

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

TESE DE DOUTORADO

PROPRIEDADES DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E
LABORATORIAIS COMO INDICATIVAS DE DOENÇA HEPÁTICA
GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA GRAVE EM INDIVÍDUOS COM
OBESIDADE GRAU II E III

Pesquisador: Diovane Berleze

Orientador: Prof. Dr. José Miguel Chatkin

Co-orientador: Prof. Dr. Cláudio Corá Mottin

Porto Alegre 2010

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

TESE DE DOUTORADO

DIOVANNE BERLEZE

PROPRIEDADES DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E
LABORATORIAIS COMO INDICATIVAS DE DOENÇA HEPÁTICA
GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA GRAVE EM INDIVÍDUOS COM
OBESIDADE GRAU II E III

Tese apresentada à Faculdade de medicina da
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande
do Sul para a obtenção do título de
Doutor em Medicina e Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. José Miguel Chatkin

Co-orientador: Prof. Dr. Cláudio Corá Mottin

PORTO ALEGRE

2010

Dados de Catalogação na Publicação

B514p Berleze, Diovane
Propriedades das variáveis antropométricas e laboratoriais como indicativas de doença hepática gordurosa não-alcoólica grave em indivíduos com obesidade grau II e III./ Diovane Berleze. Porto Alegre, 2011.

56 f. : il.; tab.

Tese (Doutorado) – Programa de Pos-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, 2011.

Orientador: Prof. Dr. José Miguel Chatkin.

Co-orientador: Prof. Dr. Cláudio Corá Mottin.

1. DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA. 2. OBESIDADE. I. Chatkin, José Miguel. II. Mottin, Cláudio Corá. III. Título.

CDD 617.43

Bibliotecária Responsável

Isabel Merlo Crespo

CRB 10/1201

Sumário

Siglas e abreviaturas	4
Lista de figuras	5
Lista de tabelas	6
Resumo.....	7
Abstract.....	9
1. Introdução.....	11
1.1. Marco histórico	11
1.2. Informações Gerais sobre DHGNA.	13
1.2.1. Transição epidemiológica e DHGNA.	14
1.2.2. Obesidade grau II-III e DHGNA.....	15
1.2.3. Cirurgia anti-obesidade:	16
1.2.4. Indicações de cirurgia de obesidade.....	17
1.3 Exames complementares para o estudo da DHGNA: provas laboratoriais, exames de imagem e biópsia hepática.	18
1.4. Referencial teórico para validação de testes diagnósticos.	20
2. Justificativa	24
3. Objetivos.....	25
3.1. Objetivo geral	25
3.2. Objetivos específicos.....	25
4. Métodos	26
4.1 Delineamento	26
4.3 Critérios de inclusão	26
4.4 Critérios de exclusão	26
4.5 Operacionalização da variável dependente	27
4.6 Variáveis independentes	27
4.7 Logística do estudo	28
4.8 Análises estatísticas	29
4.9 Aspectos éticos	30
4.10 Estratégia para a revisão da literatura	30
5. Resultados.....	32
6. Discussão	44
7. Conclusões.....	48
8. Recomendações.....	49
9. Bibliografia.....	50

Siglas e abreviaturas

DHGNA - Doença hepática gordurosa não-alcoólica

EHS – Esteatohepatite severa

IMC – Índice de massa corporal

RCQ – Razão cintura-quadril

AST – aspartato aminotransferase

ALT – Alamina aminotransferase

GGT – Gama glutamil transferase

ROC – *Receiver operator characteristic*

VPP – Valor preditivo positivo

VPN – Valor preditivo negativo

LR+ – Likelihood ratio positivo

LR- – Likelihood ratio negativo

Lista de figuras.

Quadro 1. Possíveis resultados de um teste diagnóstico em relação ao padrão ouro.

Quadro 2. Resumo das propriedades de um teste diagnóstico.

Figura 1. Curvas ROC para diagnóstico de dano hepático grave segundo idade em pacientes com obesidade grau II e III. Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre, 2010.

Figura 2. Curvas ROC para diagnóstico de dano hepático grave segundo variáveis antropométricas (A) cintura, (B) quadril, (C) razão cintura quadril, (D) altura, (E) peso pré-operatório e (F) índice de massa corporal em pacientes com obesidade grau II e III. Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre, 2010.

Figura 3. Curvas ROC para diagnóstico de dano hepático grave segundo variáveis laboratoriais (A) AST, (B) ALT, (C) GGT em pacientes com obesidade grau II e III.

Lista de tabelas.

Tabela 1. Descrição da amostra (N=845) de pacientes com obesidade grau II e III com informação de dano hepático grave por biópsia hepática, segundo variáveis categóricas. Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre, 2010.

Tabela 2. Descrição geral da amostra (N=845) de pacientes com obesidade grau II e III com informação de dano hepático grave por biópsia hepática, segundo variáveis numéricas. Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre, 2010.

Tabela 3. Diferença de médias de dano hepático grave segundo variáveis categóricas. Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre, 2010.

Tabela 4. Diferenças de médias entre pacientes com obesidade grau II e III com e sem dano hepático grave segundo diferentes variáveis. Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre, 2010.

Tabela 5. Propriedades das diferentes variáveis antropométricas e laboratoriais, segundo diferentes pontos de corte, para o diagnóstico de dano hepático grave em pacientes com obesidade grau II e III. Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre, 2010.

Resumo.**Introdução:**

A obesidade é hoje uma pandemia. A obesidade grau II e III, são graus avançados de obesidade, que necessitam muitas vezes de tratamento invasivo como a cirurgia bariátrica. Nestes pacientes, é freqüente a presença de comorbidades, entre elas a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), caracterizada por infiltração gordurosa do fígado de etiologia não alcoólica em indivíduos sem outras hepatopatias crônicas.

Objetivos:

Este estudo teve como objetivo avaliar as propriedades de um grupo de testes antropométricos e laboratoriais em função do diagnóstico de dano hepático grave.

Pacientes e Métodos:

Foram estudados 845 pacientes com índice de massa corporal de 35 ou mais, com dados de biópsia hepática. Foram avaliadas as propriedades (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, likelihood ratio positivo e likelihood ratio negativo) de variáveis antropométricas e laboratoriais comparadas com a biópsia, para diagnóstico de dano hepático grave. A variável DHGNA foi dicotomizada em dano hepático grave ou não.

Resultados:

A prevalência de dano hepático grave foi de 38,1% (IC_{95%} 34,8 – 41,4). A média de idade dos indivíduos avaliados foi de 37,2 anos e a média de peso foi

de 131,0 Kg. A prevalência de DHGNA foi maior nos homens 53,3% (IC_{95%} 47,0 – 59,7) do que nas mulheres 32,1% (IC_{95%} 28,3 – 36,9)

Conclusões

Dentre as variáveis antropométricas estudadas a razão cintura quadril (RCQ) foi a melhor variável para classificar os pacientes com e sem dano hepático grave, seguida da cintura. As aminotransferase apresentaram melhor desempenho do que as antropométricas sendo a melhor a ALT seguida em ordem pela AST e a GGT.

Abstract.**Introduction:**

Obesity is a pandemic disease. Obesity grade II and III often needs invasive treatment such as bariatric surgery. In these patients, comorbidities are frequent, including the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), characterized by fatty infiltration of the liver of nonalcoholic etiology in individuals without other chronic liver diseases.

Objectives:

This study aimed to evaluate the properties of a group of anthropometric and laboratory tests according to the diagnosis of severe liver damage.

Patients and Methods:

We studied 845 patients with body mass index of 35 or more, with data from liver biopsy. We evaluated the properties (sensitivity, specificity, PPV, NPV, LR + and LR-) of anthropometric and laboratory, compared to the biopsy, for diagnosis of severe liver damage. The variable was dichotomized NAFLD in severe liver damage or not.

Results:

The prevalence of severe liver damage was 38.1% (95% CI 34.8 to 41.4). The average age of the individuals was 37.2 years and mean weight was 131.0 kg and prevalence of NAFLD was 53.3% higher in men (95% CI 47.0 to 59.7) than in women 32.1% (95% CI 28.3 to 36.9).

Conclusions

Among the anthropometric variables studied, the waist / hip ratio (WHR) was the best variable to classify patients with and without severe liver damage, followed by the waist. Transaminases showed better performance than the anthropometric variables, TGP being the best, followed in order by AST and GGT.

1. Introdução

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) é freqüente no mundo (1) e de acordo com pesquisas realizadas sua freqüência vem aumentando (2-3).

