

Doença hepática gordurosa não alcoólica: características clínicas e histológicas em obesos graves submetidos à cirurgia bariátrica

Almir GV Bitencourt,¹ Helma P Cotrim,¹ Erivaldo Alves,³ Alessandro M Almeida,¹ Daniel BV Barbosa,¹ Adimeia S Santos,¹ Ana P Lobo,¹ Luciana GM Athayde,¹ Adriano Rios,³ Mariana Gouveia,² Luiz Antonio R Freitas^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina – Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, Brasil. - ² Centro de Pesquisa Gonçalo Manes – Fundação Oswaldo Cruz - Salvador-BA, Brasil. - ³ Núcleo de Cirurgia da Obesidade – Hospital Português, Salvador-BA, Brasil.

Acta Gastroenterol Latinoam 2007;37:224-230

Resumo

Obesidade é considerada um importante fator de risco da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), e um significativo índice de gravidade da doença. Essa condição vem despertando interesse no estudo de obesos que se submetem à cirurgia bariátrica. **Objetivo:** Avaliar características clínicas e histológicas da DHGNA nestes indivíduos. **Metodologia:** O estudo incluiu 141 obesos (IMC \geq 35 kg/m²) submetidos à cirurgia bariátrica de outubro/2004 a maio/2005 tiveram diagnóstico de DHGNA. Foram excluídos os indivíduos com história de ingestão alcoólica (\geq 140g/semana) e portadores de outras doenças hepáticas. Os pacientes foram estudados através de parâmetros clínicos e histológicos. A biópsia hepática foi o primeiro procedimento na cirurgia, e a DHGNA foi graduada em esteatose isolada, esteato-hepatite (esteatose com balonização ou fibrose) e cirrose. **Resultados:** A média de idade dos pacientes foi de 37 \pm 11 anos, sendo 76,4% eram do gênero feminino. Obesidade grau III (IMC $>$ 40 kg/m²) esteve presente em 77,7% (141) dos casos, e síndrome metabólica foi observada em 52% (104). Elevação de aminotransferases esteve presente em 30% (31/105) dos casos, e 59% (105) apresentavam esteatose na ultra-sonografia. A biópsia mostrou fígado normal ou alterações inespecíficas em 11,3% dos casos e DHGNA em 88,7%: esteatose em 2,8%, esteato-hepatite em 85,1%

(esteato-hepatite com fibrose em 76,6%), e cirrose em 0,7%. **Conclusões:** Em obesos graves a DHGNA é em geral assintomática e pode não apresentar alterações bioquímicas e ultrassonográficas. Entretanto, apresenta um amplo espectro histológico, com maior frequência de casos de esteato-hepatite com fibrose. Os resultados sugerem que a biópsia hepática deve ser considerada durante cirurgia bariátrica visando uma melhor orientação destes pacientes.

Palavras chave: Cirurgia bariátrica, Obesidade, Esteatose, Esteato-Hepatite.

Enfermedad del hígado graso no alcohólico: características clínicas e histológicas en obesos sometidos a cirugía bariátrica

Resumen

La obesidad es considerada un factor importante de riesgo para la esteato-hepatitis no alcohólica (EHNA) y es un índice de la gravedad de esta enfermedad. **Objetivo:** evaluar características clínicas e histológicas de la EHNA en estos pacientes. **Metodología:** el estudio evaluó 141 obesos (IMC \geq 35 kg/m²) durante la cirugía bariátrica entre octubre de 2004 y mayo de 2005. Los pacientes fueron estudiados através de parámetros clínicos e histológicos. Fueron excluidos los pacientes con historia de ingestión de alcohol ($>$ 140 g/semana) y portadores de otras enfermedades hepáticas. La biopsia fue el primer acto quirúrgico y la EHNA fue graduada como la esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis. **Resultados:** los pacientes presentaban una me-

