, pois esta população tinha a peculiaridade de ser composta por indivíduos encaminhados para cirurgia bariátrica, portanto eram mais jovens. Neste mesmo trabalho verificou-se ainda que a prevalência de DHGNA foi significativamente alta nos pacientes com mais de 28 anos de idade. Este fato possivelmente tenha ocorrido em função de os pacientes obesos evoluírem mais precocemente para a DHGNA (BROWNING *et al.*, 2004).

A realização da biópsia hepática em todos os pacientes com suspeita de DHGNA é difícil dada a alta prevalência desta doença ao risco do procedimento, custo e variabilidade da amostra. Portanto, a identificação de pacientes com risco de desenvolver cirrose e carcinoma hepatocelular a partir da progressão da EHNA é um grande desafio. Por esse motivo, estudos de variáveis clínicas e (ou) laboratoriais que possam estar associadas aos casos de DHGNA e de EHNA se mostram necessários (NEUSCHWANDER-TETRI *et al.*, 2010).

Vários fatores de risco têm sido relacionados com o desenvolvimento e a evolução da DHGNA e EHNA no obeso grave, destacando-se entre eles a HAS, DM e dislipidemia (COTRIM; ANDRADE, 2011). Nos estudos de Mattar *et al.* (2005) e Kashyap *et al.* (2009) com pacientes obesos, com diagnóstico de DHGNA, verificou-se uma alta prevalência de indivíduos com HAS e dislipidemia, mas não houve associação

entre DHGNA e DM, o que foi semelhantemente encontrado no presente estudo, onde essas doenças estiveram presentes em apenas 12% dos casos.

Nos estudos de Pulzi *et al.* (2011), Mattar *et al.* (2005) e Neuschwander-Tetri *et al.* (2010), houve a prevalência significativa de HAS entre os pacientes obesos com DHGNA e EHNA. Moretto *et al.* (2012) encontraram em seu estudo uma associação positiva de dislipidemia neste mesmo grupo de pacientes. Apesar de esses estudos mostrarem uma associação entre HAS e dislipidemia com o desenvolvimento e a evolução para DHGNA e EHNA, no presente estudo não foi encontrada esta associação.

No entanto, no estudo de Oliveira *et al.* (2007) e no presente estudo a prevalência de pacientes com diabetes não foi muito elevada, possivelmente devido ao predomínio de pacientes jovens analisados. Oliveira *et al.* (2007) analisaram 325 pacientes obesos encaminhados à cirurgia bariátrica e encontraram 19 % de casos com DM, sendo que a idade média dos pacientes era de 36 anos. No presente estudo apenas 12% dos pacientes tinham DM porque houve um predomínio de pacientes jovens, com idades acima de 28 anos.

Neste presente estudo, a análise multivariada de diferentes variáveis analisadas nesta população mostrou que apenas a idade acima de 28 anos ($p=0,001/OR=8,44$) e índice HOMA $\geq 2,5$ ($p=0,016/OR=4,42$) apresentaram associação significativa com o desenvolvimento de DHGNA. Isso indica, portanto, que um número significativo de pacientes obesos acima de 28 anos evoluíram para DHGNA, quando associado com índice HOMA $\geq 2,5$.

A faixa etária, acima de 28 anos, como sendo de risco para desenvolvimento de DHGNA não foi analisada em outros estudos.

Sabe-se que o metabolismo anormal da glicose é muito comum nos pacientes com DHGNA (ORTIZ-LOPEZ *et al.*, 2012). Lomonaco *et al.* (2011) analisaram 152 indivíduos obesos com DHGNA e EHNA e constataram que estes casos apresentavam resistência a insulina bem mais grave quando comparado a indivíduos saudáveis.

Entre os pacientes com EHNA, os fatores de risco observados neste estudo por meio de análise multivariada mostraram associação significativa entre pacientes com AST/ALT <1 ($p=0,032$), aumento de triglicerídeos ($p=0,002$) e HDL baixo ($p=0,05$). No estudo de Neuschwander-Tetri *et al.* (2010) os pacientes com EHNA também tiveram um aumento significativo nos níveis de triglicerídeos, baixos níveis de HDL e relação AST/ALT <1 , bem como o de Oliveira *et al.* (2007). Por outro lado,

no mesmo estudo de Neuschwander-Tetri *et al.* (2010) foram identificados alguns fatores de não evolução para EHNA, como ausência de SM e DM, normalidade dos exames laboratoriais: ALT, AST, GGT, hemoglobina glicosilada, índice HOMA >3. Achados estes semelhantes aos obtidos no presente estudo, que também mostrou que ALT normal, AST/ALT>1, colesterol normal, gama GT normal e triglicerídeos normais demonstraram associação com ausência de SM ou dislipidemia.

A ALT esteve em níveis normais neste estudo, em 77% dos pacientes sem EHNA, enquanto no estudo de Francque *et al.* (2012), em 542 pacientes obesos com EHNA, a maior parte dos casos apresentava elevação de ALT.

O papel da US de abdômen no diagnóstico da DHGNA deve-se ao fato de ser um exame de baixo custo, não invasivo e de fácil acesso, embora não seja tão preciso no obeso grave, devido a dificuldades técnicas provenientes do aumento da gordura abdominal (COTRIM; ROCHA, 2011; RAHMAN *et al.*, 2007). Segundo Cotrim *et al.* (2011), a sensibilidade da US em diagnosticar a DHGNA nos pacientes obesos é de 49%, e especificidade de 75%. Neste estudo foi encontrada uma concordância 66,5% entre a biópsia e a US de abdômen, indicando, de forma semelhante, uma sensibilidade de 66% (61%-71%) e especificidade de 85% (65%-100%).

O padrão ouro para o diagnóstico de DHGNA e EHNA é a biópsia hepática (MATTAR *et al.*, 2005). Entretanto, existe uma falta de critério universal para o diagnóstico da EHNA. De acordo com Oliveira *et al.* (2007), faltam estudos que definam um protocolo clínico-histológico universal, para o prognóstico e acompanhamento dos casos de EHNA.

