

ALVARO MODESTO DA SILVA RODRIGUES NETO

**COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS NÃO INVASIVOS E BIÓPSIA
HEPÁTICA NA AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE E ESTEATOSE EM
PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

Brasília – DF, 2019

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

ALVARO MODESTO DA SILVA RODRIGUES NETO

**COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS NÃO INVASIVOS E BIÓPSIA
HEPÁTICA NA AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE E ESTEATOSE EM
PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

**Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências
Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Universidade de Brasília**

Orientador: Luiz Claudio Gonçalves de Castro

Co-orientadora: Cíntia Mendes Clemente

Brasília – DF, 2019.

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

ALVARO MODESTO DA SILVA RODRIGUES NETO

**COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS NÃO INVASIVOS E BIÓPSIA HEPÁTICA NA
AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE E ESTEATOSE EM PACIENTES COM DOENÇA
HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

**Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em
Ciências Médicas pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas da
Universidade de Brasília.**

Aprovado em 13/12/2019.

Banca examinadora

Luiz Claudio Gonçalves de Castro (Presidente)

Lenora Gandolfi

Membro interno ao Programa de Pós-Graduação de Ciências Médicas

Adriano Cláudio Pereira de Moraes

Membro externo ao Programa de Pós-Graduação de Ciências Médicas

Rodrigo Haddad

Membro suplente

Brasília -DF, 2019

Rodrigues Neto, Alvaro Modesto da Silva

Comparação entre os métodos não invasivos e biópsia hepática na avaliação do grau de fibrose e esteatose em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica

Brasília, 2019.

56 p.:il.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Orientador: Luiz Claudio Gonçalves de Castro

Co-orientadora: Cintia Mendes Clemente

1. Doença hepática gordurosa não-alcoólica
2. Métodos diagnósticos
3. métodos não-invasivos
4. Elastografia
5. Biópsia hepática

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, sempre, a Deus.

Aos meus pais, Modesto e Angela, pelo apoio incondicional desde antes do meu nascimento e por nunca medirem esforços em prol da minha educação.

A Elaine, pelo companheirismo, incentivo e paciência em dias, noites e madrugadas de trabalho, algumas de mau humor.

A Letícia, pelo estímulo constante, mesmo à distância.

A Profa. Dra. Cintia Clemente, pela confiança em mim depositada, me oferecendo a oportunidade de desenvolver o presente estudo.

Ao Prof. Dr. Luís Cláudio de Castro, por acreditar no trabalho proposto e enriquecê-lo.

A Valéria de Oliveira, por ter participado do início deste projeto.

A Danielle Lira e Amani Hamidah, pela atuação no ambulatório de DHGNA.

A Raquel Ullmann, pela parceria que não se encerrou com a residência.

Aos Drs. Lenora Gandolfi, Adriano Moraes e Rodrigo Haddad, por enriquecerem esse trabalho aceitando compor a banca avaliadora.

Aos professores Gustavo Takano e Eduardo Nakano pela colaboração neste trabalho.

A Clínica IMEB pela parceria na realização dos exames de ressonância.

*“Sempre chegamos ao
sítio aonde nos esperam.”*

José Saramago

RESUMO

Introdução: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) define um espectro de doenças relacionadas ao acúmulo de gordura no fígado não associada à ingestão de álcool, que inclui a esteatose hepática, a esteatohepatite não alcoólica, cirrose e carcinoma hepatocelular. Essa doença, cada vez mais prevalente, tem uma fisiopatologia complexa que se correlaciona com comorbidades como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), resistência a insulina (RI)/diabetes melitos (DM), dislipidemia (DLP) e obesidade. A quantificação do grau de fibrose dos pacientes com DHGNA se faz importante e o padrão ouro para essa quantificação é a análise histológica de fragmento hepático obtido por biópsia. Entretanto, alternativas não invasivas tem se apresentado como promissoras nessa avaliação. **Materiais e métodos:** O presente estudo buscou comparar o grau de concordância na quantificação de esteatose e fibrose aferida pelos métodos não invasivos (escores clínicos, elastografia transitória e elastografia por ressonância magnética) com a biópsia hepática. A amostra de conveniência do estudo foi formada por pacientes do ambulatório de DHGNA do Hospital Universitário de Brasília, e totalizou 20 pacientes submetidos aos testes anteriormente citados. Foi aplicado o teste Kappa para avaliar a concordância entre os métodos. Também foram avaliados HAS, DM, DLP e obesidade como fatores de risco independentes para esteatose, inflamação e fibrose hepáticas, através da comparação das médias de cada uma das variáveis entre os grupos com e sem cada uma das comorbidades. **Resultados e discussão:** Os resultados encontrados sugerem o escore APRI e a elastografia transitória como boas opções para quantificação da fibrose hepática em pacientes com DHGNA, podendo assim diminuir utilização de estratégias invasivas na avaliação desses pacientes. Os pacientes com DHGNA e DM apresentaram maior grau de inflamação e fibrose, sem diferença em relação à esteatose.

ABSTRACT

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) defines a spectrum of diseases related to non-alcoholic liver steatosis, including hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. This increasingly prevalent disease has a complex pathophysiology that is associated with comorbidities such as hypertension, insulin resistance (IR) / diabetes mellitus (DM), dyslipidemia (DLP) and obesity. Quantifying the degree of fibrosis in NAFLD patients is important and the gold standard method for this quantification is the histological analysis of liver biopsy fragment. However, noninvasive alternatives have been promising in this assessment. The present study aimed to compare the degree of agreement on the quantification of steatosis and fibrosis measured by noninvasive methods (clinical scores, transient elastography and magnetic resonance elastography) with liver biopsy.

Methodology: The convenience sample of the study consisted of patients from the NAFLD ambulatory of the Hospital Universitário de Brasília, and was compound by 20 patients submitted to the aforementioned tests. The Kappa test was applied to evaluate the agreement between the methods. We also evaluated hypertension, DM, DLP and obesity as independent risk factors for hepatic steatosis, inflammation and fibrosis by comparing the means of each of the variables between the groups with and without each of the comorbidities.

Results and discussion: The results suggest APRI score and transient elastography as good options to quantify hepatic fibrosis in NAFLD patients, thus reducing the use of invasive strategies in the evaluation of these patients. The patients with NAFLD and DM had a higher degree of inflammation and fibrosis, with no difference from steatosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Peça histológica hepática mostrando a presença de balonização com corpúsculos de Mallory-Denk.	16
Figura 2	Peça histológica hepática mostrando a presença de esteatose moderada na região centrolobular.	16
Figura 3	Esquema da patogênese da DHGNA.	19

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Distribuição etária em anos de idade.

30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Tabulação cruzada da fibrose hepática pelo NAFLD score e biópsia hepática.	32
Tabela 2	Tabulação cruzada da fibrose hepática pelo APRI e biópsia hepática.	32
Tabela 3	Tabulação cruzada da fibrose hepática pelo FIB4 e biópsia hepática.	33
Tabela 4	Tabulação cruzada da fibrose hepática pela elastografia transitória e biópsia hepática.	34
Tabela 5	Tabulação cruzada da fibrose hepática pela elastografia por ressonância magnética e biópsia hepática.	34
Tabela 6	Tabulação cruzada da esteatose hepática pela ultrassonografia e biópsia hepática.	35
Tabela 7	Tabulação cruzada da esteatose hepática pela elastografia transitória e biópsia hepática.	35
Tabela 8	Tabulação cruzada da esteatose hepática pela elastografia por ressonância magnética e biópsia hepática.	36
Tabela 9	Comparação do grau de fibrose entre diabéticos e não diabéticos.	37
Tabela 10	Comparação do grau de atividade inflamatória entre diabéticos e não diabéticos.	38
Tabela 11	Comparação do grau de esteatose entre diabéticos e não diabéticos.	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Ácidos graxos
CA	Circunferência abdominal
CHC	Carcinoma hepatocellular
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitos
EH	Esteatose hepática
EHNA	Esteato hepatite não alcoólica
ERM	Elastografia por ressonância magnética
ET	Elastografia transitória
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IMC	Índice de massa corporal
IMEB	Imagens Médicas de Brasília
NFS	NAFLD score
OMS	Organização Mundial da Saúde
RI	Resistência a insulina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UnB	Universidade de Brasília

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	CONCEITOS	15
1.2	EPIDEMIOLOGIA	17
1.3	FISIOPATOLOGIA	17
1.4	EVOLUÇÃO E COMPLICAÇÕES	19
1.5	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	20
1.6	TRATAMENTO	22
1.7	HIPÓTESE DO ESTUDO	23
2	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	24
3	OBJETIVOS	25
3.1	OBJETIVO GERAL	25
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4	MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1	CARACTERIZAÇÃO	26
4.2	PARTICIPANTES DO ESTUDO	26
4.2.1	Critérios de inclusão e exclusão	26
4.3	METODOLOGIA	27
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
5	RESULTADOS	30
5.1	PERFIL DOS PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE DHGNA	30
5.2	REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE QUANTIFICAÇÃO DE FIBROSE	31
5.3	COMPARAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE ENTRE BIÓPSIA E DEMAIS MÉTODOS	31
5.4	COMPARAÇÃO DO GRAU DE ESTEAOSE ENTRE BIÓPSIA	34

E DE MAIS MÉTODOS		
5.5	ESTRATIFICAÇÃO DE FIBROSE, ESTEATOSE E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA PELAS COMORBIDADES	36
6	DISCUSSÃO	40
6.1	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	45
6.2	CONTRIBUIÇÕES DESTE ESTUDO À PRÁTICA CLÍNICA	45
7	CONCLUSÃO	45
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
9	ANEXO	50
10	APÊNDICES	54

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITOS

Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) define um espectro de doenças relacionadas ao acúmulo de gordura no fígado não associada à ingestão de álcool. Esse grupo inclui a esteatose hepática (EH), a esteatohepatite não alcoólica (EHNA), cirrose e carcinoma hepatocelular, listados em ordem de progressão e gravidade da doença. (1)

A EH é caracterizada por ser uma condição benigna na maior parte dos casos e na qual existe apenas acúmulo de lipídeos no parênquima hepático. A EH pode manter-se estável, regredir se as causas forem controladas ou progredir ao longo dos anos para EHNA, a qual se caracteriza pela presença de inflamação, morte celular e processo fibrótico. A EHNA apresenta alto potencial de desenvolvimento para cirrose hepática, caracterizada por importante e contínuo processo de cicatrização e perda de função hepática em graus variados. O estágio mais avançado desse espectro é o carcinoma hepatocelular, caracterizado por transformação maligna do parênquima hepático displásico pelo insulto crônico iniciado pela EH. (1,2)

O reconhecimento precoce do paciente com EHNA é essencial para que os cuidados assistenciais sejam tomados de forma enfática e efetiva para evitar a progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular. Desta forma, entende-se ser importante uma adequada caracterização da EHNA para seu diagnóstico precoce.