A DHGNA é uma doença não associada ao consumo de álcool em indivíduos sem diagnóstico prévio de outras hepatopatias crônicas. Caracteriza-se histologicamente, por esteatose hepática macro-vesicular. Compreende todo o espectro de achados histológicos de dano hepático, que vão desde esteatose, esteato-hepatite não alcoólica, fibrose avançada e cirrose (4-5).

1.1. Marco histórico

Nos últimos 40 anos, tem se afirmado que as pessoas obesas têm “o fígado gorduroso”(6). Em 1980, Ludwig et al. publicaram a primeira revisão sistemática sobre DHGNA, descrevendo uma condição que na época foi pobremente entendida (7). Tratava-se de achados nas biópsias hepáticas que lembravam aquelas características tissulares de pacientes alcoólatras, mas em indivíduos sem história de consumo pesado de álcool. Tal condição foi denominada então como esteato-hepatite não-alcoólica (6).

Na luz dos conhecimentos atuais, sabemos que a esteato-hepatite não-alcoólica, hoje denominada DHGNA, inclui vários estágios histopatológicos (4, 8), incluindo:

- Esteatose (acumulação de gordura dentro da célula hepática):
 - Leve
 - Moderada
 - Severa
- Esteato-hepatite (acumulação de gordura com dano celular).
- Cirrose (fibrose, formação de nódulos e perda da arquitetura normal).
- Carcinoma hepatocelular.

1.2. Informações Gerais sobre DHGNA.

A prevalência da DHGNA em qualquer estágio atinge valores na população geral entre 16 e 23% (8). Nos Estados Unidos, a prevalência entre adultos pode chegar até 30% (3, 9) e 10% nas crianças (3).

Vários estudos relatam associação entre DHGNA e outras doenças. Segundo um estudo de base populacional norte-americano (NHANES III), a DHGNA está associada com o diabetes, especialmente o tipo 2 (5). Esses achados são apoiados por outros estudos (6, 10-14) bem como a correlação da DHGNA com o status inflamatório (15). O diabetes, a obesidade e a inflamação geralmente estão associadas, sendo proposto o termo “*Diabesity*”, juntando as três condições (16). A DHGNA está associada fortemente com a síndrome metabólica (9, 17-23), e é para alguns autores a expressão hepática desta síndrome (5, 19, 21). Também estão descritas outras associações com outras doenças, entre elas a apnéia do sono (11) e a hipertensão arterial (12, 14).

A história natural da DHGNA ainda não está totalmente esclarecida (2, 15), mas a maioria dos autores sugere que a DHGNA vai evoluir para doença hepática crônica (15), e/ou cirrose hepática (5, 8).

1.2.1. Transição epidemiológica e DHGNA.

É conhecido que a população mundial, especialmente a população latino-americana e dentre ela, a brasileira, passa por um período de transição epidemiológica que inclui mudanças na nutrição facilitando as dietas obesogênicas (24-28). Essas mudanças favorecem o desenvolvimento da obesidade na pobreza (28-29). Antigamente, como a classe pobre não tinha acesso à alimentação, ela se caracterizava por ser magra. Atualmente, com a diminuição da pobreza e com a redução nos custos dos alimentos “obesogênicos” como massa, arroz, pão, manteiga - caracterizados por serem pobres em nutrientes mas ricos em amido e gordura - as classes sociais mais baixas estão mais gordas. Por outro lado, as classes sociais mais elevadas, que têm acesso a informação e possuem também condições financeiras de adquirir alimentos mais saudáveis, estão aos poucos ficando mais magras. Estas mudanças já foram observadas nos países de primeiro mundo (27-29).

Desta forma, o perfil epidemiológico dos países em desenvolvimento vem mudando de um quadro onde a desnutrição constituía um grave problema de saúde, para uma nova era onde a obesidade se tornou um grave problema de saúde pública (25).

Nesse jeito, as taxas de obesidade ao nível populacional fazem com que se incrementem também as frequências de DHGNA (1, 3, 8).

1.2.2. Obesidade grau II-III e DHGNA.

A DHGNA é mais freqüente nos pacientes obesos mórbidos do que nos obesos (22). As evidências da associação da DHGNA com diferentes fatores de risco nos pacientes obesos mórbidos estão ainda sob estudo (6, 22, 30). A prevalência de DHGNA de qualquer grau em pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica, segundo estudo realizado no Brasil, está em torno de 90% (31). Nesse estudo concluiu-se que após cirurgia bariátrica em pacientes obesos mórbidos houve regressão das características atribuíveis à DHGNA e também dos indicadores da síndrome metabólica (31). Nos Estados Unidos, neste mesmo tipo de pacientes foi descrita freqüência de 93% de DHGNA (22).

Após cirurgia bariátrica o dano hepático diminui parcialmente (31-34). Uma gradual perda de peso de 10% parece razoável para controlar a DHGNA (8). A DHGNA mais avançada está correlacionada positivamente com a gravidade da obesidade, com a maior idade, e com outras características da própria síndrome metabólica (9).

Melhorar o estilo de vida, especialmente os níveis de atividade física nos pacientes sedentários e obesos melhora notavelmente a DHGNA (17). Esse fato também foi observado em um estudo realizado na Coréia (35).

1.2.3. Cirurgia anti-obesidade:

As cirurgias anti-obesidade são divididas em três técnicas: restritivas, disabsortivas e mistas.

Nas restritivas, destaca-se a cirurgia de Mason (gastroplastia vertical com bandagem) e a banda gástrica (36). Elas agem dificultando a entrada de alimento, sem modificar a sua absorção.

A técnica de Scopinaro (37) e a do *switch* Duodenal (38) são cirurgias disabsortivas. Nelas, o paciente consegue comer, porém existe uma grande derivação intestinal a qual dificulta a absorção dos alimentos.

A técnica mista ou também chamada de redução gástrica com reconstrução em *Y de Roux* (RGYR), apresenta várias modificações descritas por Capella (39) e Fobi (40). Nesta técnica é realizada uma pequena bolsa de estômago junto à pequena curvatura gástrica, podendo ou não ter um anel para calibrar a passagem do alimento. A reconstrução do trânsito é feita através de um *Y de Roux* com diferentes comprimentos de alça (41).

1.2.4. Indicações de cirurgia de obesidade

Segundo a World Health Organization (WHO), o índice de massa corporal (IMC) é um método aplicado universalmente, barato, não invasivo, de simples utilização e constitui uma boa medida para avaliar o excesso de peso e a obesidade, designadamente para o estudo de grandes amostras comunitárias. Contudo, não diferencia a ampla variação na distribuição da gordura corporal. O cálculo do IMC resulta da razão entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em metros (Kg/m^2). A classificação para adultos proposta pela WHO (1995) é a seguintes: $<18,5\text{kg}/\text{m}^2$ – baixo peso; $18,5\text{-}24,9\text{kg}/\text{m}^2$ – peso normal; $25,0\text{-}29,9\text{kg}/\text{m}^2$ – pré-obesidade; $30,0\text{-}34,9\text{kg}/\text{m}^2$ – obesidade grau I; $35,0\text{-}39,9\text{kg}/\text{m}^2$ – obesidade grau II; $40,0\text{kg}/\text{m}^2$ – obesidade grau III, também denominada de obesidade mórbida.

Atualmente, indivíduos obesos mórbidos, mesmo que sem outras comorbidades; ou com obesidade grau II, com comorbidades cardiovasculares e metabólicas, têm indicação de realizarem cirurgia da obesidade.

1.3 Exames complementares para o estudo da DHGNA: provas laboratoriais, exames de imagem e biópsia hepática.

A biópsia hepática é considerada o padrão ouro para o diagnóstico da DHGNA (15, 33, 42-44). O uso sistemático da biópsia hepática é limitado pelo fato de ser um procedimento invasivo e não livre de complicações (8, 45).

Existe na literatura discussões em relação à biópsia hepática e às estratégias para a sua realização (45), sendo que alguns autores recomendam a realização de três biópsias de diferentes áreas para garantir melhor amostragem tissular (42).

A DHGNA também pode ser avaliada por métodos menos invasivos. Entre esses métodos está o uso de técnicas de imagens como o ultra-som (15, 46-47), e a ressonância magnética nuclear (48-49). Outros exames laboratoriais, tais como as enzimas aminotransferases hepáticas, têm sido utilizadas em pacientes obesos mórbidos pré-cirurgia bariátrica (30). Também as interleucinas 6 e 8 têm sido citadas como preditores de DHGNA em pacientes obesos (50).