Correspondência: Helma P Cotrim
Avenida Tancredo Neves, Ed. Salvador Trade Center, Torre Norte, Sala 717. Cep: 41830-020. Salvador – Bahia – Brasil.
Tel / Fax: 55-71-3276-2373
E-mail: helmacotrim@terra.com.br

dia de edad de 37 ± 11 años, siendo 76,4% mujeres. Obesidad grado III ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$) estuvo presente en 77,7% de los casos, y síndrome metabólico fue observado en 52% (54/104). Aminotransferasas elevadas fue observada en 30% (31/105) de los casos, y 59% (62/105) presentaban esteatosis en la ecografía. La biopsia mostró hígado normal o alteraciones inespecíficas en 11,3% de los casos y EHNA en 88,7%: esteatosis aislada en 2,8%, esteato-hepatitis (EHNA) en 85,1% (EHNA y fibrosis en 76,6%) y cirrosis en 0,7%. **Conclusiones:** en los obesos graves la EHNA es en general asintomática, puede no presentar alteraciones bioquímicas y ecográficas, pero presenta un amplio espectro histológico, con mayor frecuencia de esteato-hepatitis con fibrosis. Los resultados sugieren que la biopsia hepática debe ser considerada para los obesos que fueron sometidos a cirugía bariátrica para mejor orientación clínica y pronóstica.

Palabras claves: cirugía Bariátrica, obesidad, hígado graso.

Nonalcoholic fatty liver disease: clinical and histological characteristics in obese who underwent bariatric surgery

Summary

Obesity is an important risk factor of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and it has been considered a predictor of severity of this condition. However, in severe obese patients the spectrum of NAFLD is in discussion. Aim: To describe the clinical and histological characteristics of NAFLD in obese patients submitted to bariatric surgery. Methodology: The study included 141 severe obese ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) who underwent bariatric surgery from October 2004 to May 2005 had clinical and histological diagnosis of NAFLD. Exclusion criteria: alcoholic intake more than 140g/week, positive markers for other liver diseases. All patients were submitted to hepatic biopsy, as first procedure during the surgery. Results: The mean age of the patients was of 37.3 ± 11.1 years and 76.4% were female. BMI was greater than 40 kg/m^2 in 77.7% of the cases. The frequency of metabolic syndrome was 51.9% (104). Elevated aminotransferases and hepatic steatosis on ultrasound were present in 29.5% (105) and 59.0% (105) respectively. Normal liver biopsy or unspecific findings were found in 11.3% of the cases and NAFLD in 88.7%: isolated

steatosis in 2.8%, steatohepatitis (NASH) in 85.1% (NASH and fibrosis in 76.6%) and cirrhosis in 0.7%. Conclusions: NAFLD in severe obese patients, in general, was asymptomatic and presented normal enzymes, liver function and ultrasound. However, it has a large histological spectrum and cases of steatohepatitis with fibrosis were more frequent. These results suggest that liver biopsy may be considered during the bariatric surgery to better diagnosis and prognosis of severe obese patients

Key words: Bariatric Surgery, Obesity, Nonalcoholic Fatty Liver Disease.

Introdução

A prevalência de obesidade vem aumentando de forma alarmante nos últimos anos no ocidente, tanto nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento, estando relacionada principalmente ao estilo de vida sedentário e a hábitos alimentares inapropriados.^{1,2} Com isso, várias co-morbidades associadas à obesidade também têm apresentado aumento na sua incidência, dentre elas a doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA).³

A DHGNA é uma condição clínico-patológica que abrange a esteatose, a esteato-hepatite e formas mais graves da doença hepática como cirrose e carcinoma hepatocelular.^{4,5} Esta tem como principais fatores de risco a obesidade, diabetes mellitus e dislipidemia. A resistência à insulina parece desempenhar um papel fundamental na patogênese destas condições, e por isso tem sido sugerido que a DHGNA (esteatose e esteato-hepatite) seja considerada como mais um critério no diagnóstico da síndrome metabólica.⁶

Na obesidade grave, isto é, quando os pacientes que apresentam índice de massa corporal ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$), os riscos de complicações são maiores e podem interferir na morbidade e mortalidade.⁷ Nestes casos, a cirurgia bariátrica tem sido utilizada no tratamento desta condição, e estudos envolvendo estes pacientes têm mostrado a importância da DHGNA.⁸

O presente estudo avaliou as principais características clínicas e histológicas da DHGNA em obesos graves submetidos à cirurgia bariátrica com os objetivos de conhecer melhor o espectro da doença, definir condutas diagnósticas e traçar estratégias para o acompanhamento destes pacientes pós-cirurgia.