O quadro clínico de EHNA é bastante inespecífico e muitas vezes os pacientes são assintomáticos. A suspeita clínica se dá quando se notam alterações de transaminases em exames laboratoriais ou achados de deposição gordurosa no fígado durante avaliações por imagem solicitadas por outros motivos. Ao exame físico, em geral, os pacientes podem apresentar-se acima do peso, com hipertensão arterial sistêmica e aumento da gordura visceral (componentes da Síndrome Metabólica). Em alguns casos, pode ser notada hepatomegalia e dor no quadrante superior direito. Acantose nigricans também pode ser identificada nestes pacientes, como resultado da resistência insulínica, fator crucial na fisiopatogênese da doença. (1,3)

Uma vez que a cirrose se desenvolve, outros achados tais como eritema palmar, telangiectasias, ginecomastia e aparecimento de varizes abdominais podem estar presentes.

A EHNA é histologicamente caracterizada por esteatose macro ou microvesicular, infiltrado inflamatório misto e balonização hepatocelular em área da veia centrolobular, associada a graus variáveis de fibrose, corpúsculos de Mallory-Denk e cirrose – figuras 1 e 2. (2,4)

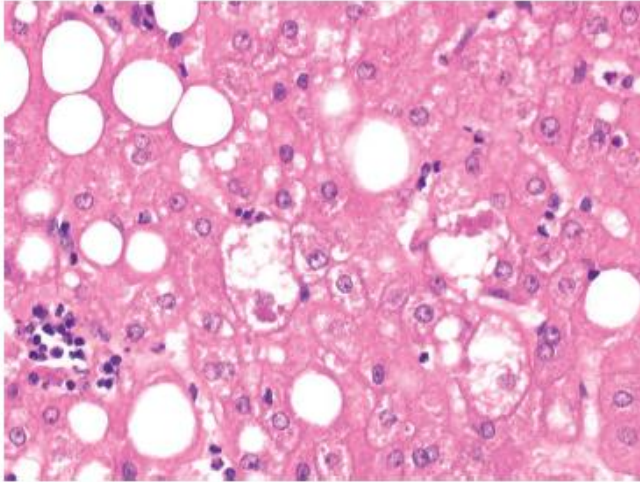


Figura 1 – Peça histológica hepática mostrando a presença de balonização com corpúsculos de Mallory-Denk.
[fonte: Younossi et al (4)]

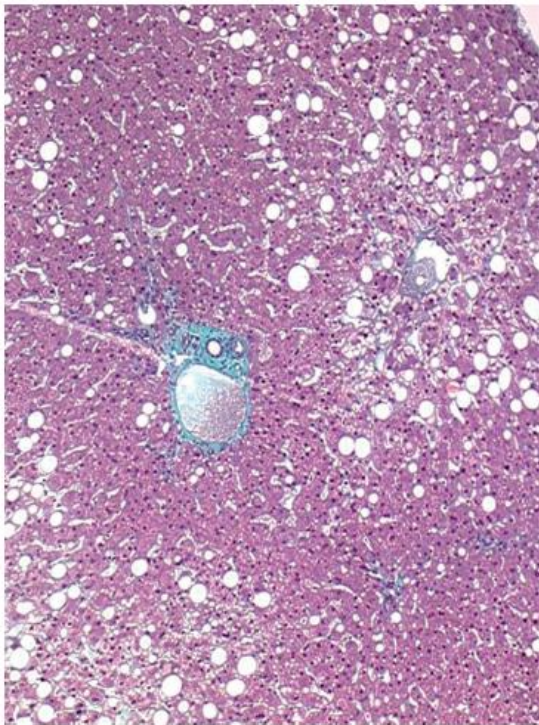


Figura 2 – Peça histológica hepática mostrando a presença de esteatose moderada na região centrolobular. [Fonte: Younossi et al (4)]

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Atualmente, a DHGNA é a causa mais comum de doença hepática em todo mundo, com prevalência mundial em torno de 25 %, com maior prevalência no Oriente Médio (31,79%) e na América do Sul (30,45%) e menos prevalente na África (13,48%), segundo metanálise de 2016. (5) Nos Estados Unidos estima-se que a prevalência de DHGNA varie entre 27 e 34%, sendo que desses, entre 3 e 5% apresentem EHNA. (6)

No Brasil, a prevalência de DHGNA não é conhecida. Entretanto, Cotrim *et al.* publicaram em 2011 um estudo multicêntrico abrangendo 1.280 pacientes de várias regiões do país com o intuito de avaliar o perfil clínico epidemiológico da doença, sendo então relacionado um perfil majoritariamente assintomático à DHGNA. Em relação aos pacientes que realizaram biopsia no estudo (n = 487), 58% apresentaram diagnóstico histológico de EHNA, sendo que aproximadamente 15% já apresentavam cirrose hepática. (7)

1.3 FISIOPATOLOGIA

A esteatohepatite não alcoólica (EHNA) é uma doença complexa que é modulada por diversos mecanismos incluindo metabólicos, genéticos, ambientais e fatores relacionados a microbiota intestinal. (8) Os mecanismos que levam um paciente a desenvolver EHNA a partir de uma esteatose hepática não são bem reconhecidos. Entretanto, sabe-se que o tecido adiposo visceral gera alterações no metabolismo da glicose e dos lipídios, levando a um acúmulo de gordura no fígado, além de criar um estado pró-inflamatório que desencadeia injúria nos hepatócitos e em outros tecidos. (9)

Alguns mecanismos predisõem ao acúmulo de ácidos graxos (AG) no fígado. Entre estes mecanismos, está o aumento da captação hepática de AG a partir de adipócitos periféricos, como resultado da ação da lipoproteína lipase hormônio-sensível e, em menor escala, dos triglicerídeos da dieta na forma de quilomícrons (hidrolisados pela lipoproteína lipase). Além disso, mecanismos importantes que aumentam essa predisposição ao acúmulo de gordura hepática estão relacionados ao aumento da síntese endógena de AG e diminuição da depuração destes, como resultado de defeitos na β -oxidação mitocondrial ou alterações na exportação de ácidos graxos dos hepatócitos ligados a apolipoproteína B, como VLDL. (10)

A resistência à insulina (RI), que tem relação com a obesidade e com a síndrome metabólica, configura-se como um fator chave para o desenvolvimento de EHNA favorecendo a lipólise periférica e aumentando a captação hepática de AG, contribuindo

para o desenvolvimento de esteatose hepática. A hiperinsulinemia tem efeito supressor sobre a β -oxidação mitocondrial de ácidos graxos através do aumento dos níveis de malonil-CoA (efeito da glicólise). Além disso, a exposição do fígado aos altos níveis de insulina produz uma esteatonecrose subcapsular. (10,11)

A lesão celular pode ocorrer quando a capacidade dos hepatócitos de armazenar gordura com segurança é sobrecarregada pela captação contínua, aumento da síntese local ou comprometimento da depuração de ácidos graxos no fígado. Os AG são indutores de várias lipoxigenases do sistema microsomal P-450, capazes de produzir espécies reativas de oxigênio, que por sua vez são hepatotóxicas. A partir disto, os AG causam morte celular através de efeitos diretos de mediadores lipídicos que induzem apoptose. Defeitos na β -oxidação mitocondrial também podem induzir a formação de radicais livres, injúria hepatocelular e fibrose. Estudos relatam que, na ausência desses defeitos mitocondriais, a resistência insulínica leva apenas ao desenvolvimento de um fígado gorduroso sem sinais de inflamação. (12)

O acúmulo de lipídios, em especial no tecido adiposo visceral, e o estresse oxidativo induzem as células hepáticas a produzirem citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6). Essas citocinas podem levar ao desenvolvimento e progressão da DHGNA através da estimulação da inflamação hepática, da necrose celular, apoptose, e indução de fibrose. (13)

Portanto, a RI é fator estimulador do deslocamento de AG para a β -oxidação, e este influxo de AG esgota o mecanismo de fosforilação oxidativa mitocondrial, além de depletar a produção de ATP e iniciar a liberação de espécies reativas de oxigênio, levando à lesão celular e a ativação dos mecanismos de fibrose – figura 3. (14)