Pouco se sabe sobre as propriedades desses testes em função do diagnóstico da DHGNA. Os testes de laboratório são rotineiramente incluídos na avaliação de pacientes com suspeita de DHGNA (3, 51-52). Estudos prévios avaliando a validade das enzimas hepáticas para o diagnóstico de DHGNA são escassos (3) e geralmente indicam que tais enzimas precisam ficar umas 5

vezes acima do nível normal para ter relativamente boa especificidade no diagnóstico, segundo estudos feitos no Japão (53-54).

Kunde et al. testaram formalmente a acurácia das aminotransferases séricas para o diagnóstico de DHGNA em mulheres submetidas à cirurgia de *by-pass* gástrico. Nesse estudo, as aminotransferases apresentaram baixa sensibilidade 40% e razoável especificidade 80%.

Acredita-se que outra técnica que possa ser utilizada como marcador de DHGNA são as medidas antropométricas. Dentre elas, a que parece estabelecer melhor correlação é a relação cintura e quadril (RCQ) (22), obtida pela divisão dos perímetros da cintura e do quadril, em centímetros. Dentre os pontos de corte estabelecidos para determinar os valores adequados, o mais usado tem sido 0,8 para o sexo feminino e 1,0 para o masculino. Pereira et al. em estudo de base populacional realizado no Rio de Janeiro mostraram que a utilização dos pontos de corte de 0,95 para homens e 0,90 para mulheres tem relação com a hipertensão arterial (55). Desta forma, como não existe um ponto de corte para cada desfecho em saúde, existe uma necessidade de encontrar o ponto de corte para avaliação da DHGNA em obesos mórbidos.

1.4. Referencial teórico para validação de testes diagnósticos.

O diagnóstico médico é sempre um complexo e imperfeito processo (56). Durante o atendimento do paciente, o clínico depara-se inconscientemente com uma série de probabilidades em função dos testes que estão sendo utilizados durante o atendimento. Neste contexto, entenda-se teste diagnóstico não só como o clássico exame de sangue ou da imagem, mas também pode ser um sintoma, um sinal ou um questionário aplicado ao paciente. (56).

Durante os atendimentos são freqüentemente pedidos exames subsidiários, os quais segundo os resultados levam ou não a pedir novos testes. Desta forma, é construída a incerteza ou a certeza no diagnóstico que levam ao médico usar termos como “descartar” ou “possível”, na hora de se referir ao diagnóstico médico (56). São as propriedades dos testes diagnósticos que nos permitem diferenciar entre as diferentes condições do paciente (56-58).

Um teste será válido se ele conseguir medir corretamente o que se propõe a medir, sendo que validade é a propriedade que tem o teste de distinguir quem tem de quem não tem a doença, ou seja, de classificar corretamente o paciente sob estudo (56, 58).

As propriedades de um teste são definidas mediante a comparação de seus resultados com um padrão-ouro (56, 58), ou seja, comparam-se os resultados do teste com aquele considerado o melhor para o diagnóstico da

doença em questão. No quadro 1 são apresentados os possíveis resultados de um teste diagnóstico em relação ao padrão-ouro.

	Padrão-ouro (+)	Padrão-ouro (-)	Total
Teste (+)	A Verdadeiro-positivo	B Falso-positivo	A + B Total testes (+)
Teste (-)	C Falso-negativo	D Verdadeiro-negativo	C + D Total testes (-)
Total	A + C Total de (+) por padrão ouro	B + D Total de (-) por padrão ouro	Total

Quadro 1. Possíveis resultados de um teste diagnóstico em relação ao padrão ouro.

Partindo desses possíveis resultados de um teste diagnóstico, pode-se então descrever as propriedades de um teste, que se encontram resumidas no Quadro 2.

Quadro 2. Resumo das propriedades de um teste diagnóstico (56-58).

Propriedades	Pergunta que responde	Fórmulas segundo as casas do quadro 1	Comentários
Sensibilidade	Quão bom é o teste detectando possíveis enfermos?	$A/(A+C)$	É a proporção de pessoas com a doença que tem resultado positivo do teste. Útil para o médico quando for negativo. Se um teste é altamente sensível, então um resultado negativo descarta a presença da doença. É a capacidade do teste de identificar bem quem tem a doença
Especificidade	Quão bom é o teste em confirmar o diagnóstico?	$D/(D + B)$	É a proporção de pessoas sem a doença que tem resultado negativo do teste. Se um teste for muito específico, um resultado positivo confirma a presença da doença. É a capacidade que tem o teste de identificar bem quem não tem a doença.
Valor preditivo positivo	Se uma pessoa tem um teste positivo, quão provável é que tenha a condição	$A/(A + B)$	Proporção de pessoas com resultado positivo de um teste que de fato tem a doença. Estima a probabilidade de que a doença esteja presente quando o resultado do teste for positivo. Seu valor depende muito da prevalência da doença e também é afetado pela especificidade.

Valor preditivo negativo	Se uma pessoa tem um teste negativo quão provável é que não tenha a condição	$D/(C + D)$	Entre as pessoas com resultado negativo quantas realmente não tem a doença.
Likelihood ratio positivo	Quão mais provável é encontrar teste positivo em alguém enfermo do que em alguém sadio?	$(A/A+C)/(B/B+D)$	Também pode ser enunciado como: Sensibilidade/(1-Especificidade)
Likelihood ratio negativo	Quão mais provável é encontrar o teste negativo em alguém doente do que em alguém sadio?	$(C/A+C)/(D/B+D)$	Também pode ser enunciado como: (1-Sensibilidade)/Especificidade

2. Justificativa

A cirurgia bariátrica em pacientes com obesidade grau II e III é um procedimento cada vez mais freqüente e de grande utilidade para garantir a perda de peso nesses pacientes. Diversas co-morbidades estão associadas com obesidade e são muito freqüentes nos indivíduos com obesidade grau II e III, tais como os diferentes graus de dano hepático.

Atualmente o padrão ouro para avaliação e diagnóstico da DHGNA é a biópsia hepática. Este método avalia a gravidade dessa doença através do estudo histológico do tecido hepático, mas apesar de ser um método eficaz têm como limitações a presença de alguns riscos por ser um método invasivo, como por exemplo sangramento hepático.

O estudo de preditores clínicos e laboratoriais de doença hepática grave é fundamental para identificar, adequadamente, indivíduos com diagnóstico de DHGNA sem a utilização de métodos invasivos e de risco para os pacientes.

Estudar as propriedades dos achados antropométricos, nos indivíduos com obesidade grau II e III, no exame físico, assim como de aqueles exames de laboratório tais como as aminotransferases, como marcadores de DHGNA.

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral

Avaliar as propriedades de algumas variáveis antropométricas e laboratoriais, em função do diagnóstico de dano hepático grave, em indivíduos com obesidade grau II e III submetidos à cirurgia de obesidade.

3.2. Objetivos específicos

3.2.1 Avaliar a associação do dano hepático grave em indivíduos com obesidade grau II e III pré-cirurgia, com variáveis tais como:

a. Antropométricas:

- i. Peso pré-operatório
- ii. Altura
- iii. IMC
- iv. Cintura
- v. Quadril
- vi. RCQ

b. Laboratoriais

- i. AST
- ii. ALT
- iii. GGT

3.2.2. Descrever as propriedades (sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, LR+ e LR-) das diferentes variáveis antropométricas e laboratoriais citadas no objetivo de número um, em relação com o diagnóstico de dano hepático grave em pacientes com obesidade grau II e III pré-cirurgia bariátrica.

4. Métodos

4.1 Delineamento

Transversal.

4.2 Amostra

A amostra incluiu todos os pacientes com obesidade grau II e III do Centro de Obesidade Mórbida do Hospital São Lucas da PUCRS, desde julho de 2001 a julho de 2008, que realizaram by-pass gástrico e que tinham informação relacionada com DHGNA diagnosticada por biópsia hepática trans-operatória.

4.3 Critérios de inclusão

- Indivíduos com obesidade grau II e III submetidos à cirurgia bariátrica no HSL-PUCRS.
- Com informações de biópsia hepática trans-cirúrgica.

4.4 Critérios de exclusão

- Pacientes com outras hepatopatias agudas ou crônicas.
- Etilistas.
- Drogadição.

4.5 Operacionalização da variável dependente

Para a criação da variável dependente “dano hepático grave” foram agrupados os indivíduos com DHGNA que apresentavam na biópsia esteatose leve ou moderada no grupo de referência e esteatose severa ou esteatohepatite na categoria de risco.