No estudo de Marceau *et al.* (1999), com 551 pacientes obesos (biopsiados), houve a conclusão de que a fibrose esteve altamente relacionada à DHGNA ($p<0,0001$), sendo que apresentavam idade média de 36 anos. No presente estudo observou-se que, em relação ao total de pacientes obesos avaliados, também só os pacientes com DHGNA apresentavam fibrose hepática. Os dois casos de cirrose encontrados e que não apresentavam sinais de EHNA podem possivelmente ser explicados pelo desaparecimento destes sinais em decorrência de cirrose.

O estudo de Guajardo-Salinas e Hilmy (2010) observou que entre 129 pacientes obesos submetidos à biópsia hepática, apesar de ter encontrado somente 26% de casos de DHGNA, 55% destes casos apresentavam EHNA. Entre esses, 31% dos pacientes possuíam algum grau de fibrose hepática, sendo que 6,9% dos casos apresentavam fibrose moderada a severa (F2/F3/F4) e apenas um paciente (0,7%)

apresentava cirrose. No presente estudo encontraram-se 53% dos pacientes com algum grau de fibrose hepática, sendo 30% com fibrose moderada a severa e nenhum com cirrose.

Possivelmente o baixo percentual de casos com fibrose grave deva-se ao fato de a população analisada no presente estudo ser predominantemente jovem. Nestes casos possivelmente a cirurgia bariátrica poderá impedir o futuro dano hepático definitivo.

7 CONCLUSÃO

- 1) A DHGNA ocorreu na maior parte dos pacientes obesos avaliados 415/437 (95%). Entre estes casos, o diagnóstico de EHNA ocorreu em apenas 109/415 (26%). Entre os pacientes com EHNA, registraram-se fibrose hepática leve ou ausente em 70%, fibrose moderada e (ou) avançada em 30% (F2 e (ou) F3) e nenhum caso de cirrose.
- 2) A DHGNA foi encontrada de forma significativamente nos pacientes com $\text{HOMA} \geq 2,5$ e idade superior a 28 anos. Os casos de EHNA foram identificados mais significativamente em casos de HDL baixo ($p=0,04$), triglicerídeos alto ($p=0,001$) e relação AST/ALT ≤ 1 ($p=0,027$).

REFERÊNCIAS

ADAMS, L. A.; ANGULO, P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **Postgrad Med J**, v.82, n.967, p.315-22, 2006.

ANDERSON, G. H.; FOREYT, J.; SIGMAN-GRANT, M.; ALLISON, D. B. The use of low-calorie sweeteners by adults: impact on weight management. **J Nutr**, v.142, n.6, p.1163-69, 2012.

ANDERSON, M. L.; MATSA, D. A. Are Restaurants Really Supersizing America? **AEJ: Applied Economics**, v.3, n.1, p.152-188, 2011.

ANGELICO, F.; DEL BEM, M.; CONTI, R.; FRANCIOSO, S.; FEOLE, K.; FIORELLO, S.; CAVALLO, M. G.; ZALUNARDO, B.; LIRUSSI, F.; ALESSANDRI, C.; VIOLI, F. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, n.3, p.1578-1582, 2005.

ANGULO, P. Nonalcoholic fatty liver disease. **N Engl J Med**, v.346, n.16, p.1221-1231, 2002.

ANGULO, P.; PIMENTEL, S. K. Doença hepática gordurosa não alcoólica. In: COELHO, J. C. U. (Ed.). **Aparelho digestivo: clínica e cirurgia**. São Paulo: Atheneu, 2005. p.1338-1343.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010**. Itapevi, SP: AC Farmacêutica, 2009.

BELLENTANI, S.; BEDOGNI, G.; MIGLIOLI, L.; TIRIBELLI, C. The epidemiology of fatty liver. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v.16, n.11, p.1087-1093, 2004.

BRAY, G. A.; NIELSEN, N. J.; POPKIN, B. M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. **Am J Clin Nutr**, v.79, n.4, p.537-543, 2004.

BROWNING, J. D.; SZCZEPANIAK, L. S.; DOBBINS, R.; NUREMBERG, P.; HORTON, J. D.; COHEN, J. C.; GRUNDY, S. M.; HOBBS, H. H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. **Hepatology**, v.40, n.6, p.1387-1395, 2004.

CANBAKAN, B.; SENTURK, H.; TAHAN, V.; HATEMI, I.; BALCI, H.; TOPTAS, T.; SONSUZ, A.; VELET, M.; AYDIN, S.; DIRICAN, A.; OZGULLE, S.; OZBAY, G. Clinical, biochemical and histological correlations in a group of non-drinker subjects with non-alcoholic fatty liver disease. **Acta Gastroenterol Belg**, v.70, n.3, p.277-284, 2007.

CAPORASO, N.; MORISCO, F.; CAMERA, S.; GRAZIANI, G.; DONNARUMMA, L.; RITIENI, A. Dietary approach in the prevention and treatment of NAFLD. **Front Biosci**, v.1, n.17, p.2259-2268, 2012.

CHALASANI, N.; GUO, X.; LOOMBA, R.; GOODARZI, M. O.; HARITUNIANS, T.; KWON, S.; CUI, J.; TAYLOR, K. D.; WILSON, L.; CUMMINGS, O. W.; CHEN, Y. D.; ROTTER, J. I.; NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS CLINICAL RESEARCH NETWORK. Genome-wide association study identifies variants associated with histologic features of nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v.139, n.5, p.1567-1576, 2010.

CHAVEZ-TAPIA, N. C.; TELLEZ-AVILA, F. I.; BARRIENTOS-GUTIERREZ, T.; MENDEZ-SANCHEZ, N.; LIZARDI-CERVERA, J.; URIBE, M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. **Cochrane Database Syst Rev**, v.1, 2010.

COLLANTES, R.; ONG, J. P.; YOUNOSSI, Z. M. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. **Cleve Clin J Med**, v.71, n.8, p.657-664, 2004.