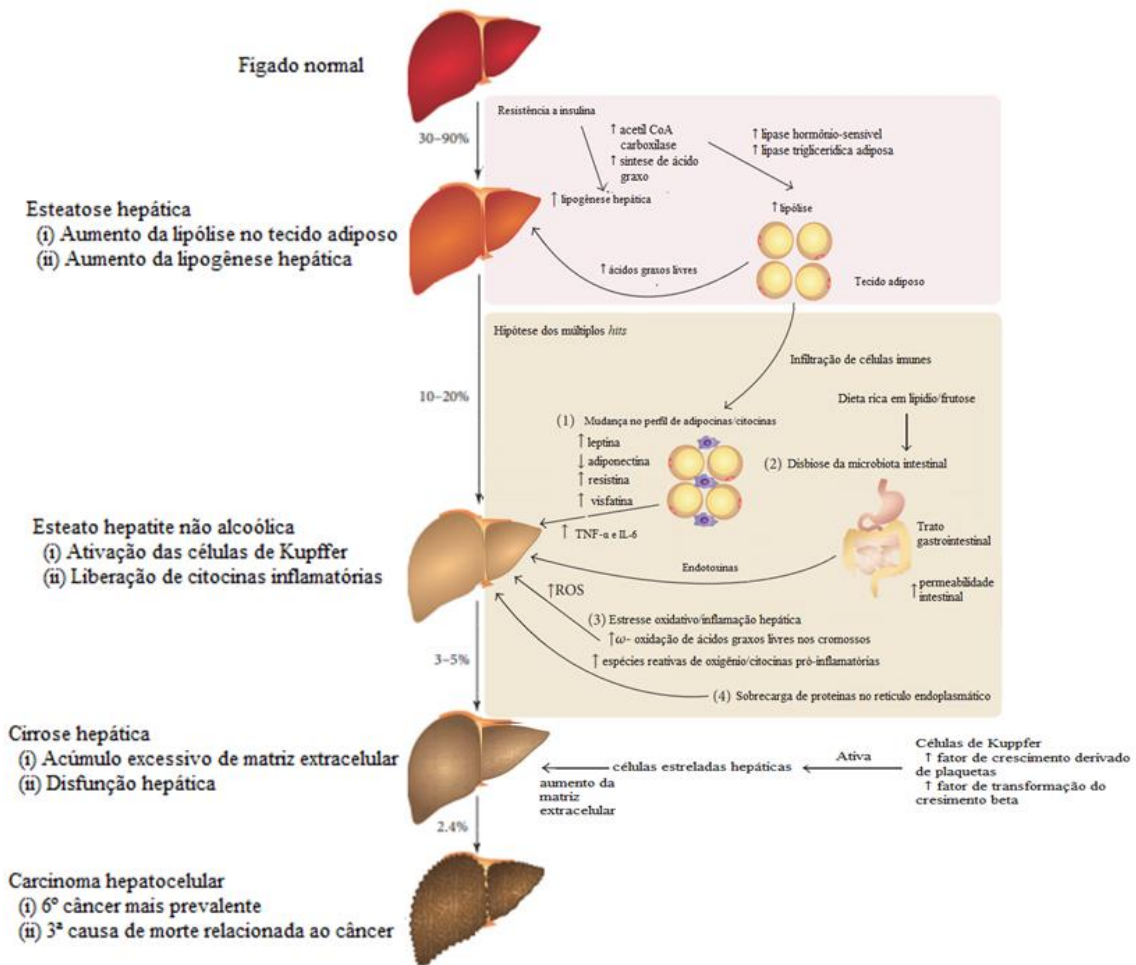


Figura 3 – Esquema da patogênese da DHGNA.
[Adaptado de: Leong et al (14)]

1.4 EVOLUÇÃO E COMPLICAÇÕES

A história natural da EHNA mostra que se trata do quadro histológico mais agressivo dentre as DHGNA, com estudos de coorte prospectivos demonstrando uma taxa mais alta de morbidade e mortalidade, particularmente quando a fibrose está presente. (22) A taxa de progressão da doença é duas vezes mais alta na EHNA. Fatores que podem influenciar a progressão histológica da EHNA para fibrose são idade avançada, diabetes mellitus (DM), ganho de peso, hipertensão arterial sistêmica (HAS), presença de inflamação na biópsia index, menopausa e polimorfismos genéticos. (22,23) Cerca de 37% dos pacientes com EHNA têm progressão da fibrose em um intervalo de 5.3 anos. Ainda, um a cada cinco pacientes que evoluíram para fibrose foi identificado como “rápido progressor”: pacientes que evoluíram do estágio 0 (zero) de fibrose na biópsia inicial para cirrose no período estudado. Ainda, a presença e o estágio da fibrose parece

ser o preditor mais importante de complicações cardiovasculares e complicações relacionadas ao fígado. (23)

Já o carcinoma hepatocelular (CHC), quando comparado a outras causas de doença hepática crônica, parece ter como fatores associados a idade mais avançada e o sexo feminino. O desenvolvimento de CHC em paciente com DHGNA tem sido associado também com obesidade, DM, polimorfismo genético, hábitos dietéticos, e uso de drogas. A incidência anual de CHC em pacientes com EHNA é de 5,29 a cada 1000 pessoas. Também foi observado que pacientes com CHC e DHGNA tiveram menor tempo de sobrevivência pós-diagnóstico, mais eventos cardiovasculares e foram mais propensos à mortalidade relacionada ao câncer de fígado do que paciente sem DHGNA. (9,23)

Ademais, foi relatado recorrência de DHGNA e EHNA em pacientes submetidos a transplante hepático. Tal fato parece se associar à persistência da síndrome metabólica pós-transplante e parece ser negativamente associado à perda de peso após o transplante de fígado. (23)

1.5 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios diagnósticos para doença hepática gordurosa não alcoólica pela Diretriz da *American Association for Study of Liver Diseases* são: comprovação de esteatose hepática por imagem ou biópsia, exclusão de consumo significativo de álcool, exclusão de outras causas de esteatose hepática e ausência de doença hepática crônica concomitante. (15)

O atual padrão ouro para o diagnóstico e estadiamento da esteatose hepática continua sendo a biópsia. Entretanto, esse procedimento é invasivo, propenso a erros de amostra e com considerável variabilidade intra e interobservador na interpretação da histologia. Para tentar reduzir esses problemas, atualmente existe uma variedade de exames complementares não invasivos: ultrassonografia de abdome, elastografia por ressonância magnética (ERM), elastografia transitória (ET) e escores laboratoriais.

A ultrassonografia permite detecção confiável e acurada de esteatose hepática moderada a severa, quando comparado à histologia. (16) Devido ao seu baixo custo, segurança e acessibilidade, a ultrassonografia geralmente é a técnica de escolha para o rastreamento de esteatose hepática. (16) Entretanto, a sensibilidade e especificidade deste método para detectar esteatose hepática tem sido constantemente discutido, uma vez que estudos tem demonstrado uma sensibilidade que pode variar entre 60% a 94% e uma

especificidade que pode variar entre 66% a 95%. (17) A maior limitação do uso do ultrassom é por ser um método dependente de operador. (17) Dessa forma, a ecografia convencional é um excelente método de triagem para esteatose, porém, não é suficientemente sensível para a classificação dos graus de fibrose. (17)

Já a ERM é um procedimento que permite a medição *in vivo* dos parâmetros visco elásticos dos tecidos. A técnica de ERM funciona introduzindo-se ondas mecânicas periódicas na superfície do tecido. A introdução da onda mecânica senoidal no tecido leva a uma vibração periódica forçada, e as medições feitas pela ressonância magnética (RM) são sincronizadas com esta onda mecânica. Dessa forma é possível aumentar o contraste da imagem, que é proporcional à amplitude da onda. Assim, a elastografia por RM funciona como uma “câmara estroboscópica” que permite a criação de um “instantâneo” da onda mecânica no tecido, sendo que a propagação de uma onda contínua pode ser utilizada para produzir um filme, tendo uma série de instantâneos em intervalos diferentes. As imagens de deslocamento de fase resultantes da propagação das ondas, através do meio, são obtidas utilizando o método de contraste de fase da técnica de imagem por RM. Estas mudanças de fase constituem a fundamentação para a posterior reconstrução dos parâmetros elásticos, que são representados por uma imagem chamada elastograma. (18) Esse método provê uma medição da rigidez hepática de alta acurácia e não invasiva, avaliando porções maiores do fígado e com a opção de escolher a região de interesse, e supera as limitações de interpretação causadas pela obesidade ou ascite, fazendo o uso deste método mais aplicável, especialmente nas DHGNA. (19)

Em contraste, a ET permite uma avaliação não invasiva da fibrose hepática usando princípios da elastografia ultrassonográfica. O transdutor emite pulsos mecânicos de 50Hz de baixa amplitude, o que gera uma onda de cisalhamento. A velocidade dessa onda é diretamente relacionada à rigidez do fígado. Sinais ultrassonográficos de baixa energia (3,5MHz) emitidos pelo transdutor medem a velocidade dessas ondas e conseguem calcular o módulo da elasticidade, que é expresso em quilopascals. A ET tem sido validada como um medidor da fibrose dentro de um largo espectro de doenças hepáticas crônicas e tem, no geral, uma boa acurácia. Tem ainda a vantagem de ser de fácil aprendizagem e rapidamente executável, bem tolerada pelo paciente, e avalia um volume hepático 100-200 vezes maior que o tamanho de uma biópsia hepática. (20)

Há ainda a possibilidade de avaliação do grau de fibrose hepática utilizando escores calculados a partir de exames laboratoriais. O NAFLD escore (NFS) é um desses testes e utiliza-se de 6 variáveis: idade, IMC, presença de DM, transaminases, plaquetas

e albumina sérica, aplicados na fórmula: $-1,675 + 0,037 \times \text{idade (em anos)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{intolerância à glicose/diabetes (sim = 1, não = 0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{plaquetas (x10}^9/\text{l)} - 0,66 \times \text{albumina (g/dl)}$. Resultados menores que -1,455 prediz ausência de fibrose significativa (F0-F2 pela escala de METAVIR); valores entre -1,455 e 0,675 são indeterminados e valores maiores que 0,675 predizem fibrose significativa (F3-F4 pela escala de METAVIR).

O escore APRI, que utiliza transaminases e plaquetas para seu cálculo, foi inicialmente proposto para avaliação de fibrose em pacientes com hepatite viral C, mas posteriormente foi validado também para pacientes com EHNA. O valor é calculado dividindo a relação entre o valor de AST e seu limite superior da normalidade pela quantidade de plaquetas ($\times 10^9/\text{l}$), multiplicado por 100.