4.6 Variáveis independentes

- Sexo: Segundo sexo biológico. Usada como variável dicotômica.
- Idade: Em anos completos. Usada de forma numérica discreta.
- Altura: Em metros. Usada de forma contínua.
- Peso pré-operatório: Em quilogramas (Kg). Usada de forma contínua.
- IMC: $\text{Peso (Kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$. Usada de forma contínua e também em quatro categorias (até 39,9; 40 – 49,9; 50 – 59,9; 60 ou mais).
- Cintura: Mensurada em centímetros. Usada de forma contínua.
- Quadril: Mensurada em centímetros. Usada de forma contínua.
- RCQ: Cintura (cm)/quadril (cm). Usada de forma contínua.
- AST: Coletada após jejum de 12 horas. U/L. Usada de forma contínua.
- ALT: Coletada após jejum de 12 horas. U/L. Usada de forma contínua.
- GGT: Coletada após jejum de 12 horas. U/L. Usada de forma contínua.

4.7 Logística do estudo

O Centro de Obesidade Mórbida da PUCRS atende pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), bem como do sistema de medicina suplementar. Os indivíduos do SUS são encaminhados pelo posto de saúde para realizar o primeiro atendimento hospitalar e os indivíduos do sistema de medicina suplementar comparecem de forma voluntária conforme sua percepção da necessidade de realizar avaliação para o tratamento da obesidade mórbida.

Após a inclusão de um indivíduo no grupo de obesidade mórbida é adotado um protocolo de acompanhamento padrão, seja para pacientes SUS ou do sistema de medicina suplementar. Inicialmente, todos os pacientes com obesidade grau II e III realizam avaliação clínica pré-operatória, que consta de história clínica e exame físico, medida de peso, altura, circunferência abdominal, quadril, e avaliação laboratorial das aminotransferases hepáticas.

Posteriormente são realizados radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal, ergometria, ecocardiobidimensional com efeito Doppler e fluxo a cores, espirometria com prova farmacológica, endoscopia digestiva alta, polissonografia, ecodoppler de membros inferiores e, eventualmente, é realizada ressonância miocárdica ou cintilografia miocárdica, ambas com stress farmacológico. Havendo necessidade de alguma opinião complementar é solicitada avaliação de outro especialista.

Após a avaliação multidisciplinar, os candidatos a cirurgia bariátrica são acompanhados por no mínimo três meses pela mesma equipe multidisciplinar

para avaliar a perda de peso pré cirurgia, o condicionamento para cirurgia, estabilização das comorbidades clínicas e psiquiátricas e a modificação nos hábitos alimentares previamente ao procedimento. Após este período, é realizada uma reunião geral de todos os profissionais envolvidos onde todos os casos são discutidos e os pacientes são encaminhados para cirurgia ou são remanejados para outra forma de tratamento da obesidade mórbida (clínico ou balão intra-gástrico). Sendo o paciente encaminhado para cirurgia, é realizada uma avaliação com anestesista.

Os obesos mórbidos submetidos à cirurgia neste serviço realizaram gastroplastia com Y de Roux. Durante a cirurgia foi realizada biópsia hepática trans-operatória. Após a cirurgia, na ausência de complicações trans ou pós operatórias, os pacientes receberam alta.

4.8 Análises estatísticas

Foi realizada análise descritiva para conhecer a frequência das variáveis categóricas e o valor das médias para variáveis contínuas com os respectivos intervalos de confiança. A seguir, foi avaliada a associação entre o desfecho e cada exposição. Neste caso, foi usado o teste de qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste t para comparação de média nas contínuas.

Finalmente foi rodada análise para conhecer as propriedades dos diferentes testes. Foi construída curva ROC para selecionar os pontos de corte que apresentariam melhores propriedades e com isto foram calculadas a

sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, LR+ e LR-, para diagnóstico de dano hepático grave usando como padrão ouro a biópsia hepática.

4.9 Aspectos éticos

O estudo utiliza material coletado previamente e não modificou as condutas frente aos pacientes. Todos pacientes tratados pelo Centro de Obesidade Mórbida (COM) foram orientados e assinaram “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (Anexo II) antes de serem submetidos ao tratamento cirúrgico. O uso, em pesquisas, de material coletado dos pacientes durante seu tratamento, está previsto no termo de consentimento. Este estudo foi submetido ao comitê de ética em pesquisa da PUCRS e aprovado.

4.10 Estratégia para a revisão da literatura.

Foi realizada busca de artigos publicados nas bases de dados *MEDLINE*, *BIREME*, *LILACS*, *MEDCARIBE* e *IBECS*; assim como usando o buscador Google acadêmico.

A base *MEDLINE* foi explorada desde a página de PubMed, usando termos *MeSH* os quais foram combinados resultando finalmente na localização de 17 trabalhos, dos quais após leitura dos títulos e resumos concluímos que nenhum deles seria parecido com o nosso trabalho, mas que seu estudo poderia ser útil.

A busca nas outras bases de dados mencionadas em parágrafos anteriores nesta mesma seção não aportou artigos úteis.

5. Resultados

As análises foram realizadas para um total de 845 com obesidade grau II e III, que tinham informação relacionada com DHGNA diagnosticada por biópsia hepática trans-operatória.

Na Tabela 1 apresenta-se a descrição geral da amostra segundo algumas variáveis categóricas. Pode ser observado que a prevalência de dano hepático grave entre os pacientes foi de $n= 322$, 38,1%. Na própria Tabela 1 verifica-se que a maioria dos pacientes foram mulheres $n= 605$ (71,6%), e com IMC entre 40 – 49,9Kg/m² $n= 448$ (53,1%).

A caracterização da amostra segundo variáveis numéricas é apresentada na Tabela 2. Observa-se que a média de idade e o desvio padrão (DP) na amostra foi de 37,2 anos ($\pm 10,9$) anos. As médias e desvios padrão de outras variáveis antropométricas foram altura 1,66 m ($\pm 0,09$) m; peso pré-operatório 131,0 kg ($\pm 26,6$) Kg; IMC 47,4 kg/m² ($\pm 8,2$) Kg/m²; cintura 130,4 cm ($\pm 16,9$) cm; quadril 137,5 cm ($\pm 14,4$) cm; RCQ 0,95 ($\pm 0,1$), assim como os valores médios das enzimas AST 23,0 UI/ml ($\pm 13,6$) UI/ml, ALT 31,2 UI/ml ($\pm 31,2$) UI/ml e GGT 31,8 UI/ml.

Tabela 1. Descrição da amostra (N=845) de pacientes com obesidade grau II e III com informação de dano hepático grave por biópsia hepática, segundo variáveis categóricas. Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre, 2010.

Variável	N	Porcentagem
Dano hepático grave		
Não	523	61,9
Sim	322	38,1
Sexo		
Masculino	240	28,4
Feminino	605	71,6
IMC (kg/m²)		
Até 39,9	134	15,9
40 – 49,9	448	53,1
50 – 59,9	185	21,9
60 ou mais	77	9,1

Tabela 2. Descrição geral da amostra (N=845) de pacientes com obesidade grau II e III com informação de DHGNA por biópsia hepática, segundo variáveis numéricas. Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre, 2010.

Variável	N	Média (Desvio padrão)
Idade (anos)	844	37,2 (10,9)
Altura (metros)	844	1,66 (0,09)
Peso pré-operatório (Kg)	844	131,0 (26,6)
IMC (Kg/m ²)	844	47,4 (8,2)
Cintura (cm)	823	130,4 (16,9)
Quadril (cm)	822	137,5 (14,4)
Razão cintura quadril	822	0,95 (0,1)
AST (U/L)	816	23,0 (13,6)
ALT (U/L)	815	31,2 (20,9)
GGT (U/L)	776	34,2 (31,8)

Os resultados das análises bi-variadas entre DHGNA severa com as variáveis categóricas sexo e IMC são apresentados na Tabela 3. Pode ser observado que a prevalência foi maior entre os homens 53,3% IC_{95%} 47,0 – 59,7) do que nas mulheres 32,1 (IC_{95%} 28,3 – 36,9) (p<0,001). O IMC categorizado não teve associação estatística com o desfecho (p=0,533).