COTRIM, H. P.; ANDRADE, A. R. C. F. DHGNA e obesidade grave. In: GALIZZI FILHO, J.; COTRIM, H. P.; PARISE, E. R.; OLIVEIRA, C. P. M. S. **Doença hepática gordurosa não alcoólica**. São Caetano do Sul, SP: Yendis, 2011. p.311-21.

COTRIM, H. P.; PARISE, E. R.; OLIVEIRA, C. P.; LEITE, N.; MARTINELLI, A.; GALIZZI, J.; SILVA, R. de C.; MATTOS, A.; PEREIRA, L.; AMORIM, W.; IVANTES, C.; SOUZA, F.; COSTA, M.; MAIA, L.; PESSOA, M.; OLIVEIRA, F. Non-alcoholic fatty liver disease in Brazil: clinical and histological profile. **Ann Hepatol**, v.10, n.1, p.33-37, 2011.

COTRIM, H. P.; ROCHA, R. DHGNA no Brasil. In: GALIZZI FILHO, J.; COTRIM, H. P.; PARISE, E. R.; OLIVEIRA, C. P. M. S. **Doença hepática gordurosa não alcoólica**. São Caetano do Sul, SP: Yendis, 2011. p.45-55.

DAY, C. P.; JAMES, O. F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? **Gastroenterology**, v.114, n.4, p.842-845, 1998.

DEPARTAMENTO DE ATEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**, v.88, supl I, 2007.

DEPARTAMENTO DE ATEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Rev Soc Bras Hipert**, v.17, n.4, 2004.

DIXON, J. B.; BHATHAL, P. S.; O'BRIEN, P. E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. **Gastroenterology**, v.121, n.1, p.91-100, 2001.

ELIAS, M. C. **Tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica exclusivamente com dieta**: efeito da intervenção nutricional sobre os valores das enzimas hepáticas, grau de esteatose e na resistência à insulina. 69 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.

EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v.285, n.19. p.2486-2497, 2001.

FALCK-YTTER, Y.; YOUNOSSI, Z. M.; MARCHESINI, G.; MCCULLOUGH, A. J. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. **Semin Liver Dis**, v.21, n.1, p.17-26, 2001.

FAN, J. G.; ZHU, J.; LI, X. J.; CHEN, L.; LI, L.; DAÍ, F.; LI, F.; CHEN, S. Y. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. **J Hepatol**, v.43, n.3, p.508-514, 2005.

FERRARI, T. C. A.; LIMA, M. L. R. P.; GALIZZI FILHO, J. DHGNA no Brasil. In: GALIZZI FILHO, J.; COTRIM, H. P.; PARISE, E. R.; OLIVEIRA, C. P. M. S. **Doença hepática gordurosa não alcoólica**. São Caetano do Sul, SP: Yendis, 2011. p.27-43.

FONG, D. G.; NEHRA, V.; LINDOR, K. D.; BUCHMAN, A. L. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. **Hepatology**, v.32, n.1, p.3-10, 2000.

FRANCQUE, S. M.; VERRIJKEN, A.; MERTENS, I.; HUBENS, G.; VAN MARCK, E.; PELCKMANS, P.; MICHIELSEN, P.; VAN GAAL, L. Noninvasive Assessment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese or Overweight Patients. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v.10, n.10, p.1162-1168, 2012.

FRIED, M.; PESKOVA, M. Gastric banding in the treatment of morbid obesity. **Hepatogastroenterology**, v.44, n.14, p.582-587, 1997.

GALIZZI FILHO, J. A Doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA). In: GALIZZI FILHO, J.; COTRIM, H. P.; PARISE, E. R.; OLIVEIRA, C. P. M. S. **Doença hepática gordurosa não alcoólica**. São Caetano do Sul: Yendis, 2011. p.01-12.

GHOLAM, P. M.; FLANCBAUM, L.; MACHAN, J. T.; CHARNEY, D. A.; KOTLER, D. P. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. **Am J Gastroenterol**, v.102, n.2, p.399-408, 2007.

GHOLAM, P. M.; KOTLER, D. P.; FLANCBAUM, L. J. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-em-Y gastric bypass surgery. **Obes Surg**, v.12, n.1, p.49-51, 2002.

GRATTAGLIANO, I.; PORTINCASA, P.; PALMIERI, V. O.; PALASCIANO, G. Managing nonalcoholic fatty liver disease: recommendations for family physicians. **Can Fam Physician**, v.53, n.5, p.857-863, 2007.

GRUNDY, S. M.; ABATE, N.; CHANDALIA, M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? **Am J Med**, v.113, Suppl 9B, p.25-29, 2002.

GUAJARDO-SALINAS, G. E.; HILMY, A. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and utility of FIBROspect II to detect liver fibrosis in morbidly obese Hispano-American patients undergoing gastric bypass. **Obes Surg**, v.20, n.12, p.1647-1653, 2010.

HAFFNER, S. M. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? **Am J Med**, v.120, n.9, 2007.

HAMAGUCHI, M.; KOJIMA, T.; OHBORA, A.; TAKEDA, N.; FUKUI, M.; KATO, T. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. **World J Gastroenterol**, v.18, n.3, p.237-243, 2012.

HARRISON, S. A.; DI BISCEGLIE, A. M. Advances in the Understanding and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Drugs**, v.63, n.22, p.2379-2394, 2003.

HARRISON, S. A.; KADAKIA, S.; LANG, K. A.; SCHENKER, S. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. **Am J Gastroenterol**, v.97, n.11, p.2714-2724, 2002.

JOHN, S.; HOEGERL, J. S. C. Nutritional deficiencies after gastric bypass surgery. **J Am Osteopath Assoc**, v.109, n.11, p.601-604, 2009.

KARNIKOWSKI, M.; CORDOVA, C.; OLIVEIRA, R. J.; KARNIKOWSKI, M. G.; NÓBREGA ODE, T. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. **Sao Paulo Med J**, v.125, n.6, p.333-337, 2007.