O FIB4 é um escore que é calculado a partir da idade do paciente, transaminases e plaquetas, na fórmula: $\{\text{idade (em anos)} \times \text{AST}\} / \{\text{plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}}\}$. Todos os três testes citados trazem em comum valores preditivos negativos maiores que valores preditivos positivos. (21)

1.6 TRATAMENTO

A perda de peso é a terapia primária para maioria dos pacientes com DHGNA. É recomendada a redução ponderal para todos os pacientes com sobrepeso ou obesidade pois a perda de peso leva a uma melhora nos testes bioquímicos hepáticos, na histologia hepática, nos níveis plasmáticos de insulina e na qualidade de vida dos pacientes com DHGNA. (24)

As primeiras medidas recomendadas envolvem alterações na dieta e exercícios físicos. Muitos estudos indicam que mudanças dos hábitos de vida podem melhorar as transaminases séricas e esteatose hepática. A perda ponderal mínima é de 3-5% do peso corporal para melhoria da esteatose, sendo necessária uma perda maior para melhora da EHNA, aproximadamente de 10% do peso corporal. (15)

Em relação ao tratamento farmacológico, muitas drogas vêm sendo testadas com finalidade terapêutica principalmente nas vias que melhoram a resistência à insulina e diminuem o estresse oxidativo. (3) Como preconizado por diretrizes americanas, o tratamento farmacológico visando principalmente a doença hepática devem ser escolhidos principalmente em pacientes com EHNA e fibrose comprovados por biopsia. (6)

A metformina foi um dos agentes utilizados em diversos estudos para investigar sua ação nos níveis de transaminases séricas e histologia hepática em pacientes com EHNA. Embora muitos estudos tenham mostrado uma melhora nos níveis das transaminases e na resistência à insulina, a metformina não mostrou melhora significativa na histologia hepática, não sendo então recomendada para adultos com EHNA. (25) No caso das tiazolidinedionas, ligantes de PPAR-gama, estudos com a rosiglitazona mostraram uma melhora da esteatose hepática, mas não da necroinflamação e fibrose. Entretanto foram evidenciados um aumento no risco de eventos coronarianos e risco cardiovascular em pacientes em uso de rosiglitazona. (3,15) Em contrapartida, estudos realizados com a pioglitazona demonstraram uma melhora na sensibilidade à insulina, transaminases, esteatose, inflamação e balonização, sendo então indicado o uso de tal medicamento em pacientes com EHNA ou fibrose comprovados por biópsia hepática. (15)

Os agentes antioxidantes também foram avaliados quanto ao seu papel no tratamento da EHNA, haja vista as evidências da contribuição do estresse oxidativo como um mecanismo chave na patogênese de tal acometimento. Um dos agentes mais investigados no papel antioxidante é a vitamina E, cujos estudos que avaliaram desfechos histológicos indicam que a vitamina E (800 UI/dia) resulta em melhora na esteatose, inflamação e balonização, e até uma resolução de esteatohepatite em uma proporção de adultos não diabéticos com EHNA, porém não mostrou efeito na fibrose do fígado. (15)

A cirurgia bariátrica se mostra alvo de interesse como alternativa ao tratamento de EHNA, porém a ausência de estudos clínicos randomizados ou estudos clínicos adequados impede a avaliação definitiva dos benefícios e danos dessa intervenção na EHNA. (3,15)

1.7 HIPÓTESE DO ESTUDO

Testes não invasivos são opções confiáveis à biópsia hepática, podendo poupar alguns pacientes da realização do exame invasivo.

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Os métodos não invasivos de avaliação de fibrose hepática já são bem estabelecidos em doenças hepáticas crônicas de outras etiologias, como nos pacientes com o vírus da hepatite C, mas ainda tem na avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica um campo a ser explorado.

A validação desses métodos na doença hepática gordurosa não alcoólica favorece a possibilidade de um acompanhamento seguro sem os riscos inerentes à biópsia hepática.

Desta forma, espera-se com este estudo prover dados que contribuam com o preenchimento de parte desse hiato na área da hepatologia.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o grau de concordância entre os testes não invasivos – escores clínicos, elastografia transitória e elastografia por ressonância magnética - na quantificação de fibrose e esteatose hepática com a biópsia hepática em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica diagnosticada por método de imagem (ecografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Comparar o grau de esteatose e fibrose hepática aferido por métodos não-invasivos – escores clínicos, elastografia transitória e elastografia por ressonância magnética - com o quantificado pela biópsia hepática nos pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.

-Comparar o grau de esteatose hepática, fibrose hepática e atividade inflamatória dos pacientes com DHGNA estratificando-os por comorbidades (obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2).

-Analisar se as comorbidades atuam como como fatores de risco isolados para DHGNA.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO

Trata-se de um estudo transversal composto por indivíduos provenientes de uma amostra não-probabilística (de conveniência) selecionada a partir de pacientes acompanhados no Ambulatório de DHGNA do Hospital Universitário de Brasília (HUB) da Universidade de Brasília (UnB) e que foram avaliados prospectivamente entre outubro de 2015 e outubro de 2018.

O referido ambulatório funciona semanalmente, recebendo pacientes encaminhados de outros ambulatórios do hospital como das áreas de Endocrinologia, Cardiologia, Gastroenterologia, entre outros, acompanhando pacientes em estágios distintos de DHGNA, com idade superior a 18 anos e com número médio de atendimentos de dez pacientes por semana.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, sob parecer número 2.036.472 (Anexo 1).

4.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO

4.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos indivíduos com idade superior a 18 anos, com diagnóstico prévio de esteatose hepática realizado por método de imagem (ecografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética) e concordância do paciente em participar do estudo, com preenchimento de Termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE (Apêndice 1).

Foram excluídos os pacientes cuja etiologia da DHGNA fosse relacionada a hepatites virais B ou C, à ingestão etílica maior que 30 gramas/dia para homens e 20 gramas/dia para mulheres, à exposição a substâncias hepatotóxicas como medicações ou produtos químicos, a doenças autoimunes do fígado, hemocromatose ou à Doença de Wilson.

Desta forma conseguiu-se incluir 72 indivíduos no estudo.

4.3 METODOLOGIA

Os pacientes que ingressaram no estudo tiveram suas medidas antropométricas peso (em quilos) e estatura (em metros) obtidas a partir de balança com precisão de 50 gramas e estadiômetro com precisão de 0,5 cm utilizados no ambulatório de Gastroenterologia do HUB, e da circunferência abdominal (CA).

As medidas de peso e estatura foram utilizadas no cálculo do índice de massa corporal (IMC) segundo: $IMC = \text{peso (kg)} / [\text{altura (cm)}]^2$.

A interpretação do resultado desse cálculo deu-se de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) que classifica o IMC menor que 18,5 kg/m² como baixo peso, entre 18,5 e 24,9 kg/m² como peso saudável, entre 25 e 29,9 kg/m² em excesso de peso e maior que 30 kg/m² como obesidade. (26)

A medida da circunferência abdominal foi realizada a partir da parte mais estreita da cintura ou do ponto situado na metade da distância entre a última costela palpável e a parte superior do osso íliaco, segundo critérios da OMS que orienta que cintura não ultrapasse 102 cm nos homens e 88 cm nas mulheres, valores considerados como risco muito aumentado. O risco aumentado é considerado com valores ainda menores, a partir 80 cm em mulheres e 94 cm em homens. (27)

Através da anamnese também foi avaliada a presença de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melitos tipo 2 (DM) e dislipidemia (DLP), de acordo com os critérios da *American Heart Association*, *American Diabetes Association* e *American Association of Clinical Endocrinologists*, respectivamente. (28,29,30)

Foram solicitados exames laboratoriais para cálculo dos escores clínicos, biópsia hepática, elastografia transitória e elastografia por ressonância magnética. Para a comparação entre os métodos, foram considerados os exames realizados num intervalo máximo de seis meses entre si.

Como estudo de vida real, os exames foram realizados no Sistema Único de Saúde (SUS), exceto a elastografia por ressonância magnética que foi realizada na clínica IMEB (Imagens Médicas de Brasília) por meio de convênio da clínica com os pesquisadores. As imagens foram adquiridas em aparelho de alto campo (1,5 Tesla) com sequências de pulso MRE GRE axial e IDEAL IQ axial, laudadas por médicos radiologistas com experiência no exame.

Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HUB. Foi realizada a dosagem da aspartato aminotransferase (material/método: soro/UV enzimático – IFCC otimizado automatizado), alanino aminotransferase (material/método: soro/UV enzimático – IFCC otimizado automatizado), plaquetas (material/método: sangue total com EDTA/automatizado) e albumina (material/métodos: soro/colorimétrico – biureto e verde de bromocresol automatizado).

As biópsias hepáticas foram realizadas por via percutânea, guiadas por imagem (tomografia computadorizada e ultrassonografia) com agulha Tru-cut 16G x 200mm da marca italiana Medax, no serviço de Radiologia do HUB em posição topográfica variadas a depender da melhor janela de punção, avaliada pela imagem. Durante o período, dois médicos radiologistas realizaram as biópsias. A análise histológica foi feita por um único patologista, professor da UnB, no serviço de Patologia Clínica do HUB. Foram consideradas as amostras com mais de dez espaços portas completos, sendo o grau de atividade inflamatória e de fibrose avaliados pela classificação de METAVIR, que estratifica a fibrose de F0 (sem fibrose) até F4 (cirrose hepática) e a atividade inflamatória de A0 (ausente) até A3 (intensa); e o grau de esteatose pela classificação de Kleiner. (31,32)

As elastografias transitórias foram realizadas nas duas unidades de saúde do SUS onde o exame é disponível no Distrito Federal (Hospital de Base e Centro de Saúde nº1) pelos médicos que usualmente o executam nesses serviços, com expertise na realização do mesmo. O equipamento utilizado foi o Fibroscan® da empresa francesa Echosens.

Os dados foram catalogados em planilhas para posterior análise. (Apêndice 2).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram aplicados os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade das amostras. Para as variáveis de amostras normais, foram calculadas as suas médias e aplicados testes paramétricos.

Na comparação dos resultados de avaliação de esteatose e fibrose, foram considerados os pacientes que realizaram a biópsia hepática com fragmento apresentando dez ou mais espaços porta. Foi aplicado o teste de concordância kappa para comparar os graus de esteatose e fibrose hepática obtidos pelos escores clínicos, métodos de elastografia e biópsia hepática, sendo esse último o padrão ouro. Quanto mais próximo de um é o valor kappa, maior a concordância entre os métodos comparados. Adotou-se p -valor $< 0,05$ para definir significância estatística nessas análises.

Para a comparação entre os resultados da histopatologia e os escores clínicos, os resultados da histopatologia foram agrupados (F0/1 e F3/4) para que pudessem ser comparados com os segundos, que apresentam sua quantificação desta forma.

Foram analisadas também cada uma das comorbidades avaliadas no estudo buscando identificá-las como fator de risco individual para fibrose, esteatose e atividade inflamatória quantificadas pela histopatologia.

Para tal avaliação, foram comparadas as médias dos valores de esteatose, fibrose e atividade inflamatória entre os pacientes com e sem cada uma das comorbidades (HAS, DM e DLP). Foi aplicado o teste t para igualdade de médias.