Metodologia

Desenho do Estudo: descritivo, de corte transversal.

Crítérios para indicação cirúrgica: indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos; IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$; IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$ associado à co-morbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus de difícil controle, apnéia do sono).

Crítérios para inclusão dos pacientes: obesos graves submetidos à cirurgia bariátrica no período de outubro de 2004 a maio de 2005, que tiveram diagnóstico clínico e histológico de DHGNA, e que assinaram termo de consentimento para participar do estudo.

Crítérios para diagnóstico de DHGNA: biopsia hepática com diagnóstico de DHGNA (esteatose, esteato hepatite com e sem fibrose e cirrose); história de ingestão alcoólica inferior a 140g/semana; exclusão de outras doenças hepáticas (viral, auto-imune, metabólica como hemocromatose e etc).

Avaliação clínica e laboratorial: todos os pacientes selecionados submeteram-se à avaliação clínica (história clínico e exame físico) e laboratorial, e tiveram dosagens séricas de aminotransferases (aspartato aminotransferases - AST e alanina aminotransferases - ALT), gama-glutamil transpeptidase (GGT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubinas totais e frações, albumina e tempo de protrombina, marcadores de hepatites virais (AgHBs e Anti-HCV), colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, glicemia e insulina sérica.

Os valores considerados alterados para os exames laboratoriais foram: colesterol total $> 200\text{mg/dl}$; HDL $< 40\text{mg/dl}$ para homens e $< 50\text{mg/dl}$ para mulheres; LDL $> 100\text{mg/dl}$; triglicérides $> 150\text{mg/dl}$; glicemia em jejum $> 110\text{mg/dl}$; insulina sérica $> 20,0\text{mU/l}$; tempo de protrombina $< 70\%$; albumina $< 3,5\text{mg/dl}$; bilirrubinas totais $> 1,2\text{mg/dl}$; bilirrubina direta $> 0,5\text{mg/dl}$; enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT e FA) acima do valor de referência do laboratório.

A avaliação antropométrica incluiu peso, altura e circunferência da cintura (CC). O IMC foi calculado pela fórmula de Quetelet: peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2). Para diagnóstico de Síndrome Metabólica foram utilizados os critérios do ATTPIII- NCEP (*National Cholesterol Education Program*).⁹ Para o diagnóstico da resistência à insulina foi utilizado o HOMA (*homeostatic model assessment*), calculado pela fórmula [*insulina de jejum* ($\mu\text{IU/mL}$) \times *glicemia*

de jejum (mg/dl) / 22,5], utilizando o ponto de corte igual ou maior que de 3,0.¹⁰

Biópsia Hepática e Avaliação Histológica: a biópsia foi realizada como primeiro procedimento durante a cirurgia para evitar alterações histológicas inerentes às cirurgias abdominais como infiltração de neutrófilos. Os fragmentos de biópsia foram submetidos a estudo histológico no Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz – FIOCRUZ – Bahia. Todos os fragmentos eram maiores do que 1,7 cm, foram fixados em formol, incluídos em parafina. Os cortes histológicos foram corados pela hematoxilina-eosina, picro-sirius vermelho para matriz conjuntiva, PAS, PAS com diastase, impregnação pela prata.

A DHGNA foi classificada segundo Matteoni CA et al,⁵ considerando-se esteato-hepatite os casos que apresentavam algum grau de balonização hepatocelular. Casos que apresentavam esteatose hepatocelular e algum grau de fibrose perissinusoidal também foram considerados como esteato-hepatite. A esteatose macrovacuolar foi classificada de acordo com o percentual de hepatócitos acometidos como ausente (menos de 5%), grau 1 (5 a 25%), grau 2 ($>25\%$ a 50%), grau 3 (>50 a 75%), grau 4 ($> 75\%$). A fibrose foi classificada como grau I (fibrose perivenular e/ou perissinusoidal limitada à zona 3), grau II (fibrose perivenular e/ou perissinusoidal em zona 3 com fibrose portal e/ou formação de septos fibrosos finos), grau III (presença de septos fibrosos ligando veias centrais entre si e/ou veias centrais à área portal, com poucos nódulos parenquimatosos observados) e grau IV (cirrose).