KASHYAP, S. R.; DIAB, D. L.; BAKER, A. R.; YERIAN, L.; BAJAJ, H.; GRAY-MCGUIRE, C.; SCHAUER, P. R.; GUPTA, M.; FELDSTEIN, A. E.; HAZEN, S. L.; STEIN, C. M. Triglyceride levels and not adipokine concentrations are closely related to severity of nonalcoholic fatty liver disease in an obesity surgery cohort. **Obesity**, v.17, n.9, p.1696-1701, 2009.

KIM, S. K.; KIM, H. J.; HUR, K. Y.; CHOI, S. H.; AHN, C. W.; LIM, S. K.; KIM, K. R.; LEE, H. C.; HUH, K. B.; CHA, B. S. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. **Am J Clin Nutr**, v.79, n.4, p.593-599, 2004.

KLEINER, D. E.; BRUNT, E. M.; VAN NATTA, M. V.; BEHLING, C.; CONTOS, M. J.; CUMMINGS, O. W.; FERRELL, L. D.; LIU, Y. C.; TORBENSON, M. S.; UNALP-ARIDA, A.; YEH, M.; McCULLOUGH, A. J.; SANYAL, A. J.; NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS CLINICAL RESEARCH NETWORK. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Hepatology**, v.41, n.6, p.1313-1321, 2005.

KODA, M.; KAWAKAMI, M.; MURAWAKI, Y.; SENDA, M. The impact of visceral fat in nonalcoholic fatty liver disease: cross-sectional and longitudinal studies. **J Gastroenterol**, v.42, n.11, p.897-903, 2007.

KROH, M.; LIU, R.; CHAND, B. Laparoscopic bariatric surgery: what else are we uncovering? Liver pathology and preoperative indicators of advanced liver disease in morbidly obese patients. **Surg Endosc**, v.21, n.11, p.1957-1960, 2007.

LAKERVELD, J.; BRUG, J.; BOT, S.; TEIXEIRA, P.; RUTTER, H.; WOODWARD, E.; SAMDAL, O.; STOCKLEY, L.; DE BOURDEAUDHUIJ, I.; VAN ASSEMA, P.; ROBERTSON, A.; LOBSTEIN, T.; OPPERT, J. M.; ADÁNY, R.; NIJPELS, G. Sustainable prevention of obesity through integrated strategies: The SPOTLIGHT project's conceptual framework and design. **BMC Public Health**, v.12, n.1, p.793, 2012.

LAZO, M.; CLARK, J. M. The epidemiology of non alcoholic fatty liver disease: a global perspective. **Semin Liver Dis**, v.28, n.4, p.339-350, 2008.

LI, M.; SONG, J.; MIRKOV, S.; XIAO, S. Y.; HART, J.; LIU, W. Comparing morphometric, biochemical and visual measurements of macrovesicular steatosis of liver. **Hum Pathol**, v.42, n.3, p.356-360, 2011.

LIEW, P. L.; LEE, W. J.; LEE, Y. C.; WANG, H. H.; WANG, W.; LIN, Y. C. Hepatic histopathology of morbid obesity: concurrence of other forms of chronic liver disease. **Obes Surg**, v.16, n.12, p.1584-1593, 2006.

LOMONACO, R.; ORTIZ-LOPEZ, C.; ORSAK, B.; FINCH, J.; WEBB, A.; BRIL, F.; LOUDEN, C.; TIO, F.; CUSI, K. Role of ethnicity in overweight and obese patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, v.54, n.3, p.837-845, 2011.

LUDWIG, J.; VIGGIANO, T.R.; MCGILL, D. B.; OH, B. J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clin Proc**, v.55, n.7, p.434-438, 1980.

MARCEAU, P.; BIRON, S.; HOULD, F. S.; MARCEAU, S.; SIMARD, S.; THUNG, S. N.; KRAL, J. G. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, n.5, p.1513-1517, 1999.

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**, v.107, n.5, p.450-455, 1999.

MATTAR, S. G.; VELCU, L. M.; RABINOVITZ, M.; DEMETRIS, A. J.; KRASINSKAS, A. M.; BARINAS-MITCHELL, E.; EID, G. M.; RAMANATHAN, R.; TAYLOR, D. S.; SCHAUER, P. R. Surgically-Induced Weight Loss Significantly Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome. **Ann Surg**, v.242, n.4, p.610-620, 2005.

MATTEONI, C. A.; YOUNOSSI, Z. M.; GRAMLICH, T.; BOPARAI, N.; LIU, Y. C.; MCCULLOUGH, A. J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. **Gastroenterology**, v.116, n.6, p.1413-1419, 1999.

MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A.; TREACHER, D. F.; TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v.28, n.7, p.412-419, 1985.

McALLISTER, E. J.; DHURANDHAR, N. V.; KEITH, S. W.; ARONNE, L. J.; BARGER, J.; BASKIN, M.; BENCA, R. M.; BIGGIO, J.; BOGGIANO, M. M.; EISENMANN, J. C.; ELOBEID, M.; FONTAINE, K. R.; GLUCKMAN, P.; HANLON, E. C.; KATZMARZYK, P.; PIETROBELLI, A.; REDDEN, D. T.; RUDEN, D. M.; WANG, C.; WATERLAND, R. A.; WRIGHT, S. M.; ALLISON, D. B. Ten putative contributors to the obesity epidemic. **Crit Rev Food Sci Nutr**, v.49, n.10, p.868-913, 2010.

MERAT, S.; ADULI, M.; KAZEMI, R.; SOTOUDEH, M.; SEDIGHI, N.; SOHRABI, M.; MALEKZADEH, R. Liver histology changes in nonalcoholic steatohepatitis after one year of treatment with probucol. **Dig Dis Sci**, v.53, n.8, p.2246-2250, 2008.

MILAGRO, F. I.; MANSEGO, M. L.; DE MIGUEL, C.; MARTÍNEZ, J. A. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: Progresses and perspectives. **Mol Aspects Med**, 2012.

MISHRA, P.; YOUNOSSI, Z. M. Abdominal Ultrasound for Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). **Am J Gastroenterol**, v.102, n.12, p.2716-2717, 2007.