Como forma de analisar a homogeneidade entre os grupos com e sem a comorbidade avaliada, foram comparados entre esses grupos a média etária, gênero, IMC, CA e prevalência das outras comorbidades. Para essa avaliação também foi aplicado o teste t para igualdade de médias. Em ambas análises também se adotou p-valor < 0,05 para caracterizar significância estatística.

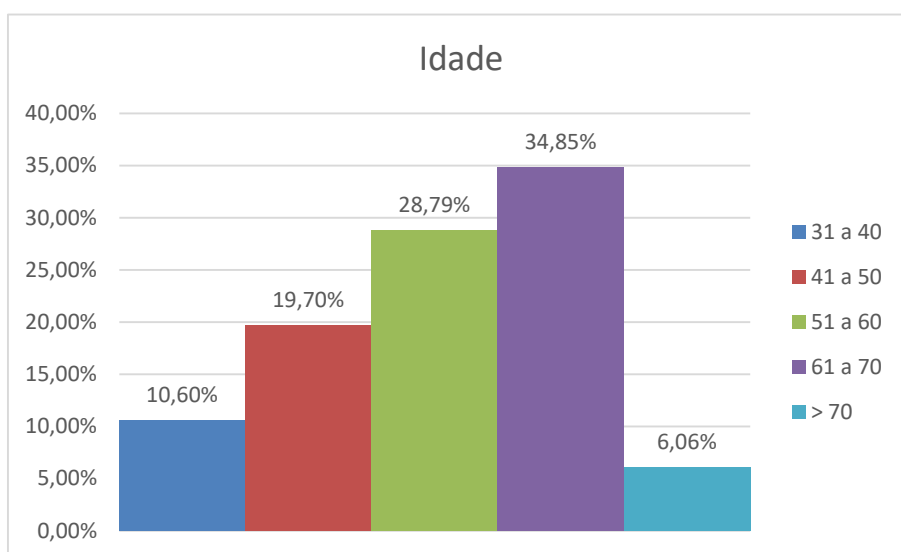
As análises foram realizadas com o suporte do *software* SPSS 25 (IBM, Estados Unidos).

5 RESULTADOS

5.1 PERFIL DOS PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE DHGNA

Foram avaliados 72 pacientes do ambulatório de DHGNA que preenchiam os critérios de inclusão no estudo. Desses pacientes, 57 (79%) eram do sexo feminino e 15 (21%) do sexo masculino. A idade dos pacientes variou entre 32 e 76 anos com média de 55,4 com desvio padrão de 10,4 (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Distribuição etária em anos de idade.



O índice de massa corpórea variou entre 24 e 41,7 kg/m² (média de 32,4 kg/m² e desvio-padrão 4,6), sendo apenas 3,1% dos pacientes classificados como peso normal, enquanto 31,3% apresentavam sobrepeso, 39,1% foram classificados com obesidade grau I, 18,8% com obesidade grau II e 7,8% como obesos grau III. Em relação à medida da circunferência abdominal (CA) os valores variaram entre 85 e 130 cm, média de 104,8 cm e desvio-padrão de 9,8. Avaliando-se os valores da circunferência abdominal pelo sexo a fim de estratificá-los em relação a risco cardiovascular, 9,1% da amostra apresentava risco aumentado (CA > 80 cm em mulheres e > 94 cm em homens), e 90,9% com risco muito aumentado (CA > 88 cm em mulheres e > 102 cm em homens). No que diz respeito às principais comorbidades associadas à esteatose hepática, as prevalências de HAS e DM foram de 61,1% cada, enquanto a prevalência de DLP foi de 45,8%, sem diferença entre os sexos ou faixa etária.

5.2 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE QUANTIFICAÇÃO DE FIBROSE

Aos 72 pacientes foram solicitados testes de avaliação de fibrose hepática.

O NAFLD score foi calculado em 45 (62,5%) pacientes; 56 (77,8%) pacientes tiveram seu grau de fibrose hepática calculado pelo APRI e 49 (68,1%) pacientes pelo FIB-4. O número de casos com resultado indeterminado nos escores clínicos foi de 12 (26,7%) no NAFLD score, 12 (21,4%) pelo APRI e 11 (22,4%) casos indeterminados pelo FIB-4.

Um total de 63 pacientes, totalizando 87,5% da amostra, realizaram a elastografia transitória; 44 (61,1%) realizaram o exame de elastografia por ressonância magnética; 29 pacientes (40,3%) foram submetidos à biópsia hepática guiada por imagem.

Dos pacientes biopsiados, um apresentou tecido muscular em vez de tecido hepático no fragmento enviado à análise histopatológica. Dos 28 pacientes com fragmentos de tecido hepático coletados, 20 (71,4%) apresentaram amostra com mais de 10 espaços porta, sendo assim composta a casuística para a análise comparativa entre os métodos.

5.3 COMPARAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE ENTRE BIÓPSIA E DEMAIS MÉTODOS.

O NAFLD score, calculado em 15 dos 20 pacientes biopsiados, apresentou resultados indeterminados em 2 casos, ambos classificados como F1 à biópsia. Já os resultados classificados como F3/4 não concordaram com a avaliação histológica, com baixo valor de Kappa (0,032) e sem concordância estatisticamente significativa ($p = 0,448$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Tabulação cruzada da fibrose hepática pelo NAFLD score e biópsia hepática.

		BX F				
		F0	F1	F2	F3/4	Total
NAFLD SCORE	F3/4	5	4	1	3	13
	IND	0	2	0	0	2
Total		5	6	1	3	15

Medidas Simétricas

		Valor	Erro Padrão Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada
Medida de concordância	Kappa	,032	,026	,760	,448
N de Casos Válidos		15			

a. Não considerando a hipótese nula.
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

O APRI concordou com a biópsia em todos os seus resultados diferentes do indeterminado, guardando significância estatística nessa concordância ($p = 0,000$). Os valores indeterminados se distribuíram de forma aleatória entre a classificação feita pela histopatologia (Tabela 2).

Tabela 2 – Tabulação cruzada da fibrose hepática pelo APRI e biópsia hepática.

		BX F			
		F0/1	F2	F3/4	Total
apri	F0/1	12	0	0	12
	F3/4	0	0	1	1
	ind	2	1	2	5
Total		14	1	3	18

Medidas Simétricas

		Valor	Erro Padrão Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada
Medida de concordância	Kappa	,412	,126	3,508	,000
N de Casos Válidos		18			

a. Não considerando a hipótese nula.
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

O FIB4 guardou grande concordância ($p = 0,005$) com a histopatologia de forma similar à apresentada pelo APRI, diferindo do resultado da biópsia em apenas um valor, além dos valores calculados como indeterminado. Os resultados indeterminados, por sua vez, se distribuíram de maneira aleatória na análise histopatológica (Tabela 3).

Tabela 3 – Tabulação cruzada da fibrose hepática pelo FIB4 e biópsia hepática.

		BX F			
		F0/1	F2	F3/4	Total
fib4	F0/1	9	0	0	9
	F2	1	0	0	1
	F3/4	0	0	1	1
	ind	2	1	2	5
Total		12	1	3	16

Medidas Simétricas

		Valor	Erro Padrão Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada
Medida de concordância	Kappa	,333	,125	2,799	,005
N de Casos Válidos		16			

a. Não considerando a hipótese nula.
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

A comparação dos resultados obtidos pela biópsia e pela elastografia transitória apresentou pouca concordância (Kappa 0,101), com baixa significância estatística ($p = 0,276$) (Tabela 4).

A comparação entre a elastografia por ressonância e a biópsia apresentou resultados similares aos da elastografia por ultrassonografia, com baixa concordância (Kappa 0,068 e $p = 0,481$) (Tabela 5).

Tabela 4 – Tabulação cruzada da fibrose hepática pela elastografia transitória e biópsia hepática.

		BX F					
		0	1	2	3	4	Total
FIBROSCAN F	0	2	3	0	0	0	5
	2	1	1	0	1	0	3
	3	4	0	0	1	0	5
	4	1	2	1	0	2	6
Total		8	6	1	2	2	19

Medidas Simétricas

		Valor	Erro Padrão Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada
Medida de concordância	Kappa	,101	,105	1,089	,276
N de Casos Válidos		19			

a. Não considerando a hipótese nula.
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

Tabela 5 – Tabulação cruzada da fibrose hepática pela elastografia por ressonância magnética e biópsia hepática.

		BX F					
		0	1	2	3	4	Total
ELASTORM F	0	5	5	0	1	1	12
	2	2	0	0	0	0	2
	3	0	1	0	0	0	1
	4	0	1	1	1	1	4
Total		7	7	1	2	2	19

Medidas Simétricas

		Valor	Erro Padrão Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada
Medida de concordância	Kappa	,068	,097	,704	,481
N de Casos Válidos		19			

a. Não considerando a hipótese nula.
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

5.4 COMPARAÇÃO DO GRAU DE ESTEATOSE ENTRE BIÓPSIA E DEMAIS MÉTODOS.

O grau de esteatose quantificado pela ultrassonografia não foi concordante com o quantificado pela biópsia (Kappa 0,173 e p = 0,252) (Tabela 6).

Essa baixa concordância também foi observada com a quantificação de gordura pela elastografia transitória (Kappa 0,078 e $p = 0,379$) e na elastografia por ressonância magnética, que classificou todos os pacientes em grau leve de esteatose (Kappa 0,000 e $p = 1,000$) (Tabelas 7 e 8).

Tabela 6 – Tabulação cruzada da esteatose hepática pela ultrassonografia e biópsia hepática.

		BX EST			
		1	2	3	Total
ESTEATOSE US	1	4	1	1	6
	2	5	3	0	8
	3	1	3	2	6
Total		10	7	3	20

Medidas Simétricas

		Valor	Erro Padrão Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada
Medida de concordância	Kappa	,173	,162	1,144	,252
N de Casos Válidos		20			

a. Não considerando a hipótese nula.
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

Tabela 7 – Tabulação cruzada da esteatose hepática pela elastografia transitória e biópsia hepática.

		BX EST			
		1	2	3	Total
FIBROSCAN ESTEATOSE	0	1	1	0	2
	2	1	1	0	2
	3	4	3	2	9
Total		6	5	2	13

Medidas Simétricas

		Valor	Erro Padrão Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada
Medida de concordância	Kappa	,078	,080	,880	,379
N de Casos Válidos		13			

a. Não considerando a hipótese nula.
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

Tabela 8 – Tabulação cruzada da esteatose hepática pela elastografia por ressonância magnética e biópsia hepática.