Tabela 3. Diferença de médias de dano hepático grave segundo variáveis categóricas. Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre, 2010.n=322

Variáveis	Prevalência (IC95%)	Valor p
Sexo		<0,001
Masculino	53,3 (47,0 – 59,7)	
Feminino	32,1 (28,3 – 36,9)	
IMC kg/m ²		0,533
Até 39,9	32,8 (24,8 – 40,8)	
40 – 49,9	38,1 (33,6 – 42,7)	
50 – 59,9	40,5 (33,4 – 47,6)	
60 ou mais	40,2 (29,2 – 51,3)	

Na Tabela 4, apresentam-se as análises bi-variadas entre as distintas variáveis numéricas e dano hepático grave. Observa-se que os indivíduos com dano hepático grave tinham em média, mais idade (38,5 anos) do que aqueles sem a doença (36,4 anos) ($p=0,005$). Também as médias das enzimas AST, ALT e GGT foram maiores entre os pacientes com dano hepático grave (27,8 UI/ml; 40,2 UI/ml e 43,1 UI/ml respectivamente), comparadas com aqueles sem dano hepático grave (20,0 UI/ml ($p<0,001$); 25,6 UI/ml ($p<0,001$) e 28,6 UI/ml ($p<0,001$)).

Aqueles pacientes com dano hepático grave (Tabela 4) foram em média mais pesados (133,9 kg; $p<0,001$); com maior cintura (133,1 cm; $p=0,003$); com menor quadril (136,3 cm; $p=0,0447$); com maior RCQ (0,98; $p<0,001$); e mais altos (1,67 m; $p<0,001$). Por outra parte não existiu diferença da média do IMC entre casos e não casos ($p=0,4664$).

Tabela 4. Diferença de médias entre pacientes com obesidade grau II e III com e sem dano hepático grave segundo diferentes variáveis. Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre, 2010.

Variáveis	Dano hepático grave		Valor p
	Não	Sim	
	N Média (IC95%)	N Média (IC95%)	
Idade (anos)	522 36,4 (35,4 – 37,3)	322 38,5 (37,4 – 39,7)	0,0053
AST (UI/ml)	503 20,0 (19,1 – 21,0)	313 27,8 (26,0 – 29,7)	<0,001
ALT (UI/ml)	502 25,6 (24,2 – 27,1)	313 40,2 (37,6 – 42,8)	<0,001
GGT (UI/ml)	477 28,6 (26,5 – 30,7)	77 43,1 (38,4 – 47,7)	<0,001
Peso pré-operatório (KG)	523 129,2 (127,0 – 131,5)	321 133,9 (130,9 – 136,9)	0,0137
Cintura (cm)	507 128,7 (127,2 – 130,2)	316 133,1 (131,3 – 134,9)	0,0003
Quadril (cm)	507 138,3 (137,1 – 139,6)	315 136,3 (134,7 – 137,8)	0,0437
RCQ	507 0,93 (0,92 – 0,94)	315 0,98 (0,97 – 0,99)	<0,001
Altura (metros)	523 1,65 (1,64 – 1,66)	321 1,67 (1,66 – 1,68)	0,0034
IMC kg/m ²	523 47,3 (46,5 – 48,0)	321 47,7 (46,8 – 48,6)	0,4664

A curva ROC da sensibilidade em função de 1-especificidade da idade em relação com o diagnóstico de dano hepático grave por biópsia hepática (padrão ouro) apresenta-se na Figura 1. As curvas ROC referentes às variáveis antropométricas (peso, altura, IMC, cintura, quadril e RCQ) apresentam-se na Figura 2 e aquelas das enzimas hepáticas na Figura 3.

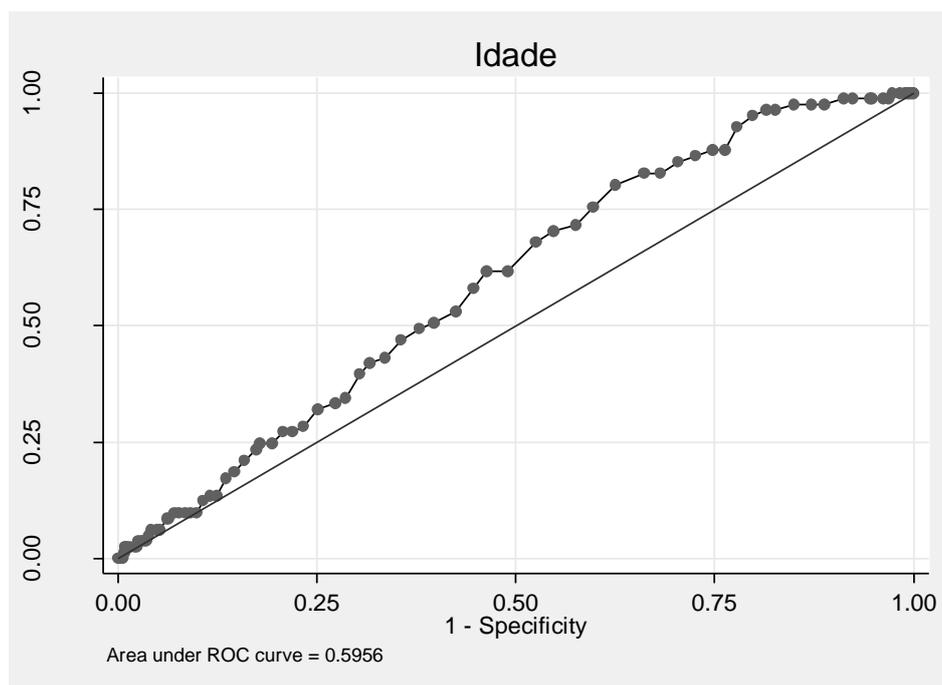


Figura 1. Curvas ROC para diagnóstico de dano hepático grave segundo idade em pacientes com obesidade grau II e III. Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre, 2010.

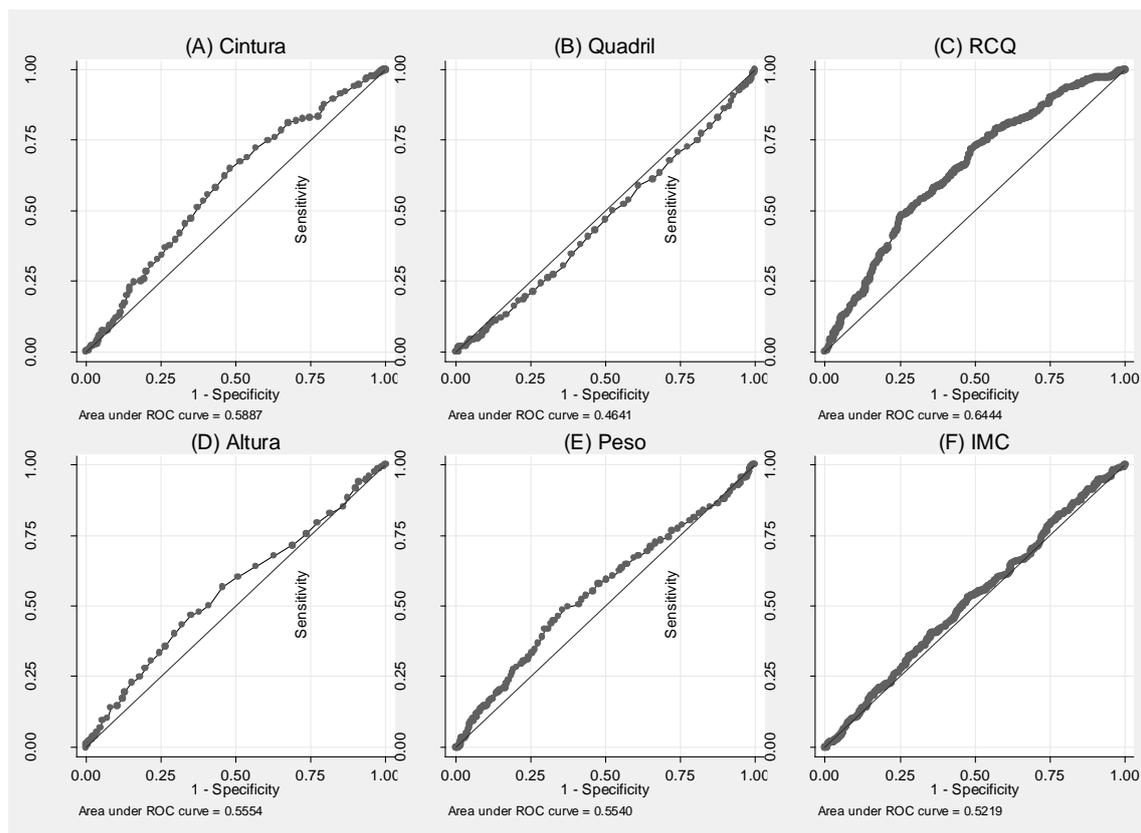


Figura 2. Curvas ROC para diagnóstico de dano hepático grave segundo variáveis antropométricas (A) cintura, (B) quadril, (C) razão cintura quadril, (D) altura, (E) peso pré-operatório e (F) índice de massa corporal em pacientes com obesidade grau II e III. Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre, 2010.