MORETTO, M.; KUPSKI, C.; SILVA, V. D.; PADOIN, A. V.; MOTTIN, C. C. Effect of bariatric surgery on liver fibrosis. **Obes Surg**, v.22, n.7, p.1044-1049, 2012.

MUSSO, G.; GAMBINO, R.; CASSADER, M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. **Obes Rev**, v.11, n.6, p.430-445, 2010.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT. NIH conference: gastrointestinal surgery for severe obesity. **Ann Intern Med**, v.115, n.12, p.956-961, 1991.

NEUSCHWANDER-TETRI, B. A.; CLARK, J. M.; BASS, N. M.; VAN NATTA, M. L.; UNALP-ARIDA, A.; TONASCIA, J.; ZEIN, C. O.; BRUNT, E. M.; KLEINER, D. E.; McCULLOUGH, A. J.; SANYAL, A. J.; DIEHL, A. M.; LAVINE, J. E.; CHALASANI, N.; KOWDLEY, K. V.; NASH CLINICAL RESEARCH NETWORK. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v.52, n.3, p.913-924, 2010.

NIX, S. **William, nutrição e dietoterapia básica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

OLIVEIRA, C. P.; MELLO, E. S.; ALVES, V. A. F.; SAVIERO, S. M.; STRAUSS, E. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. **Ann Hepatol**, v.6, n.4, p.255-261, 2007.

ONG, J. P.; ELARINY, H.; COLLANTES, R.; YOUNOSZAI, A.; CHANDHOKE, V.; REINES, H. D.; GOODMAN, Z.; YOUNOSSY, Z. M. Predictors of non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. **Obes Surg**, v.15, n.3, p.310-315, 2005.

ORTIZ-LOPEZ, C.; LOMONACO, R.; ORSAK, B.; FINCH, J.; CHANG, Z.; KOCHUNOV, V. G.; HARDIES, J.; CUSI, K. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Diabetes Care**, v.35, n.4, p.873-878, 2012.

PEREIRA-LANCHA, L. O.; CAMPOS-FERRAZ, P. L.; LANCHA JUNIOR, A. H. L. Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v.5, p.75-87, 2012.

PEREZ-AGUILAR, F.; BENLLOCH, S.; BERENGUER, M. Study of patients referred for elevated ferritin levels and/or transferrin saturation: significance of non-alcoholic fatty liver disease. **Gastroenterol Hepatol**, v.27, n.9, p.508-514, 2004.

PIMENTEL, S. K. **Avaliação do escore de fibrose hepática para doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica**. 46f. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.

POWELL, E. E.; COOKSLEY, W. G.; 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**, v.11, n.1, p.74-80, 1990.

PRISTED, S. G.; FROMHOLT, J.; KROUSTRUP, J. P. Relationship Between Morbidly Obese Subjects' Attributions of Low General Well-being, Expectations and Health-Related Quality of Life: Five-year Follow-up After Gastric Banding. **Appl Res Qual Life**, v.7, n.3, p.281-294, 2012.

PULZI, F. B. U.; CISTERNAS, R.; MELO, R.; RIBEIRO, C. M.; MALHEIROS, C. A.; SALLES, J. E. New clinical score to diagnose nonalcoholic steatohepatitis in obese patients. **Diabetol Metab Syndr**, v.3, n.1, p.3, 2011.

RAHMAN, M.; ABEDIN, T.; AMIN, R.; RAHMAN, M. R.; FAIZ, A. Non Alcoholic Fatty Liver Disease- Is It Always Benign? **J Bangladesh Coll Phys Surg**, v.25, n.3, p.144-152, 2007.

REID, A. E. Nonalcoholic steatohepatitis. **Gastroenterology**, v.121, n.3, p.710-23, 2001.

SANTOS, V. N.; LANZONI, V. P.; SZEJNFELD, J.; SHIGUEOKA, D.; PARISE, E. R. A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid. **Braz J Med Biol Res**, v.36, n.6, p.723-729, 2003.

SHAH, M.; SIMHA, V.; GARG, A. Review: long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91, n.11, p.4223-4231, 2006.

SHANG, X.; LI, Y.; LIU, A.; ZHANG, Q.; HU, X.; DU, S.; MA, J.; XU, G.; LI, Y.; GUO, H.; DU, L.; MA, G. Dietary pattern and its association with the prevalence of obesity and related cardiometabolic risk factors among Chinese children. **PLoS ONE**, v.7, n.8, 2012.

SJONSTROM, L.; LINDROOS, A. K.; PELTONEN, M.; TORGERSON, J.; BOUCHARD, C.; CARLSSON, B.; DAHLGREN, S.; LARSSON, B.; NARBRO, K.; SJÖSTRÖM, C. D.; SULLIVAN, M.; WEDEL, H.; SWEDISH OBESE SUBJECTS STUDY SCIENTIFIC GROUP. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. **N Engl J Med**, v.351, n.26, p.2883-2893, 2004.

SOUZA, M. R. A.; DINIZ, M. F. F. M.; MEDEIROS-FILHO, J. E. M.; ARAÚJO, M. S. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. **Arq Gastroenterol**, v.49, n.1, p.89-96, 2012.

SUZUKI, A.; LINDOR, K.; ST SAVER, J.; LYMP, J.; MENDES, F.; MUTO, A.; OKADA, T.; ANGULO, P. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. **J Hepatol**, v.43, n.6, p.1060-1066, 2005.

TAKAHASHI, Y.; SOEJIMA, Y.; FUKUSATO, T. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. **World J Gastroenterol**, v.18, n.19, p.2300-2308, 2012.

TAKUMA, Y.; NOUSO, K. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: Our case series and literature review. **World J Gastroenterol**, v.16, n.12, p.1436-1441, 2010.

TELI, M. R.; JAMES, O. F.; BURT, A. D.; BENNETT, M. K.; DAY, C. P. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. **Hepatology**, v.22, n.6, p.1714-1719, 1995.

U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE AND U.S. Department of Health and Human Services. **Dietary Guidelines for Americans, 2010**. 7.ed., Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2010.

UTZSCHNEIDER, K. M.; KAHN, S. E. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91, n.12, p.4753-4761, 2006.