Aspectos Éticos: o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (FIOCRUZ/BA).

Análise Estatística: a análise estatística foi realizada através do programa SPSS 9.0. As variáveis contínuas foram apresentadas sob a forma de média \pm desvio-padrão e as categóricas, sob a forma de frequência relativa.

Resultados

Foram avaliados 160 pacientes com obesidade grave que se submeteram à cirurgia bariátrica no período do estudo. Destes, 18 foram excluídos porque tinham história de ingestão alcoólica maior ou igual a 140g/semana e 1 paciente era AgHBs positivo. Assim, foram incluídos neste estudo 141 indivíduos com DHGNA e média de idade de $37,3\pm 11,1$

anos e 76,4% eram do gênero feminino.

Dislipidemia se associou a obesidade em 72,7% (80/110) e diabetes mellitus em 11,7% (13/111). A síndrome metabólica foi diagnosticada em 52% (54/104) dos casos. Entre os critérios utilizados para este diagnóstico foram observados aumento da circunferência da cintura em 100% dos pacientes, baixos níveis de HDL colesterol em 54,8%, hipertensão arterial em 53,8%, hipertrigliceridemia em 45,2% e hiperglicemia em 19,2%.

As médias do IMC e da circunferência da cintura (CC) dos obesos estudados foram de 43,8±5,0

kg/m² (n=121) e 120,3±15,5 cm (n=98) respectivamente. A CC média para os homens foi de 131,4±13,0 cm e 116,4±14,2 cm para as mulheres. Obesidade grau III (IMC>40kg/m²) esteve presente em 77,7% da população estudada e obesidade grau II (IMC >35kg/m² e ≤ 40kg/m²) nos 22,3% restantes. Ultra-sonografia de abdome, realizada como exame pré-operatório mostrou esteatose hepática em 59,0% (62/105) dos pacientes.

A tabela 1 mostra os resultados dos principais exames laboratoriais. Elevação dos níveis de ALT foi observada em 28,6% das casos, AST em 12,3%, e GGT em 34,5%. A função hepática estava normal (albumina > 3,5mg/dl e tempo de protrombina > 70%) em 97% dos casos.

Diagnóstico de clínico e histológico de DHGNA foi observada em 125 dos 141 pacientes (88,7%). Alterações inespecíficas ou fígado normal foi observada em 16 biópsias hepáticas. A tabela 2 mostra o espectro histológico da DHGNA entre os obesos graves avaliados. A maioria dos pacientes com DHGNA apresentava algum grau de fibrose (84,8%), sendo mais frequente o grau I (79,2%). Fibrose graus II e III esteve presente, cada um, em 3 pacientes (2,4%) e apenas um paciente (0,8%) apresentou fibrose grau IV ou cirrose hepática.

Esteatose grau 1 esteve presente em 50,4% dos pacientes com DHGNA (n=63), grau 2 em 30,4% (n=38), grau 3 em 15,2% (n=19) e grau 4 em 4,0% (n=5). Esteatose microvacuolar esteve associada à esteatose macrovacuolar em 28,8% dos casos (n=36). Em dois casos (1,6%) foi observada sobrecarga de ferro na biópsia e em 13 (10,4%) foram encontrados corpúsculos de Mallory.

As alterações hepáticas (esteatose, balonização hepatocelular e fibrose perissinusoidais) foram mais frequentes e intensas nas zonas 3 e 2 dos ácinos hepáticos. (figure 1)