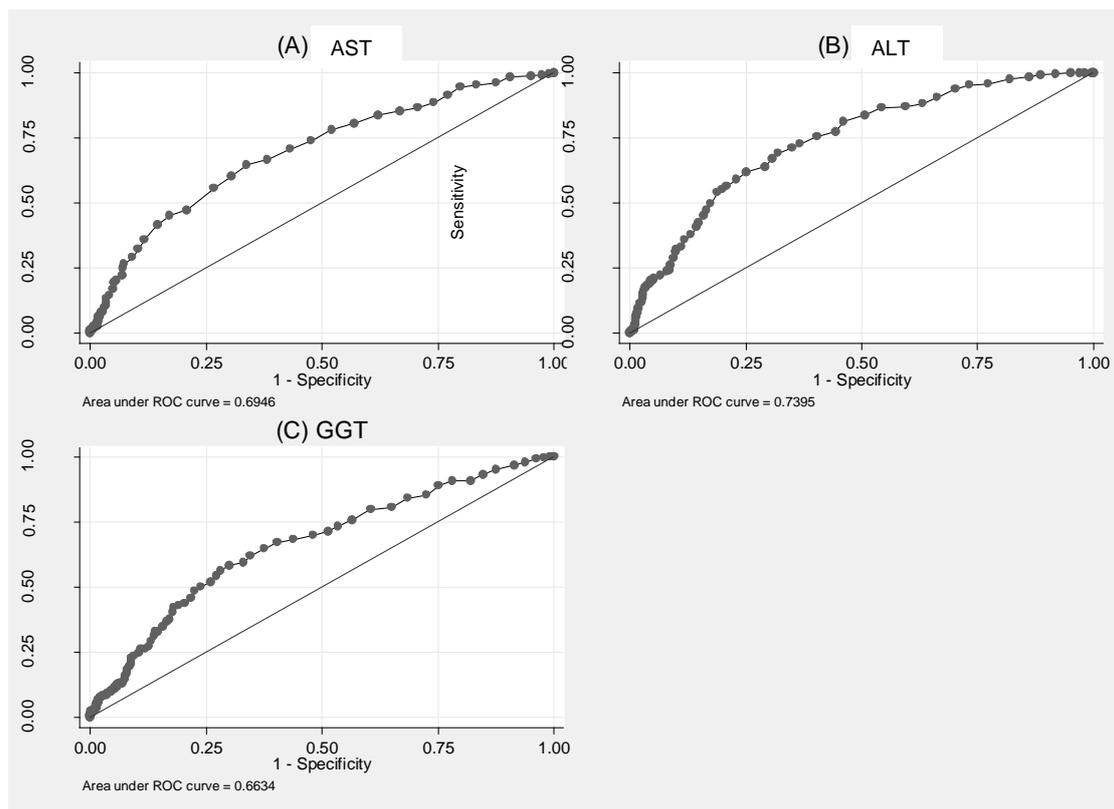


Figura 3. Curvas ROC para diagnóstico de dano hepático grave segundo variáveis laboratoriais (A) AST, (B) ALT, (C) GGT em pacientes obesos mórbidos.

Pode ser observado que a melhor curva é aquela da RCQ por apresentar uma área embaixo da curva de 64,4%, seguida da cintura com 58,9% (Figura 2). As variáveis laboratoriais descrevem melhor o conjunto de resultados, sendo que a ALT consegue classificar corretamente 74,0% dos casos, seguido pela AST com 69,5% e a GGT com 66,3% (Figura 3).

A análise dessas curvas ROC apresentadas nas Figuras 1, 2 e 3 permitem escolher os diferentes pontos de corte para cada variável que descrevem as melhores propriedades dos testes. Esses resultados referentes as propriedades dos testes são apresentados na tabela 5.

Na Tabela 5, apresentamos os resultados para os dois extremos de cada variável. Pode-se observar que o fato de ser mulher apresenta sensibilidade de 60,2%; especificidade de 21,4%; VPP de 32,1%; e VPN de 46,7% para apresentar dano hepático grave em indivíduos com obesidade grau II e III. O LR+ para o sexo feminino, apresentou-se com efeito protetor (0,77), ou seja a chance de ser mulher entre os enfermos em relação com ser mulher entre os sadios. Em relação à idade, vê-se que a maior sensibilidade pode ser obtida quando o paciente tem 17 anos ou menos, ou seja, que o fato do indivíduo ser jovem tem altíssima chance de não ter dano hepático grave (sensibilidade de 99,7%). A melhor especificidade (99,6%) apresenta-se quando se escolhe como ponto de corte > 68 anos. O ponto de corte que melhores propriedades combinadas de sensibilidade e especificidade apresenta é 37 anos (sensibilidade 50,0%; especificidade 56,3), entretanto, do ponto de vista clínico aos 56 anos, a especificidade já é muito elevada 95,4 (93,2 – 97,0). O VPN e o VPP têm comportamentos parecidos em todos os pontos de idade tendo em vista que todos os valores estão incluídos uns nos intervalos de confiança dos outros. Os LR+ e LR- só foram significativos no ponto dos 23 anos, sendo que nos outros pontos os intervalos de confiança incluíram a unidade.

Para a variável cintura, a maior sensibilidade (99,7%) é proporcionada com o ponto de corte de >98 cm e acima de 190 encontramos a melhor especificidade (99,8%). No caso do quadril a melhor especificidade quando usado o ponto de corte acima de 175 cm (99,0%) e a melhor sensibilidade com

106 cm (99,0%). Nessa medida todos os intervalos de confiança dos LR+ e LR- foram não significativos.

Para a RCQ a melhor sensibilidade foi no ponto de corte 0,74 (100%) e a maior especificidade quando usado um ponto maior ou igual de 1,36 (99,8%).

Para esta variável, o ponto de corte $> 1,10$ produz um LR+ alto (2,17) e um LR- com efeito protetor (0,94), dados não dispostos na tabela.

Em relação a variável peso, a melhor sensibilidade foi no ponto de corte 86 Kg (100%) e a melhor especificidade no ponto de corte 216 Kg (99%). Nesse mesmo ponto de corte observou-se um LR+ de 1,24.

As propriedades das enzimas hepáticas AST, ALT e GGT também apresentam-se na Tabela 5.

Tabela 5. Propriedades das diferentes variáveis antropométricas e laboratoriais, segundo diferentes pontos de corte, para o diagnóstico de doença hepática grave em pacientes com obesidade grau II e III. Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre, 2010.