VETTOR, R.; MILAN, G.; ROSSATO, M.; FEDERSPIL, G. Review article: adipocytokines and insulin resistance. **Aliment Pharmacol Ther**, v.22, suppl 2, p.3-10, 2005.

WELSH, J. A.; COGSWELL, M. E.; ROGERS, S.; ROCKETT, H.; MEI, Z.; GRUMMER-STRAWN, L. M. Overweight among low-income preschool children associated with the consumption of sweet drinks. **Pediatrics**, v.115, n.2, p.223-229, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity**: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status**: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, 1995.

APÊNDICE 1
PLANILHA COM RESULTADOS DA ANÁLISE RETROSPECTIVA
DE TODOS OS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

ANEXO 1
APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS



Curitiba, 28 de maio de 2010.

Ilmo (a) Sr. (a)
Marielle Malucelli
Neste

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO DE DIFERENTES VARIÁVEIS RELACIONADAS À DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA (DHGNA) EM PACIENTES OBESOS", foi analisado COM PENDÊNCIA pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 27 de abril de 2010. Após, analisadas as pendências encaminhadas pelo pesquisador, este CEP/HC considera o projeto aprovado em 28 de maio de 2010. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 091.0.208.000-10
Registro CEP: 2191.085/2010-04

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 28 de novembro de 2010.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Renato'.

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

HU:SI-11 AL UI: \,;LINII.;A:S
 UIUVERSIDA0E FEDERAL 00 PARAIA

PARF.CER DO co 11n: DE ETIC E\ PESQUIA EMSF.RE III 11 OS DO IK/UFPR

Protoo:ulo: CL I'.IIC I I PR N "2191.08512010-0-" - Pesqui a
 Título do roj{t'IO: ,\WALIA AO DI I)IFI RENTES V' RI/\ EI RELA IONADAS 00EN<,'A
 IIEP,\rl :,\ COIWUWS 'IJ,\0- CO()LI "A (IH\ICN) EM PACIE TES OUESO
 IT',qui,ador: \Marielle \aluccelli.
 (Iricntad(11: I'roli1. Ora \aria Lucia Ahc Podro,o
 \ n.:t. I'icnci;1, d:t li,1udl'.
 In,liwi ;io: IIt,,pi1al d<1 -li1lica, da I I Ii,c1,idad.: rc,11.1'al do Paran\.

Objetivos:

Geral:

- Avallar a relar;ao de d1ferentes variaveis em pacientes obesos com o resultado da histologia hepat,ca pre-c,nirgtca

Hip6tese:

- Pacientes obesos apresentam vanas co-morbidades e diferentes alterac;oes metab6licas que potencialmente podem estar envolvidas tanto no dep6s1to hepat1co de gordura quanta na evolui;ao para tesoes mais agressivas come a esteatohepatite. c1rrose e o hepatocarcinoma

Sumario do projeto:

Trata-se de uma lese de mestrado. Sendo estudo de cases, retrospective. Pretende-se estudar os prontuanos medicos de 300 pacientes obesos, encaminhados a cirurgia bariatrica, procedentes da clinica privada do cirurgiao do aparelho digestive, Dr Rodrigo Strobel e que foram submetidos a b16ps1a hepatica pre-cin.irgica. Seroao realizadas as analises, das vanaveis, referentes ao estado nutric,onat (circunferenc,a abdominal. IMC. bio1mpedanc1a). avahar;ao de exames laboratona1s (AST, ALT, GAMA-GT, TSH. acido f61ico calcio. colesterol total e frar;oes, ferro. etc). A anahse estaHstica sera: para as variave,s quantitattvas serao descntas atraves da media e desvio-padrao e as variaveis categ6ricas (qualitat,vas) serao descritas pela frequenc,a absoluta e percentual utihzando estatist1ca descntiva. Para compara9ao de medias entre os grupos, sera utihzado o teste-T de Student parametrico. Para comparai;ao entre os grupos das variaveis categorizadas, sera utilizado o teste qui-quadrado.

Critérios de inclusao:

Pac1entes. de ambos os sexos. com IMC superior a 40Kb/m², idade superior a 18 anos, e co-morb1dades (doenc;as agravadas pela obesidade e que melhoram quando a mesma e tratada de forma eficaz) que amear;am a vida, tais come: diabetes. apne,a do sono. hipertensao arterial, disllp1dem1a, doenr;a coronariana, osteo-artrites e outras. Obesidade estavel ha pelo menos cinco anos. Com pelo menos dots anos de tratamento clinico prev10. nao eficaz.

Critérios de exclusao:

Pac,entes com sorologia positiva para hepatite B ou C (HBsAg, anti-HBcT. anti-HCV). Pac,entes com o uso de drogas ilicitas ou alcoolismo, pacientes que nao tenham dados disponive,s para a analise

Resultado esperado e beneficio:

- Nao consta o beneficio da pesquisa.

1 - Oocumenta9ao:

- Consla uma carta de concordanc,a da clinica particular Gastro-VIDA, assinada pelo Dr Rodrigo Strobel.
- Nao consta carta de concordanc,a do Ambulat6rio de Hepatologia do HC-UFPR.

2 -TCLE

- Consla a solicita9ao de d1spensa, por tratar-se de estudo retrospectivo

PARECER FINAL:

Projeto aprovado com pendencias:

- Esclarecer o benefic10 da pesqu,sa;
- Apresentar a carta de concordancia do ambulat6rio de hepatologia do HC-UFPR.
- Esclarecer na metodologia, que o ambulat6no C de hepatologia do HC-UFPR.

Oiante do exposto, o Comite de Etica em Pesquisa em Seres Humanos - CEP, de acordo com as atribuic,oes definidas na Res. 196/96, ma ifesta-se por aprovar o protocolo com suas adequac,oes.