	BX EST			Total
	1	2	3	
ELASTORM ESTEATOSE 1	5	6	3	14
Total	5	6	3	14

Medidas Simétricas

	Valor	Erro Assintótico ^b	Padrão T Aproximado ^c	Significância Aproximada
Medida de concordância <u>Kappa</u>	,000 ^a	,000	,000	1,000
N de Casos Válidos	14			

a. Nenhuma estatística foi calculada porque ELASTORM ESTEATOSE é um constante.
b. Não considerando a hipótese nula.
c. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

5.5 ESTRATIFICAÇÃO DE FIBROSE, ESTEATOSE E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA PELAS COMORBIDADES

Os pacientes diabéticos apresentaram estatisticamente maior grau de fibrose e atividade inflamatória do que os pacientes não diabéticos da amostra, sem apresentar diferença estatística em relação ao grau de esteatose (Tabelas 9, 10 e 11).

Tabela 9 – Comparação do grau de fibrose entre diabéticos e não diabéticos.

	DM	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
BX F	S	14	1,43	1,505	,402
	N	5	,40	,548	,245

Teste de amostras independentes

Teste de Levene para igualdade de variâncias

teste-t para Igualdade de Médias

		Z	Sig.	T	df.	Sig. (2 extremidades)	(2 Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
BX F	Variâncias iguais assumidas	5,469	,032	1,471	17	,160	1,029	,699	-,447	2,504
	Variâncias iguais não assumidas			2,185	16,883	,043	1,029	,471	,035	2,022

Tabela 10 – Comparação do grau de atividade inflamatória entre diabéticos e não diabéticos.

	DM	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
BX A	S	14	,71	,825	,221
	N	5	,20	,447	,200

Teste de amostras independentes

Teste de Levene para igualdade de variâncias teste.t para Igualdade de Médias

	Z	Sig.	T	df.	Sig. (2 extremidades)	(2 Diferença de média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	Inferior	Superior
BX A Variâncias iguais assumidas	4,863	,041	1,310	17	,208	,514	,393		-,314	1,343
BX A Variâncias iguais não assumidas			1,727	13,504	,107	,514	,298		-,127	1,155

Tabela 11 – Comparação do grau de esteatose entre diabéticos e não diabéticos.

	DM	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
BX EST	S	14	1,79	,802	,214
	N	5	1,40	,548	,245

Teste de amostras independentes

Teste de Levene para igualdade de variâncias teste.t para Igualdade de Médias

	Z	Sig.	T	df.	Sig. (2 extremidades)	(2 Diferença de média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	Inferior	Superior
BX EST Variâncias iguais assumidas	1,141	,300	,987	17	,337	,386	,391		-,438	1,210
BX EST Variâncias iguais não assumidas			1,185	10,562	,262	,386	,325		-,334	1,106

Quando realizada avaliação em relação à hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), não foi observada diferença estatística entre os valores dos pacientes com e sem cada uma das comorbidades no que diz respeito a grau de esteatose, fibrose e atividade inflamatória. Valor de p para a comparação entre hipertensos e não hipertensos foi de 0,282 para a avaliação de fibrose, 0,682 na atividade inflamatória e 0,100 na esteatose. Sobre a dislipidemia os valores de p foram de 0,757; 0,672 e 0,722 para as comparações de fibrose, atividade inflamatória e esteatose respectivamente. Já quando se comparou o grupo com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ com os de menor valor, o resultado de p para fibrose, atividade inflamatória e esteatose foram de 0,650; 0,072 e 0,751.

Foram comparados o sexo, idade, IMC e circunferência abdominal, além de prevalência de HAS e dislipidemia entre os grupos de pacientes diabéticos e não diabéticos. A prevalência de dislipidemia foi o único parâmetro que apresentou diferença estatística entre os diabéticos e não diabéticos, com maior número de dislipidêmicos entre os não diabéticos ($p = 0,017$)

6 DISCUSSÃO

O perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com DHGNA presentes no ambulatório de EHNA do HUB foi avaliado abrangendo variáveis como faixa etária, sexo, comorbidades e dados antropométricos.

Foi evidenciado um aumento da prevalência de DHGNA com o aumento idade, havendo um pico a partir dos 60 anos, fato que concorda com a literatura atual sobre o assunto em que é demonstrado aumento diretamente proporcional da prevalência da doença com a idade e maior prevalência entre os 40 e 65 anos. (15,24)

Em relação ao sexo, foi evidenciada predominância do sexo feminino no estudo, o que foi descrito nas primeiras impressões sobre DHGNA, mas que não tem se confirmado em estudos mais recentes (5,33,34), os quais demonstram uma prevalência duas vezes maior no sexo masculino. É sabido que a idade é um fator de predição independente para o desenvolvimento de DHGNA no sexo feminino, relacionando-se ao período da perimenopausa em que é evidenciada uma diminuição nas taxas de estrógeno. Esse hormônio é fator protetor no período da menacme. (15,35) No Brasil, tanto na rede pública quanto na rede privada, fatores culturais levam a menor procura por assistência em saúde por parte dos homens em relação às mulheres. (36,37) Estudos sobre mortalidade e sobremortalidade masculina em relação à maioria das enfermidades, quando comparada à feminina, desmistifica a hipótese de que essa menor busca a assistência em saúde se deva ao menor adoecimento da população masculina. (38) Assim, essa omissão masculina em procurar atendimento médico é uma justificativa para a divergência do dado encontrado com o relatado na literatura, principalmente internacional.

No âmbito dos fatores predisponentes relacionados à DHGNA, foram avaliados os que dizem respeito à condição primária que, por definição, é classicamente relacionada com síndrome metabólica e a resistência insulínica, o que leva diversos autores a adotarem a DHGNA como a manifestação hepática de tal síndrome. (1,39) Assim, HAS, DM, obesidade e dislipidemia, que compõem os critérios diagnósticos da síndrome metabólica, tiveram sua prevalência mensurada.

As diversas casuísticas acerca do tema evidenciam a clara relação da DHGNA com a obesidade, assim como com os demais componentes da síndrome metabólica. O IMC, adotado pela OMS para identificação do estado nutricional da população, estava aumentado em mais de 95% dos pacientes dessa amostra, sendo considerados obesos mais de 65% dos mesmos, valor acima dos 51,34% encontrado por Younossi em sua metanálise. (5) Outro parâmetro antropométrico avaliado no estudo que se relaciona

diretamente com a adiposidade visceral e está incluído nos critérios diagnósticos de síndrome metabólica é a CA, a qual mostra-se diretamente relacionada com DHGNA pelo estudo, uma vez que sua medida está aumentada em mais de 90% dos pacientes avaliados para essa variável. Essas duas variáveis corroboram com a literatura em demonstrar a relação estreita entre obesidade e DHGNA demonstrada em vários estudos, incluindo a meta-análise feita por Li em 2016. (9,40,41)

A avaliação do IMC e da CA como forma de documentar obesidade mostra a importância do próprio exame físico como preditor de um risco aumentado para o desenvolvimento da doença hepática em um paciente com os fatores de risco bem estabelecidos, além de poder prever em que estágio da doença o paciente se encontra em alguns casos, ao se avaliar os estigmas de uma hepatopatia grave ou terminal. (15,35,39)

Mais da metade dos pacientes da amostra apresentavam DM, fato que concorda com a própria fisiopatologia da doença (40,41,42) e é corroborado pelo estudo chinês de Leung em 2009. Entretanto, o valor de 61% de prevalência de DM neste estudo é superior ao encontrado na metanálise de Younossi, que relata prevalência de apenas 22% nos pacientes com NAFLD e 43% nos pacientes com EHNA. (5) Tal discordância se justifica pela característica do ambulatório onde foi realizado o estudo, que faz parte de um hospital terciário que teve grande parte dos seus pacientes encaminhado de outras especialidades médicas, em especial a endocrinologia.

A resistência insulínica é um dos marcos iniciais para doença, pois predispõe o aumento da lipogênese hepática e, desta forma, o acúmulo de gordura no fígado, formando a esteatose, condição inicial do espectro de DHGNA, e culminando posteriormente em uma cascata de alterações envolvendo aumento de estresse oxidativo, ativação de citocinas, ativação de vias de sinalização da apoptose e da fibrogênese, assim resultando na inflamação hepática e, cronicamente, na fibrose do órgão. (39,42)

Outra comorbidade que mostrou prevalência significativa entre os pacientes do estudo foi a HAS, presente em 61,1% dos pacientes, fato que é descrito por diversas casuísticas, incluindo a coorte de Framingham, como uma relação bidirecional em que a DHGNA se apresenta como um importante fator de risco para o desenvolvimento de HAS, enquanto a HAS se mostra um fator de predição independente para o desenvolvimento de DHGNA. (43) A metanálise publicada em 2016 aponta valores de prevalência de HAS igual a 39% nos pacientes com DGHNA e 67% nos pacientes com EHNA. (5)

A relação entre dislipidemia e DHGNA é amplamente demonstrada nos estudos acerca do tema, haja vista o próprio perfil de resistência insulínica resultar em alteração no equilíbrio lipídico e suas formas de distribuição corporal. (44) A prevalência de dislipidemia no presente trabalho mostrou divergência em relação à literatura, estando presente em menos da metade dos casos de DHGNA. Younossi relata em sua metanálise uma prevalência de DLP em torno de 70% em paciente com DHGNA. (5)

A prevalência de fibrose entre os pacientes com DHGNA submetidos à biópsia hepática deste estudo foi de 75% de estágios F0-F1, 5% de estágio F2, e 20% de estágios F3-F4, o que se aproxima, nos extremos, às características encontradas na meta-análise de Xiao (45), a qual evidenciou uma prevalência de 55,6% de estágios F0-F1 e 25,1% de estágios F3-F4, diferindo na prevalência do estágio F2 que foi de 19,3% no estudo citado. Tal discordância pode ser creditada ao tamanho da amostra deste estudo.