Variável	Ponto de corte (>)	Sensibilidade (IC _{95%})	Especificidade (IC _{95%})	VPP (IC _{95%})	VPN (IC _{95%})	LR+ (IC _{95%})	LR- (IC _{95%})	Razão de Odds (IC _{95%})
Sexo	(Feminino)	60,2 (54,7 – 65,6)	21,4 (18,0 – 25,2)	32,1 (28,4 – 35,9)	46,7 (40,2 – 53,2)	0,77 (0,70 – 0,85)	1,86 (1,50 – 2,30)	0,41 (0,30 – 0,56)
Idade	17	99,7 (98,3 – 100)	0,4 (0,1 – 1,38)	38,2 (34,9 – 41,5)	66,7 (9,4 – 99,2)	1,00 (0,99 – 1,01)	0,81 (0,07 – 8,90)	1,23 (0,16 – +∞)
	68	0,0 (0,0 – 1,2)	99,6 (98,6 – 100)	0,0 (0,0 – 84,2)	61,8 (58,4 – 65,1)	0,0	1,00 (0,99 – 1,01)	0,0 (0,0 – 3,11)
Cintura	98	99,7 (98,2 – 100)	1,0 (0,3 – 2,3)	38,6 (35,2 – 42,0)	83,3 (35,9 – 99,6)	1,01 (1,00 – 1,02)	0,32 (0,04 – 2,73)	3,14 (0,48 - ?)
	190	0,0 (0,0 – 1,2)	99,8 (98,9 – 100)	0,0 (0,0 – 97,5)	61,6 (58,1 – 64,9)	0,0	1,00 (0,99 – 1,01)	0,0
Quadril	106	99,0 (97,2 – 99,8)	0,4 (0,1 – 1,4)	38,2 (34,8 – 41,6)	40,0 (5,3 – 85,3)	0,99 (0,98 – 1,01)	2,41 (0,41 – 14,4)	0,41 (0,0 – 2,07)
	175	1,27 (0,3 – 3,2)	99,0 (97,7 – 99,7)	44,4 (13,7 – 78,8)	61,7 (58,3 – 65,1)	1,29 (0,35 – 4,76)	0,99 (0,98 – 1,01)	1,29 (0,37 – 4,48)
RCQ	0,74	100 (98,8 – 100)	0,6 (0,1 – 1,72)	38,5 (35,1 – 41,9)	100 (29,2 – 100)	1,01 (1,00 – 1,02)	0,0	0,0
	1,36	0,0 (0,0 – 1,2)	99,8 (98,9 – 100)	0,0	61,6 (58,2 – 65,0)	0,0	1,00 (0,99 – 1,01)	0,0
Peso	86	99,4 (97,8 – 99,9)	1,3 (0,5 – 2,7)	38,2 (34,9 – 41,6)	77,8 (40,0 – 97,2)	1,01 (0,99 – 1,02)	0,47 (0,10 – 2,23)	2,16 (0,51 - ?)
	216	0,0 (0,0 – 1,14)	99,0 (97,8 – 99,7)	0,0	61,7 (58,4 – 65,0)	0,0	1,01 (1,00 – 1,02)	0,0
AST	6	99,0 (97,2 – 99,8)	2,4 (1,2 – 4,1)	38,7 (35,3 – 42,2)	80 (51,9 – 95,7)	1,01 (1,00 – 1,03)	0,40 (0,11 – 1,41)	2,53 (0,76 – 8,39)
	59	0,3 (0,1 – 1,8)	100 (99,3 – 100)	100 (25,0 – 100)	61,7 (58,3 – 65,1)	0,0	1,00 (0,99 – 1,00)	0,0
ALT	10	99,4 (97,7 – 99,9)	8,0 (5,7 – 10,7)	40,2 (36,8 – 43,8)	95,2 (83,8 – 99,4)	1,08 (1,05 – 1,11)	0,08 (0,02 – 0,33)	13,5 (3,56 - ?)
	80	6,1 (3,7 – 9,3)	98,6 (97,1 – 99,4)	73,1 (52,2 – 88,4)	62,7 (59,3 – 66,1)	4,35 (1,85 – 10,2)	0,95 (0,92 – 0,98)	4,57 (1,85 – 10,2)
GGT	8	99,0 (97,1 – 99,8)	3,8 (2,3 – 5,9)	39,2 (35,7 – 42,8)	85,7 (63,7 – 97,0)	1,03 (1,01 – 1,05)	0,27 (0,08 – 0,89)	3,87 (1,21 – 12,4)
	104	4,3 (2,3 – 7,3)	98,7 (97,3 – 99,5)	68,4 (43,4 – 87,4)	62,2 (58,7 – 65,7)	3,46 (1,33 – 9,00)	0,97 (0,94 – 0,99)	3,57 (1,39 – 9,17)

6. Discussão.

A prevalência de dano hepático grave encontrada no presente trabalho foi de 38,1%, sendo superior do que aquela reportada para a população geral (entre 16% - 23%) (8), e do que os 30% reportado para adultos nos Estados Unidos (3, 9). Essa diferença foi esperada tendo em vista que os pacientes aqui estudados eram obesos grau II e III.

Comparando com outros trabalhos realizados em pacientes obesos mórbidos e com características metodológicas parecidas com o presente estudo, a prevalência encontrada de dano hepático grave foi superior aquela de 26% reportada por Ong et al. (22) e de 27% reportada por Mathurin et AL (32). Provavelmente isto seja devido à flutuação amostral, desta forma torna-se necessário realizar novos estudos, com amostras populacionais representativas, que permitam estimar melhor a prevalência nesse tipo de paciente.

Neste estudo, o dano hepático grave foi mais frequente entre os obesos do sexo masculino do que entre as mulheres. Esse achado coincide com os estudos de Chen et al. (59), Mathurin et al. (34) e de Ong et al. (22) que descreveram maiores prevalências nos homens, mas não com Ludwig et al. que encontraram maiores freqüências em mulheres (6). Campos et al. tentaram um modelo preditivo para DHGNA em obesos mórbidos no qual o sexo não permaneceu fazendo parte da equação estatística por não estar associado (11).

Nas análises aqui relatadas foram encontradas cifras elevadas de AST, ALT e GGT entre os pacientes com danos mais severos. Esses achados coincidem com outros relatos da literatura (11, 30, 35, 51, 53, 59-63).

Na Tabela 4, descreveram-se as diferenças significativa entre os indivíduos com dano hepático grave e os sem dano hepático grave com relação às variáveis avaliadas. Entretanto, observa-se que apesar de ter sido encontrado esta diferença, clinicamente as diferenças foram pequenas em algumas variáveis, como nas variáveis idade, peso pré-operatório, cintura, quadril, RCQ e altura.

Estudos avaliando associações entre variáveis antropométricas e DHGNA diagnosticada por biópsia hepática são escassos na literatura. Estudo realizado em mulheres encontrou maiores freqüências de DHGNA naquelas mais obesas (63). Neste estudo, este achado foi coincidente independente do sexo. A maior idade e os maiores valores do IMC encontrados no presente trabalho como associado com a DHGNA, foi consistente com os relatados por trabalhos publicados previamente (30, 61). Também a associação entre RCQ e DHGNA aqui encontrada foi relatada previamente (22).

Pesquisas avaliando as propriedades dos testes em função do diagnóstico do DHGNA em pacientes com obesidade grau II e III são escassas na literatura. De fato, não foi encontrado nenhum trabalho publicado avaliando a sensibilidade e a especificidade das variáveis antropométricas (peso, altura,

IMC, cintura, quadril e RCQ), e em relação com as propriedades da variável idade do indivíduo.

Segundo os presentes achados, o valor da RCQ é a medida antropométrica que melhor classifica os pacientes com obesidade grau II e III em relação com ter ou não ter dano hepático severo. O segundo melhor marcador foi a medida da cintura com 58,9% (Figura 2), seguindo na ordem decrescente as da altura, do peso e do quadril.

Em relação as enzimas hepáticas , também não foi encontrado na literatura nenhum trabalho avaliando as propriedades em pacientes com obesidade grau II e III, pré-cirurgia bariátrica em relação ao diagnóstico de dano hepático severo. Neste trabalho, a AST, a ALT e a GGT apresentaram melhores propriedades do que as variáveis antropométricas e a idade. A ALT apresentou as melhores classificando corretamente 73,4% dos casos, seguida da AST com 69,5% e 66,3%, da GGT.

Um trabalho realizado na Espanha por Rodríguez et al. avaliou a sensibilidade e especificidade de um escore no diagnóstico de fibrose hepática avançada em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica (64). Esses autores avaliaram a escala de Angulo et al. (61), encontrando sensibilidade de 82% e especificidade de 98%.

Campos et al. desenvolveram uma análise multivariada identificando um modelo preditivo para dano hepático severo em pacientes obesos mórbidos,

mas não descrevem as propriedades de tal modelo, ou seja a sensibilidade e a especificidade (11).

O presente trabalho mostrou quantitativamente com quanta certeza podemos predizer nos pacientes com obesidade grau II e III desde o momento do exame físico e do período dos exames laboratoriais, o diagnóstico de dano hepático grave.

Desta forma, podemos a partir de agora estimar nos nossos pacientes, com obesidades grau II e III, quais tem maior ou menor chance de ter um dano hepático severo, sem necessitar de uma biópsia hepática.

7. Conclusões.

Dos resultados do presente trabalho, podem ser tiradas as conclusões listadas a seguir:

- É perfeitamente possível caracterizar as propriedades dos testes no diagnóstico de dano hepático grave em pacientes com obesidade grau II e III.
- Das variáveis antropométricas a que melhor classifica os pacientes com obesidade grau II e III como tendo dano hepático grave é a RCQ, seguida da medida da cintura.
- As enzimas hepáticas mostraram melhores propriedades do que as variáveis antropométricas.
- A ALT foi a que classificou melhor os pacientes, seguida pela AST e pela GGT.

8. Recomendações.

Seria útil a continuação da coleta de dados dos pacientes com obesidade grau II e III, pois este é um tema pouco estudado no nosso meio e em outros centros. Além disso, o acompanhamento destes pacientes permitirá novas pesquisas sobre este tema. Futuramente, o acompanhamento destes pacientes poderá ser feito por marcadores biológicos com propriedades no diagnóstico de dano hepático grave.

Além disso, estamos coletando material, entre eles a biópsia hepática, após um ano da cirurgia. Com isso temos como objetivo entender melhor o efeito histológico do emagrecimento através da cirurgia nestes indivíduos.