Cocitiba, 27 de abolde 2010.

g - ' de Souo"
 COU71 t' c. PESQUISA
 EM SERI: SH
 IF:CRETAAIA-MAT.IIIC ,684

ANEXO 2

RESULTADOS DAS ANÁLISES ENTRE OS PACIENTES COM DHGNA E EHNA SEM SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA

DHGNA	DM			
	Não		Sim	
	N.	%	N.	%
Não	12	3,49	0	0,00
Sim	332	96,51	46	100,00
TOTAL	344	100,00	46	100,00

NOTA: Valor de $p=0,198$.

DHGNA	HAS			
	Não		Sim	
	N.	%	N.	%
Não	5	3,94	7	2,66
Sim	122	96,06	256	97,34
TOTAL	127	100,00	263	100,00

NOTA: Valor de $p=0,494$.

DHGNA	COL TOTAL			
	Normal		Acima	
	N.	%	N.	%
Não	210	5,41	151	1,95
Sim	222	94,59	154	98,05
TOTAL	432	100,00	305	100,00

NOTA: Valor de $p=0,112$.

DHGNA	AST/ALT			
	> 1		≤ 1	
	N.	%	N.	%
Não	3	3,19	10	3,68
Sim	91	96,81	262	96,32
TOTAL	94	100,00	272	100,00

NOTA: Valor de $p=1$.

NASH	GENERO			
	Feminino		Masculino	
	N.	%	N.	%
Não	255	77,51	80	69,57
Sim	74	22,49	35	30,43
TOTAL	329	100,00	115	100,00

NOTA: Valor de $p=0,088$.

NASH	DM			
	Não		Sim	
	N.	%	N.	%
Não	242	72,89	30	65,22
Sim	90	27,11	16	34,78
TOTAL	332	100,00	46	100,00

NOTA: Valor de $p=0,278$.

NASH	HAS			
	Não		Sim	
	N.	%	N.	%
Não	90	73,77	182	71,09
Sim	32	26,23	74	28,91
TOTAL	122	100,00	256	100,00

NOTA: Valor de $p=0,588$.

NASH	HOMA			
	Normal		Acima	
	N.	%	N.	%
Não	41	80,39	182	71,09
Sim	10	19,61	74	28,91
TOTAL	51	100,00	256	100,00

NOTA: Valor de $p=0,228$.

NASH	LDL			
	Normal		Acima	
	N.	%	N.	%
Não	86	77,48	122	70,11
Sim	25	22,52	52	29,89
TOTAL	111	100,00	174	100,00

NOTA: Valor de $p=0,218$.

NASH	CREATININA					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
Não	157	70,40	85	74,56	2	50,00
Sim	66	29,60	29	25,44	2	50,00
TOTAL	223	100,00	114	100,00	4	100,00

NOTA: Valor de $p=0,457$.

NASH	FE SÉRICO					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
Não	7	70,00	164	77,73	5	71,43
Sim	3	30,00	47	22,27	2	28,57
TOTAL	10	100,00	211	100,00	7	100,00

NOTA: Valor de $p=0,795$.

NASH	FERRITINA			
	Baixo/Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
Não	221	73,67	40	65,57
Sim	79	26,33	21	34,43
TOTAL	300	100,00	61	100,00

NOTA: Valor de $p=0,211$.

NASH	FA					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
Não	12	75,00	147	69,34	39	72,22
Sim	4	25,00	65	30,66	15	27,78
TOTAL	16	100,00	212	100,00	54	100,00

NOTA: Valor de $p=0,837$.

NASH	GLICEMIA					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
Não	1	100,00	187	75,40	78	67,24
Sim	0	0,00	61	24,60	38	32,76
TOTAL	1	100,00	248	100,00	116	100,00

NOTA: $p=---$.

NASH	GLICEMIA			
	Baixo/Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
Não	188	75,50	78	67,24
Sim	61	24,50	38	32,76
TOTAL	249	100,00	116	100,00

NOTA: Valor de p=0,102.

NASH	INSULINA					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
Não	2	100,00	164	75,23	61	64,21
Sim	0	0,00	54	24,77	34	35,79
TOTAL	2	100,00	218	100,00	95	100,00

NOTA: p=---.

NASH	INSULINA			
	Baixo/Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
Não	166	75,45	61	64,21
Sim	54	24,55	34	35,79
TOTAL	220	100,00	95	100,00

NOTA: Valor de p: 0,055.

NASH	AST (TGO)			
	Baixo/Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
Não	221	75,95	41	65,08
Sim	70	24,05	22	34,92
TOTAL	291	100,00	63	100,00

NOTA: Valor de p: 0,082.

NASH	TSH			
	Baixo/Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
Não	229	73,87	22	66,67
Sim	81	26,13	11	33,33
TOTAL	310	100,00	33	100,00

NOTA: Valor de p=0,409.

NASH	T3					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
Não	24	68,57	118	74,21	2	66,67
Sim	11	31,43	41	25,79	1	33,33
TOTAL	35	100,00	159	100,00	3	100,00

NOTA: p=---.

NASH	T3 LIVRE			
	Norma		Alto	
	N.	%	N.	%
Não	29	63,04	31	67,39
Sim	17	36,96	15	32,61
TOTAL	46	100,00	46	100,00

NOTA: Valor de p=0,827.

NASH	T4			
	Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
Não	42	82,35	130	71,82
Sim	9	17,65	51	28,18
TOTAL	51	100,00	181	100,00

NOTA: Valor de p=0,150.

NASH	T4 LIVRE			
	Norma		Alto	
	N.	%	N.	%
Não	62	65,26	4	100,00
Sim	33	34,74	0	0,00
TOTAL	95	100,00	4	100,00

NOTA: Valor de p=0,298.

NASH	Vit B12					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
Não	14	66,67	217	72,82	3	50,00
Sim	7	33,33	81	27,18	3	50,00
TOTAL	21	100,00	298	100,00	6	100,00

NOTA: Valor de p=0,399.

NASH	VIT D3					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
Não	79	61,72	30	73,17	0	0,00
Sim	49	38,28	11	26,83	1	10,00
TOTAL	128	100,00	41	100,00	1	100,00

NOTA: p=---.