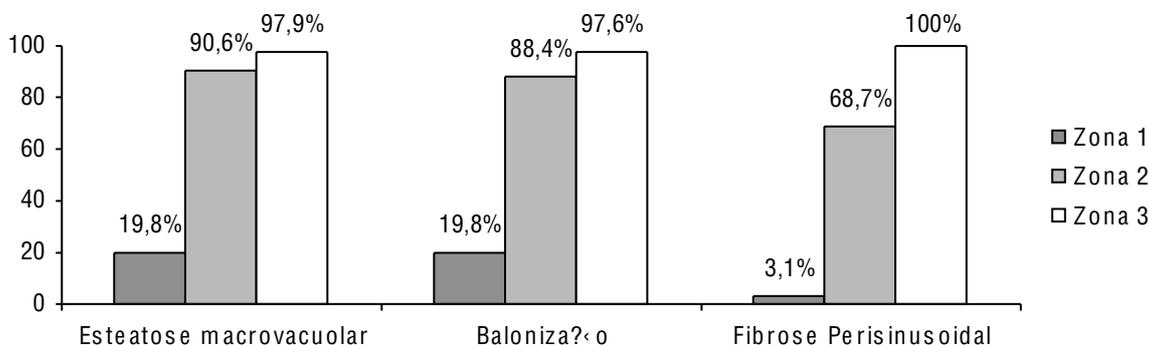
Tabela 1. Análises de Resultados de Exames Laboratoriais de Pacientes Obesos Graves Submetidos à Cirurgia Bariátrica (n=141).

Exame	N avaliado	Média ± DP	N alterado (%)
Aspartato Transaminase (AST)	106	28,2 ± 20,1	13 (12,3)
Alanina Transaminase (ALT)	105	36,8 ± 20,1	30 (28,6)
Gama-Glutamil Transferase (GGT)	84	51,3 ± 69,5	29 (34,5)
Fosfatase Alcalina	94	101,6 ± 135,8	14 (14,9)
Bilirrubinas Totais	71	0,6 ± 0,3	4 (5,6)
Bilirrubina Direta	71	0,2 ± 0,1	2 (2,8)
Albumina	96	4,0 ± 0,4	3 (3,0)
Tempo de Protrombina	97	97,3 ± 7,1	1 (1,0)
Colesterol Total	110	206,5 ± 40,0	58 (52,7)
HDL (<i>high density lipoprotein</i>)	109	46,0 ± 11,1	59 (54,1)
LDL (<i>low density lipoprotein</i>)	103	130,0 ± 36,5	81 (78,6)
Triglicérides	108	167,4 ± 114,1	47 (43,5)
Glicemia em jejum	107	103,9 ± 42,7	20 (18,7)
Insulina sérica	88	20,3 ± 18,6	37 (42,0)
HOMA (<i>homeostasis model assessment</i>)	86	6,38 ± 11,20	56 (65,1)

Tabela 2. Espectro Histológico da Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA) em Pacientes Obesos Graves Submetidos à Cirurgia Bariátrica (n=141).

Classificação da DHGNA	n (%)
Fígado normal ou alterações inespecíficas	16 (11,3)
Esteatose Isolada	4 (2,8)
Esteato-hepatite	120 (85,1)
Esteato-hepatite sem fibrose	15 (10,6)
Esteato-hepatite com fibrose	105 (74,5)
Cirrose	1 (0,7)

Figure 1. Zonas do ácino hepático acometidas por esteatose macrovacuolar, balonização e fibrose perisinusoidal, entre os pacientes com estas alterações.



Discussão

O presente estudo mostra uma elevada frequência da DHGNA (88,7%) em obesos graves, que se submeteram à cirurgia bariátrica e descreve as principais características clínicas e histológicas da doença hepática nestes pacientes.

A DHGNA foi mais comum no sexo feminino na 4ª e 5ª décadas de vida. Estes indivíduos não apresentavam sintomas relativos à doença hepática, entretanto durante a avaliação clínica mais da metade dos casos apresentava critérios para o diagnóstico de síndrome metabólica. Mais de um terço dos pacientes não apresentavam alterações de enzimas hepáticas, contudo o espectro histológico foi amplo, e a frequência de esteato-hepatite com fibrose foi mais significativa do que a dos relatos anteriores.^{12,13} Nesta série de pacientes foram utilizados os critérios de Matteoni et al⁵ para diagnóstico da NASH (esteato-hepatite). Nesta classificação a presença de balonização hepatocelular e/ou fibrose perissinusoidal são condições necessárias para o diagnóstico. A presença de fibrose perissinusoidal pode indicar maior fibrogênese, e tem sido considerada como marcador de maior agressão hepática.