9. Bibliografia.

1. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008 Nov;28(4):339-50.
2. Liou I, Kowdley KV. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Mar;40 Suppl 1:S11-6.
3. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology.* 2007 Aug;46(2):582-9.
4. Harrison. *Principios de Medicina Interna.* 16 ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
5. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003 May;98(5):960-7.
6. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997 May;12(5):398-403.
7. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980 Jul;55(7):434-8.
8. Collantes R, Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. *Cleve Clin J Med.* 2004 Aug;71(8):657-64.
9. Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008 May;24(3):320-7.
10. Arase Y, Suzuki F, Ikeda K, Kumada H, Tsuji H, Kobayashi T. Multivariate analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2009;44(10):1064-70.

11. Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, Rabl C, Posselt AM, Ciofica R, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):1916-23.
12. Boza C, Riquelme A, Ibanez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg*. 2005 Sep;15(8):1148-53.
13. Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg*. 2003 Nov;138(11):1240-4.
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 Jul;121(1):91-100.
15. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am*. 2007 Nov;91(6):1125-49, ix.
16. Schmidt MI, Duncan BB. Diabesity: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med*. 2003 Sep;41(9):1120-30.
17. Jeong SK, Kim YK, Park JW, Shin YJ, Kim DS. Impact of visceral fat on the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci*. 2008 Oct;23(5):789-95.
18. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1578-82.

19. Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2009;8 Suppl 1:S18-24.
20. Huang HL, Lin WY, Lee LT, Wang HH, Lee WJ, Huang KC. Metabolic syndrome is related to nonalcoholic steatohepatitis in severely obese subjects. *Obes Surg.* 2007 Nov;17(11):1457-63.
21. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001 Aug;50(8):1844-50.
22. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2005 Mar;15(3):310-5.
23. Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X, et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4287-94.
24. Monteiro CA, Conde WL, Lu B, Popkin BM. Obesity and inequities in health in the developing world. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Sep;28(9):1181-6.
25. Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Is obesity replacing or adding to undernutrition? Evidence from different social classes in Brazil. *Public Health Nutr.* 2002 Feb;5(1A):105-12.
26. Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. The burden of disease from undernutrition and overnutrition in countries undergoing rapid nutrition transition: a view from Brazil. *Am J Public Health.* 2004 Mar;94(3):433-4.

27. Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, Popkin BM. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull World Health Organ.* 2004 Dec;82(12):940-6.
28. Mendez MA, Monteiro CA, Popkin BM. Overweight exceeds underweight among women in most developing countries. *Am J Clin Nutr.* 2005 Mar;81(3):714-21.
29. Organización Panamericana de la Salud. La obesidad en la pobreza. Un nuevo reto para la salud pública. Washington DC. 2000.
30. Frantzides CT, Carlson MA, Moore RE, Zografakis JG, Madan AK, Puumala S, et al. Effect of body mass index on nonalcoholic fatty liver disease in patients undergoing minimally invasive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg.* 2004 Nov;8(7):849-55.
31. de Andrade AR, Cotrim HP, Alves E, Soares D, Rocha R, Almeida A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese individuals: the influence of bariatric surgery. *Ann Hepatol.* 2008 Oct-Dec;7(4):364-8.
32. Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, Hollebecque A, et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology.* 2006 May;130(6):1617-24.
33. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Dec;6(12):1396-402.
34. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology.* 2009 Aug;137(2):532-40.

35. Kim HK, Park JY, Lee KU, Lee GE, Jeon SH, Kim JH, et al. Effect of body weight and lifestyle changes on long-term course of nonalcoholic fatty liver disease in Koreans. *Am J Med Sci*. 2009 Feb;337(2):98-102.
36. Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg*. 1982 May;117(5):701-6.
37. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg*. 1979 Sep;66(9):618-20.
38. Marceau P, Hould FS, Potvin M, Lebel S, Biron S. Biliopancreatic diversion (doudenal switch procedure). *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Feb;11(2):99-103.
39. Capella JF, Capella RF. The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty or gastric bypass? *Am J Surg*. 1996 Jan;171(1):74-9.
40. Fobi MA, Lee H. The surgical technique of the Fobi-Pouch operation for obesity (the transected silastic vertical gastric bypass). *Obes Surg*. 1998 Jun;8(3):283-8.
41. Fisher BL, Barber AE. Gastric bypass procedures. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Feb;11(2):93-7.
42. Vuppalanchi R, Unalp A, Van Natta ML, Cummings OW, Sandrasegaran KE, Hameed T, et al. Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic Fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Apr;7(4):481-6.
43. Juluri R, Vuppalanchi R, Olson J, Unalp A, Van Natta ML, Cummings OW, et al. Generalizability of the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research

Network Histologic Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2010 May 25.

44. Bitencourt AG, Cotrim HP, Alves E, Almeida AM, Barbosa DB, Santos AS, et al. [Nonalcoholic fatty liver disease: clinical and histological characteristics in obese who underwent bariatric surgery]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007 Dec;37(4):224-30.

45. Janiec DJ, Jacobson ER, Freeth A, Spaulding L, Blaszyk H. Histologic variation of grade and stage of non-alcoholic fatty liver disease in liver biopsies. *Obes Surg*. 2005 Apr;15(4):497-501.

46. de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DB, de Athayde LG, Santos AS, Bitencourt AG, et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2008 Mar 7;14(9):1415-8.

47. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004 May;14(5):635-7.

48. Reeder SB, Robson PM, Yu H, Shimakawa A, Hines CD, McKenzie CA, et al. Quantification of hepatic steatosis with MRI: the effects of accurate fat spectral modeling. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Jun;29(6):1332-9.

49. Chaves GV, Pereira SE, Saboya CJ, Cortes C, Ramalho R. [Abdominal ultrasound and magnetic resonance imaging: a comparative study on the non-alcoholic fatty liver disease diagnosis in morbidly obese patients]. *Rev Assoc Med Bras*. 2009 Jan-Feb;55(1):45-9.

50. Garcia-Galiano D, Sanchez-Garrido MA, Espejo I, Montero JL, Costan G, Marchal T, et al. IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver

steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2007 Apr;17(4):493-503.

51. Rodriguez-Hernandez H, Gonzalez JL, Marquez-Ramirez MD, Flores-Hernandez M, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Risk factors associated with nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with the hepatic histological changes. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 May;20(5):399-403.

52. Zamin JI, de Mattos AA, Perin C, Ramos GZ. [The importance of AST / ALT rate in nonalcoholic steatohepatitis diagnosis]. *Arq Gastroenterol.* 2002 Jan-Mar;39(1):22-6.

53. Nomura K, Yano E, Shinozaki T, Tagawa K. Efficacy and effectiveness of liver screening program to detect fatty liver in the periodic health check-ups. *J Occup Health.* 2004 Nov;46(6):423-8.

54. Yano E, Tagawa K, Yamaoka K, Mori M. Test validity of periodic liver function tests in a population of Japanese male bank employees. *J Clin Epidemiol.* 2001 Sep;54(9):945-51.

55. Pereira RA, Sichieri R, Marins VM. [Waist:hips girth ratio as a predictor of arterial hypertension]. *Cad Saude Publica.* 1999 Apr-Jun;15(2):333-44.

56. Fletcher RH FS, Wagner EH. *Clinical Epidemiology.* 4a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2004.

57. Salech F, Mery V, Larrondo F, Rada G. [Studies about diagnostic tests: interpreting the results]. *Rev Med Chil.* 2008 Sep;136(9):1203-8.

58. Greenberg RS DS, Flanders WD, Eley JW, Boring JR: *Medical Epidemiology Lange.* McGraw-Hill. London; 2001.

59. Chen ZW, Chen LY, Dai HL, Chen JH, Fang LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008 Aug;9(8):616-22.
60. Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH, Abrams GA. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. *Hepatology*. 2005 Sep;42(3):650-6.
61. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007 Apr;45(4):846-54.
62. Lam GM, Mobarhan S. Central obesity and elevated liver enzymes. *Nutr Rev*. 2004 Oct;62(10):394-9.
63. Rodriguez-Hernandez H, Cervantes-Huerta M, Gonzalez JL, Marquez-Ramirez MD, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic obese women. *Ann Hepatol*. 2010 Apr-Jun;9(2):144-9.
64. Rodriguez RD, Pomar MD, Fernandez AC, de Francisco TG, Goni JL. Usefulness of an index score as a predictor of hepatic fibrosis in obese patients undergoing bariatric surgery. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009 Aug;101(8):528-35.