NASH	Zn SÉRICO					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
Não	17	80,95	106	66,67	29	69,05
Sim	4	19,05	53	33,33	13	30,95
TOTAL	21	100,00	159	100,00	42	100,00

NOTA: Valor de p=0,414.

FIBROSE	AST/ALT			
	> 1		≤ 1	
	N.	%	N.	%
0 ou 1	10	62,50	55	72,37
2, 3 ou 4	6	37,50	21	27,63
TOTAL	16	100,00	76	100,00

NOTA: Valor de p=0,547.

FIBROSE	HDL					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
0 ou 1	28	77,78	28	68,29	9	64,29
2, 3 ou 4	8	22,22	13	31,71	5	35,71
TOTAL	36	100,00	41	100,00	14	100,00

NOTA: Valor de p=0,533.

FIBROSE	LDL			
	Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
0 ou 1	16	64,00	41	78,85
2, 3 ou 4	9	36,00	11	21,15
TOTAL	25	100,00	52	100,00

NOTA: Valor de p=0,178.

FIBROSE	COLÍTAL			
	Norma		Alto	
	N.	%	N.	%
0 ou 1	28	63,64	41	75,93
2, 3 ou 4	16	36,36	13	24,07
TOTAL	44	100,00	54	100,00

NOTA: Valor de p=0,266.

FIBROSE	CREATININA					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
0 ou 1	46	69,70	21	72,41	1	50,00
2, 3 ou 4	20	30,30	8	27,59	1	50,00
TOTAL	66	100,00	29	100,00	2	100,00

NOTA: Valor de p=---.

FIBROSE	FE SÉRICO					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
0 ou 1	1	33,33	24	51,06	2	100,00
2, 3 ou 4	2	66,67	23	48,94	0	00,00
TOTAL	3	100,00	47	100,00	2	100,00

NOTA: Valor de p=---.

FIBROSE	FERRITINA			
	Baixo/Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
0 ou 1	55	69,62	15	71,43
2, 3 ou 4	24	30,38	6	28,57
TOTAL	79	100,00	21	100,00

NOTA: Valor de p=1.

FIBROSE	FA					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
0 ou 1	2	50,00	50	76,92	11	73,33
2, 3 ou 4	2	50,00	15	23,08	4	26,67
TOTAL	4	100,00	65	100,00	15	100,00

NOTA: Valor de p=0,476.

FIBROSE	GAMA-GT			
	Normal		Acima	
	N.	%	N.	%
0 ou 1	39	70,91	26	78,79
2, 3 ou 4	16	29,09	7	21,21
TOTAL	55	100,00	33	100,00

NOTA: Valor de p=0,463.

FIBROSE	GLICEMIA			
	Baixo/Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
0 ou 1	43	70,49	27	71,05
2, 3 ou 4	18	29,51	11	28,95
TOTAL	61	100,00	38	100,00

NOTA: Valor de p=1.

FIBROSE	INSULINA			
	Baixo/Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
0 ou 1	36	66,67	28	82,35
2, 3 ou 4	18	33,33	6	17,65
TOTAL	54	100,00	34	100,00

NOTA: Valor de p: 0,142.

FIBROSE	AST (TGO)			
	Baixo/Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
0 ou 1	50	71,43	15	68,18
2, 3 ou 4	20	28,57	7	31,82
TOTAL	70	100,00	22	100,00

NOTA: Valor de p: 0,792.

FIBROSE	ALT (TGP)			
	Norma		Alto	
	N.	%	N.	%
0 ou 1	46	70,77	20	68,97
2, 3 ou 4	19	29,23	9	31,03
TOTAL	65	100,00	29	100,00

NOTA: Valor de p= 1.

FIBROSE	TSH			
	Baixo/Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
0 ou 1	58	71,60	6	54,55
2, 3 ou 4	23	28,40	5	45,45
TOTAL	81	100,00	11	100,00

NOTA: Valor de $p=0,300$.

FIBROSE	T3					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
0 ou 1	7	63,64	25	60,98	0	0,00
2, 3 ou 4	4	36,36	16	39,02	1	100,00
TOTAL	11	100,00	41	100,00	1	100,00

NOTA: Valor de $p=---$.

T3 LIVRE					
FIBROSE	Norma		Alto		
	N.	%	N.	%	
0 ou 1	15	88,24	14	93,33	
2, 3 ou 4	2	11,76	1	6,67	
TOTAL	17	100,00	15	100,00	

NOTA: Valor de $p=1$.

FIBROSE	T4			
	Normal		Alto	
	N.	%	N.	%
0 ou 1	3	33,33	32	62,75
2, 3 ou 4	6	66,67	19	37,25
TOTAL	9	100,00	51	100,00

NOTA: Valor de $p=0,145$.

T4 LIVRE					
FIBROSE	Norma		Alto		
	N.	%	N.	%	
0 ou 1	29	87,88	0	0,00	
2, 3 ou 4	4	12,12	0	0,00	
TOTAL	33	100,00	0	0,00	

NOTA: Valor de $p=---$.

FIBROSE	TRIGLICÉRIDES			
	Norma		Alto	
	N.	%	N.	%
0 ou 1	22	62,86	43	74,14
2, 3 ou 4	13	37,14	15	25,86
TOTAL	35	100,00	58	100,00

NOTA: Valor de p=0,351.

FIBROSE	VIT B12					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
0 ou 1	5	71,43	58	71,60	2	66,67
2, 3 ou 4	2	28,57	23	28,40	1	33,33
TOTAL	7	100,00	81	100,00	3	100,00

NOTA: Valor de p=---.

FIBROSE	VIT D3					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
0 ou 1	40	81,63	10	90,91	1	100,00
2, 3 ou 4	9	18,37	1	9,09	0	00,00
TOTAL	49	100,00	11	100,00	1	100,00

NOTA: Valor de p=---.

FIBROSE	Zn SÉRICO					
	Baixo		Normal		Alto	
	N.	%	N.	%	N.	%
0 ou 1	2	50,00	41	77,36	12	92,31
2, 3 ou 4	2	50,00	12	22,64	1	7,69
TOTAL	4	100,00	53	100,00	13	100,00

NOTA: Valor de p=---.