Nos últimos anos têm sido cada vez mais discutidos na literatura médica a importância do diagnóstico da DHGNA em obesos graves e dos vários fatores que podem influenciar na frequência desta doença nessa população. A estimativa de frequência da DHGNA nas diversas regiões do mundo pode sofrer influência dos fatores de risco mais frequentes na população e da falta de uniformização dos critérios para diagnóstico histológico, notadamente no diagnóstico da esteato-hepatite e da fibrose. Em um

estudo de revisão Machado e cols⁸ analisaram 12 estudos, totalizando 1620 obesos que realizaram cirurgia bariátrica. Observaram que é elevada a prevalência DHGNA nas diversas séries avaliadas, notadamente de esteato-hepatite. Entretanto, também chamam a atenção para a falta de uniformização dos critérios histológicos para diagnóstico e estadiamento da DHGNA.

No presente estudo, os pacientes foram avaliados no pré-operatório, de forma prospectiva, e as biópsias hepáticas foram realizadas como primeiro procedimento durante a cirurgia bariátrica para evitar influência do estresse cirúrgico. As amostras de fígado foram analisadas por um patologista experiente, que estabeleceu uma rotina diagnóstica e seguiu critérios previamente estabelecidos para avaliar e graduar a esteatose, as alterações necro-inflamatórias e a fibrose.

A elevada frequência de esteato-hepatite com fibrose foi um dos dados mais importantes deste estudo, principalmente se considerarmos que estes indivíduos eram assintomáticos e a grande maioria apresentava aminotransferases e função hepática normais. Neste grupo de pacientes, estavam incluídos um caso de cirrose e três casos de fibrose grau III, caracterizada por formação de septos grosseiros e alteração da arquitetura hepática. A maioria dos pacientes tinha esteatose e balonização associados à fibrose perissinusoidal discreta. A elevada frequência da fibrose nesses pacientes pode ser explicada pela utilização da coloração picro-sírius vermelho, muito mais eficaz do que outras técnicas na detecção de fases precoces da fibrose. As alterações pouco intensas da arquitetura hepática podem ser devido ao fato da maioria dos pacientes ser jovem e provavelmente

estar no início da história natural da doença.

Estima-se em 4 a 16% a frequência de estágios avançados de fibrose obesos graves, que se submetem a cirurgia bariátrica, e em 1 a 7% a presença de cirrose.^{8,12} Estes pacientes provavelmente só teriam o diagnóstico em fases terminais da doença, com insuficiência hepática, hipertensão portal e suas complicações, sendo muitas vezes classificados como portadores de cirrose criptogênica.

Vários autores têm tentado identificar possíveis fatores preditivos para a presença de estágios mais avançados da DHGNA em pacientes com obesidade severa.¹³⁻²³ No entanto, até o momento não existem fatores clínicos, bioquímicos e de imagem que tenham sido capazes de identificar a presença de doença hepática crônica com sensibilidade suficiente para dispensar a biópsia hepática no diagnóstico e estadiamento desta condição.

Os níveis de aminotransferases, que com frequência têm sido utilizados como parâmetros para indicação de biópsia hepática, parecem não se correlacionar bem com os achados histológicos dos obesos graves com DHGNA. Mofrad e cols²⁴ observaram que não houve diferença no espectro histológico da DHGNA (esteatose, esteato-hepatite com ou sem fibrose e cirrose) em pacientes obesos com níveis normais ou elevados de ALT. Shalhub e cols¹⁹ mostraram que não há diferenças histológicas significativas em biópsias de rotina quando comparadas com a biópsia seletiva, sugerindo que a aparência macroscópica do fígado também não é um bom indicador diagnóstico para a DHGNA. Em casos com fibrose avançada (graus III ou IV) certamente a aparência macroscópica do fígado seria indicativa de doença, no entanto, se este fosse o critério utilizado para realização da biópsia hepática, a maioria dos pacientes que apresentam doença em estágios iniciais seria ignorada.

Estudos recentes têm sugerido que a perda de peso em obesos graves após a cirurgia bariátrica pode ser bastante promissora inclusive no tratamento da DHGNA. Dixon e cols²⁵ e Mattar e cols²⁶ demonstraram uma melhora histológica da esteatose, inflamação e até fibrose em biópsia de controle realizada após a perda de peso induzida pela cirurgia. Assim, a realização de biópsia hepática em pacientes, que se submetem à cirurgia bariátrica, deve ser considerada para diagnóstica e estadiar, e para melhor avaliar o comportamento da DHGNA após a perda de peso.

Em conclusão, o estudo mostra que em obesos graves a DHGNA é em geral assintomática e pode não apresentar alterações bioquímicas e ultra-sono-

gráficas significativas. Entretanto, apresenta um amplo espectro histológico, com maior frequência de casos de esteato-hepatite com fibrose, e podem já apresentar cirrose. Os resultados sugerem que a biópsia hepática deve ser considerada durante cirurgia bariátrica visando uma melhor orientação e acompanhamento destes pacientes.

Agradecimentos: À Fundação de Apoio à Pesquisa do estado da Bahia - FAPESB pelo apoio financeiro através do Projeto PRONEX - Nº. 003- 2003 e PAPES (CNPq-FIOCRUZ 400267/2006-3).

Referências

1. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States. *JAMA* 2006;295:1549-1555.
2. Monteiro CA, D'A Benício MH, Conde WL, Popkin BM. Shifting obesity trends in Brazil. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:342-346.
3. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA Technical Review on obesity. *Gastroenterology* 2002;123:882-932.
4. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;34:1221-1231.
5. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Spectrum of Clinical and Pathological Severity. *Gastroenterol* 1999;116:1413-1419.
6. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Non alcoholic fatty liver disease - A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850.
7. Garrido AB. Cirurgia da Obesidade. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica. São Paulo: Atheneu, 2002;155-163.
8. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006;45:600-606.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
10. Guidorizzi de Siqueira AC, Cotrim HP, Rocha R, Carvalho FM, de Freitas LA, Barreto D, Gouveia L, Landeiro L. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: importance of risk factors and histological spectrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:837-841.
11. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Racon BR. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Proposal for Grading and Staging the Histological Lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-2474.

12. Haynes P, Liangpunsakul S, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease in individuals with severe obesity. *Clin Liver Dis* 2004;8:535-547.
13. Lima ML, Mourão SC, Diniz MT, Leite VH. Hepatic histopathology of patients with morbid obesity submitted to gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15:661-669.
14. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
15. Crespo J, Fernandez-Gil P, Hernandez-Guerra M, Cayon A, Mayorga M, Dominguez-Diez A, Fernandez-Escalante JC, Pons-Romero F. Are there predictive factors of severe liver fibrosis in morbidly obese patients with nonalcoholic steatohepatitis? *Obes Surg* 2001;11:254-257.
16. Gaudio A, Boschi L, Gaudio GA, Mastrangelo L, Munari D. Liver damage in obese patients. *Obes Surg* 2002;12:802-804.
17. Moretto M, Kupski C, Mottin CC, Repetto G, Toneto GT, Rizzolli J, Berleze D, de Souza Brito CL, Casagrande D, Colossi F. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and its relationship to body mass index and comorbidities. *Obes Surg* 2003;13:622-624.
18. Papadia FS, Marinari GM, Camerini G, Murelli F, Carlini F, Stabilini C, Scopinaro N. Liver Damage in Severely Obese Patients: a Clinical-Biochemical-Morphologic Study on 1,000 Liver Biopsies. *Obes Surg* 2004;14:952-958.
19. Shalhub S, Parsee A, Gallagher SF, Haines KL, Willkomm C, Brantley SG, Pinkas H, Saff-Koche L, Murr MM. The importance of routine liver biopsy in diagnosing nonalcoholic steatohepatitis in bariatric patients. *Obes Surg* 2004;14:54-59.
20. Gholam PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-em-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2002;12:49-51.
21. Wolf AM, Busch B, Kuhlmann HW, Beisiegel U. Histological changes in the liver of morbidly obese patients: correlation with metabolic parameters. *Obes Surg* 2005;15:228-237.
22. Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger P, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg* 2003;138:1240-1244.
23. Boza C, Riquelme A, Ibañez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, Soza A, Fernandez JI, Raddatz A, Guzman S, Arrese M. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15:1148-1153.
24. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286-1292.
25. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004;39:1637-1654.
26. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, Demetris AJ, Krasinskas AM, Barinas-Mitchell E, Eid GM, Ramanathan R, Taylor DS, Schauer PR. Surgically-Induced Weight Loss Significantly Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome. *Ann Surg* 2005;242:610-620.