No presente estudo, foi observado maior acurácia dos testes APRI e FIB-4 em relação ao NFS. O APRI apresentou 100% de concordância com a biópsia e o FIB-4 apresentou 90,9%, excluindo-se os casos indiferenciados. Já o NFS apresentou apenas 23% de concordância com a biópsia, excluindo-se os casos indiferenciados. A superioridade do FIB-4 em relação ao NFS já foi evidenciada em diversos outros estudos (45,46,47), em concordância com a presente pesquisa. Entretanto, observa-se na literatura superioridade do NFS e do FIB-4 em relação ao APRI para a identificação de fibrose avançada (15,48,49,50), o que não foi verificado neste estudo. O fato de o NFS, o qual é um algoritmo validado para fibrose avançada, ter obtido resultados tão discrepantes dos encontrados na literatura pode residir no perfil do grupo selecionado para este estudo, o qual contou com mais paciente sem fibrose avançada do que pacientes com esse perfil.

Quanto à acurácia para a identificação de fibrose ausente, mínima ou moderada, o presente estudo evidenciou a superioridade do APRI em relação aos outros dois métodos, o que entra em concordância com estudo feito por Polyzos, na Grécia. (51) Também, em ambos os estudos, o teste com pior performance na identificação de fibrose ausente ou mínima foi o NFS.

Já foi demonstrado que NFS, APRI e FIB-4 tem um valor preditivo negativo maior que o valor preditivo positivo para o diagnóstico de fibrose hepática avançada. (50) Diante dos resultados deste estudo e de outros estudos da literatura, propõe-se o uso dos métodos clínico-laboratoriais, no estadiamento da fibrose em pacientes com DHGNA. No presente estudo o APRI ganha destaque em comparação aos outros escores, haja vista

este ser o algoritmo mais fidedigno à avaliação histopatológica e ser o de manejo mais prático, com menor ônus ao sistema de saúde.

Chow e colaboradores realizaram estudo com 97 paciente comparando o grau de fibrose aferido pelo ET com o encontrado na biópsia hepática em pacientes com DHGNA e concluíram que o ET é um teste de rastreio altamente sensível para excluir fibrose hepática avançada – F3 e F4. (52) Apesar do nosso estudo não ter tido uma medida de concordância (teste Kappa) significativa na comparação entre ET e biópsia hepática em uma análise geral, ao se avaliar os 8 pacientes com fibrose quantificada pelo ET como F <3, nenhum apresentou valor F4 e apenas um apresentou valor F3 à biópsia hepática, o que vai ao encontro do estudo de Chow. (52)

Quando se avaliam os dois casos de diagnóstico de fibrose terminal F4, a concordância entre o ET e a biópsia hepática foi completa. Isso corrobora o que foi encontrado por Hashemi e colaboradores em sua meta-análise que concluiu que quanto maior for o grau de fibrose do paciente, maior é o valor preditivo negativo do TE, chegando a 98,5% para os pacientes estratificados como F4. (53)

Meta-análise com pacientes com hepatopatia crônica de diversas etiologias e meta-análise com pacientes com DHGNA mostraram que a ERM tem uma alta acurácia para diagnóstico de fibrose hepática, independente de fatores individuais como o IMC. (19,54) Tal avaliação não se confirmou no presente estudo, com valor Kappa de 0,068 e uma significância aproximada de 0,481.

Analisando-se individualmente cada faixa de estratificação de fibrose observa-se que os paciente diagnosticados com fibrose ausente (F0) à ERM em sua grande maioria (10 pacientes) eram F0 ou 1 à biópsia hepática, mas 1 deles se apresentou-se F3 e outro F4. Esses valores mostram uma tendência a concordância para estágios iniciais, o que teve sua avaliação limitada pelo tamanho da nossa amostra, mas que talvez se aproximasse aos valores encontrados nos estudos citados caso a casuística fosse maior. Entretanto, Singh e colabores descrevem valores de acurácia maiores quanto maior o grau de fibrose, chegando a 91% para os pacientes F4 (19), o que não se confirmou no presente estudo, onde apenas 25% dos pacientes avaliados como F4 à ERM teve sua estratificação ratificada pela biópsia.

Outro achado importante do presente estudo foi o maior grau de inflamação e, conseqüentemente, de fibrose hepática nos pacientes DM. Hossain e colaboradores em 2009 já haviam observado em seu estudo com 432 pacientes com DHGNA que o diabetes aumenta em cerca de 25% a chance de progressão para fibrose moderada ou avançada.

(55) Tada e colaboradores em seu estudo de 2019 em que foi avaliada a progressão da fibrose hepática em 186 pacientes com DHGNA num período de 10 anos, também encontraram resultado similar, com um *Hazard ratio* de 1,879 para fibrose hepática avançada nos diabéticos. (42) Assim, podemos classificar o diabetes como um fator de risco independente para progressão de fibrose nos pacientes com DHGNA.

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como estudo de vida real, as principais limitações do estudo se relacionam com a realização de todas as análises propostas por todos os pacientes incluídos no estudo. Ademais, por ter sido realizado no âmbito do SUS, a realização da biópsia hepática e a elastografia transitória não foram realizadas todas por um único profissional. Isso também aconteceu com a avaliação dos resultados da elastografia por ressonância magnética.

Esses fatores contribuíram para a amostra de apenas 20 pacientes.

6.2 CONTRIBUIÇÕES DESTE ESTUDO À PRÁTICA CLÍNICA

Os resultados do presente estudo nos apontam exames não invasivos que podem ser utilizados como rastreio para a avaliação de fibrose hepática, o que aplicado à prática clínica pode poupar pacientes da realização da biópsia hepática, exame invasivo com riscos inerentes ao método. Além disso, nos chama a atenção para a necessidade de um acompanhamento mais atento aos pacientes diabéticos.

7 CONCLUSÃO

Entre os escores laboratoriais, o que mostrou maior concordância em relação à quantificação de fibrose hepática aferida pela biópsia foi o APRI.

A elastografia transitória mostrou-se um bom teste de rastreio para exclusão de fibrose hepática avançada e concordância de 100% para os pacientes estratificados como F4, porém esses se apresentavam em um pequeno número no estudo.

Já a avaliação pela ERM apresentou baixa concordância com a biópsia, principalmente nos graus mais avançados de fibrose.

A avaliação dos graus de esteatose, inflamação e fibrose dos pacientes de acordo com suas comorbidades de forma isolada mostrou diferença estatística apenas na comparação entre diabéticos e não diabéticos, apontando o diabetes como fator de risco isolado para maiores graus de inflamação e de fibrose hepática.

Assim, os resultados desse estudo sugerem que a APRI e o ET são boas opções para rastreio da fibrose hepática em pacientes com DHGNA, podendo assim diminuir utilização de estratégias invasivas na avaliação desses pacientes. Os pacientes com DHGNA e DM merecem atenção especial pelo maior grau de inflamação e potencial de fibrose que esses pacientes apresentam.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*, v. 313, n. 22, p. 2263-2273, 2015.
2. Ibrahim SH. et al. Non-alcoholic steatohepatitis pathogenesis: sublethal hepatocyte injury as a driver of liver inflammation. *Gut*. 2018.
3. Ahmed A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease review: diagnosis, treatment, and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **13**: 2062- 2070, 2015.
4. Paradis V. et al. Definition and natural history of metabolic steatosis: histology and cellular aspects. *Diabetes Metab*, **34**:638–642, 2008.
5. Younossi ZM. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*, 64:73-84, 2016.
6. Sherif ZA. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and perspectives on US minority populations. *Dig. Dis. Sci.* **61**, 1214–1225, 2016.
7. Cotrim HP. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol*, Jan-Mar;10(1):33, 2011.
8. Singal AG. et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, v. 109, n. 3, p. 325, 2014.
9. Leung CM. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: an expanding problem with low levels of awareness in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol*, 24, pp. 1786-1790, 2009.
10. Chitturi S. et al. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. In: *Seminars in liver disease*, p. 027-042, 2001.
11. Schuppan D. et al. Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches. *Journal of gastroenterology and hepatology*, v. 28, p. 68-76, 2013.
12. Sreekumar R. et al. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, v. 38, n. 1, p. 244-251, 2003.
13. De Sousa AWP. et al. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da esteatohepatite não alcoólica. *Revista Medicina & Pesquisa*, v. 1, n. 1, 2015.
14. Leong PK. et al. A Double-Edged Sword in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev*, 1–13, 2016.

15. Chalasani N. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, v. 67, n. 1, p. 328-357, 2018.
16. Hernaez R. et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*, v. 54, n. 3, p. 1082-1090, 2011
17. Manica J. et al. Ultrassom na esteatose hepática. *Experts in Ultrasound: Reviews and Perspectives*. 2. 133-139. 10.4281/eurp, 2010.
18. Leão Vieira S. et al. Princípios físicos da elastografia por ressonância magnética. *Caderno Brasileiro de Ensino de Física*, v. 36, n. 2, 2014.
19. Singh S. et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis. *European radiology*, v. 26, n. 5, p. 1431-1440, 2016.
20. Kwok R. et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 39, n. 3, p. 254-269, 2014
21. Wong VWS. et al. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH—current progress and future promise. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, p. 1, 2018.
22. Calzadilla B. et al. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*, v. 17, n. 5, p. 774, 2016.
23. Lindenmeyer CC. et al. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—An Evolving View. *Clinics in liver disease*, v. 22, n. 1, p. 11-21, 2018.
24. Bedogni G. et al. Epidemiology of fatty liver: An update. *World J Gastroenterol*, 20(27): 9050-9054, 2014.
25. Li Y. et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical reports*, v. 1, n. 1, p. 57-64, 2013.
26. World Health Organization. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. Geneva: WHO; 1995.
27. World Health Organization *Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert*. 2008 .
28. Whelton PK. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol*. Nov 7, 2017.

29. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 21 (suppl 1); 55–19, 1998.
30. Jellinger PS. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease—executive summary. *Endocr Pract*, 23: 479–97, 2017.
31. Bedossa P. et al. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, 24:289–293, 1996.
32. Kleiner DE. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, **41**: 1313- 1321, 2005.
33. Farrell GC. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 43, S99–S112, 2006.
34. J Wang et al. Risk of incident non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1-6, 2018.
35. Ong JP. et al. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clinics in liver disease*, v. 11, n. 1, p. 1-16, 2007.
36. Levorato CD. et al. Factors associated with the demand for health services from a gender-relational perspective. *Cien Saúde Colet*, 19(4):1263-1274, 2014.
37. Pinto LF. et al. Private health plans: populational coverage in Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 9(1):85-98, 2004
38. Alves RF. et al. Gênero e Saúde: o cuidar do homem em debate. *Psicologia: Teoria e Prática*, 13(3):152-166, 2011.
39. Martins MA. et al. (Ed.). *Clínica médica, Vol.4 – Doenças do Aparelho Digestivo, Nutrição e Doenças Nutricionais*. Barueri: Manole, 2016.
40. Fan JG. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Gastroenterol Hepatol*, 28(Suppl 1):11-17, 2013.
41. Li L. et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes. Rev.* 17: 510– 519, 2016.
42. Tada T. et al. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for progression of liver fibrosis in middle-aged patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019.

43. Oikonomou D. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated?. *European journal of gastroenterology & hepatology*, v. 30, n. 9, p. 979-985, 2018.
44. Amor AJ. et al. Dyslipidemia in nonalcoholic fatty liver disease. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, v. 26, n. 2, p. 103-108, 2019
45. Xiao G. et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*, v. 66, n. 5, p. 1486-1501, 2017.
46. Sumida Y. et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC gastroenterology*, v. 12, n. 1, p. 2, 2012.
47. Stal P. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease-diagnostic challenge with prognostic significance. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, v. 21, n. 39, p. 11077, 2015.
48. Castera L. et al. Non-invasive assessment of liver disease in patients with NAFLD. *Gastroenterology*, 2019.
49. Adams LA. et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*, v. 26, n. 10, p. 1536-1543, 2011.
50. Cheah MCC. et al. Current modalities of fibrosis assessment in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of clinical and translational hepatology*, v. 5, n. 3, p. 261, 2017.
51. Polyzos SA. et al. Noninvasive liver fibrosis tests in patients with nonalcoholic fatty liver disease: An external validation cohort. *Hormone and Metabolic Research*, v. 51, n. 02, p. 134-140, 2019.
52. Chow JC. et al. Repeating measurements by transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease patients with high liver stiffness. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018.
53. Hashemi SA, et al. Fibroscan in mon-akoholic fatty liver disease. *Caspian J Intern Med*, 7(4): 242-252, 2016.
54. Singh S. et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13(3):440, e6, 2015.
55. Hossain N. et al. Independent predictors of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1223-1229.

ANEXO

Anexo 1 – Parecer consubstanciado do CEP

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Comparação dos métodos diagnósticos não invasivos, na avaliação de fibrose hepática de pacientes portadores de esteatohepatite não-alcoólica

Pesquisador: CINTIA MENDES CLEMENTE

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 43699014.3.0000.5558

Instituição Proponente: Hospital Universitário de Brasília - HUB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.036.472

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda ao projeto anteriormente aprovado para acrescentar pesquisador.

A pesquisadora refere que teve dificuldade para realizar pela indisponibilidade do equipamento de imagem por 8 meses, causando a desistência da aluna de mestrado. Acrescentando ao projeto outro pesquisador que deverá desenvolver o projeto como dissertação de mestrado.

Doença Hepática Gordurosa não-Alcoólica (DHGNA) é a doença hepática mais comum da atualidade, podendo evoluir para a cirrose hepática. Na maioria das vezes está associada à presença de sobrepeso ou obesidade, juntamente com outras manifestações da Síndrome Metabólica. Representa um espectro amplo, que pode ir desde uma simples esteatose hepática à esteato-hepatite, seguindo para fibrose hepática, cirrose e até Carcinoma Hepatocelular. Ainda não estão esclarecidos os fatores que determinam uma evolução desfavorável. A proposta deste projeto é comparar os métodos diagnósticos não invasivos de fibrose hepática, que são a elastografia (Fibroscan) e ressonância magnética de abdômen, com método invasivo (biópsia hepática) para avaliar a confiabilidades desses na avaliação evolutiva da DHGNA. Pelo esquema que consta no projeto, os pacientes que apresentarem risco de evolução para esteatohepatite não -alcoólica pelos exames laboratoriais e pelo Fibroscan serão submetidos à biópsia.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (51)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

Continuação do Parecer: 2.036.472

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prevalência da esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA) nos pacientes em seguimento no ambulatório de esteatose hepática no Hospital Universitário de Brasília, fatores de risco e estadiamento para doença hepática crônica, assim como fatores prognósticos importantes. Classificar os pacientes em Doença Hepática Gordurosa não-Alcoólica (DHGNA) ou esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA). Identificar a presença de fibrose nos pacientes com EHNA, e classificar a fibrose de acordo com a classificação de Metavir. Comparar os métodos diagnósticos não invasivos, escores clínicos, FibroScan e RM, com os achados histopatológicos pela biópsia hepática.

Objetivo Primário:

Comparar os métodos diagnósticos não invasivos (escores clínicos, FibroScan e Ressonância Magnética) com os achados histopatológicos por biópsia hepática.

Objetivo Secundário:

Avaliar a prevalência da esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA) nos pacientes em seguimento no ambulatório de esteatose hepática no Hospital Universitário de Brasília, fatores de risco e estadiamento para doença hepática crônica, assim como fatores prognósticos importantes. Classificar os pacientes em DHGNA ou EHNA. Identificar a presença de fibrose nos pacientes com EHNA, e classificar a fibrose de acordo com a classificação de Metavir.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco:

Riscos inerentes ao procedimento de biópsia hepática percutânea, como dor, sangramento. Porém sua ocorrência é rara, e as biópsias serão realizadas em ambiente Hospitalar com paciente devidamente internado para evitar prejuízo ao mesmo.

Benefícios:

Estadiamento da doença para intervenções de hábito de vida e medicamentosas mais agressivas nos casos de maior risco de evolução para doença crônica

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é importante e pode contribuir para o melhor acompanhamento de pacientes com Doença Hepática Gordurosa não-Alcoólica e prevenção de complicações hepáticas futuras.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Está adequado

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

Continuação do Parecer: 2.036.472

Recomendações:

pela aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

pela aprovação

Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda apreciada na 4ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2017. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_874632 E1.pdf	08/03/2017 22:40:06		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto word 3.docx	11/08/2015 22:37:36		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE modificado WORD.docx	11/08/2015 22:37:19		Aceito
Outros	Termo de concordancia Hygeia.pdf	15/05/2015 16:44:28		Aceito
Outros	T. de concordância.pdf	02/04/2015 15:38:27		Aceito
Outros	termo de ciencia.pdf	02/04/2015 15:35:50		Aceito
Folha de Rosto	Folha d rosto.pdf	02/04/2015 15:34:56		Aceito
Outros	Declaração de respons.pdf	31/03/2015 21:31:50		Aceito
Outros	Carta de encaminhamento .pdf	31/03/2015 21:27:31		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Leopoldo Luiz dos Santos Neto).pdf	28/01/2015 13:57:51		Aceito
Outros	Currículo Gustavo Henrique Soares Takano.pdf	28/01/2015 13:56:49		Aceito
Outros	Currículo - Marcos de Vasconcelos Carneiro.pdf	28/01/2015 13:56:00		Aceito
Outros	CURRÍCULO CINTIA.pdf	28/01/2015 13:54:19		Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.036.472

Outros	CADASTRO TRABALHO NASH.docx	26/10/2014 21:20:53		Aceito
--------	-----------------------------	------------------------	--	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASÍLIA, 27 de Abril de 2017

Assinado por:
Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

Página 04 de 04

APÊNDICES

1- TCLE



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Nome do paciente

O (a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto **Comparação dos métodos diagnósticos não invasivos, na avaliação da fibrose hepática de pacientes portadores de esteatohepatite não-alcoólica**. Este estudo destina-se a pacientes portadores de depósito de gordura no fígado (chamado de Doença Hepática Gordurosa não-Alcoólica ou Esteatose Hepática) em acompanhamento regular no Ambulatório de Esteatose Hepática do HUB e no consultório particular da Clínica Hygea.

O **objetivo** desta pesquisa é: avaliar a eficácia dos exames não invasivos em identificar a presença de complicações da doença como a fibrose (cicatriz) em pacientes com gordura no fígado, que aumentam o risco de evolução para cirrose no fígado e até mesmo câncer no fígado.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a)

A sua participação será através do **preenchimento de uma ficha de cadastro** pelos médicos assistentes (Dra Cíntia Mendes e Dra Valéria Dantas), com dados pessoais, nome, data de nascimento, queixas clínicas, doenças pregressas, hábitos de vida, dados do exame físico e medidas corporais (peso, altura, circunferência abdominal, etc). Estes dados serão coletados durante a sua consulta médica de rotina. Também serão realizados **exames laboratoriais de rotina e exames de imagem** (ecografia (ultrassom) de abdome, Medida da fibrose no fígado (Fibroscan) e/ou Ressonância Magnética de abdome). Os exames de imagem não são invasivos nem tem radioatividade.

Se os exames sugerirem presença de inflamação e/ou fibrose (cicatriz) no fígado, será solicitada a realização de **biópsia hepática percutânea** (punção do fígado com agulha através da pele) para análise do tecido hepático e melhor avaliação do estágio de sua doença. Esse procedimento será realizado no HUB

pela Dra Valéria, médica habilitada e experiente, com todos cuidados necessários de preparo e anestesia local; e/ou pela equipe de radiologia do HUB, sendo a biópsia neste caso guiada por ultrassom ou tomografia (guiado por imagem) .

Uma complicação pouco comum da biópsia é o sangramento, que pode ocorrer em até 1 – 4% dos pacientes. Outras complicações RARAS incluem punção por engano de outros órgãos próximos ao fígado como o pulmão, vesícula biliar e/ou intestinos, podendo gerar lesões nestes órgãos; por exemplo, pneumotórax (ar no espaço pleural comprimindo o pulmão) e peritonite (inflamação aguda da cavidade abdominal). Caso ocorra algum desses eventos adversos, o Sr.(a) ficará em observação no hospital e será liberado(a) assim que haja a resolução do problema e total segurança em relação ao motivo de sua internação.

Informamos que **o(a) Senhor(a) pode se recusar** a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento ou a participar de qualquer procedimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Instituição da faculdade de medicina da Universidade de Brasília, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos, após isso serão destruídos ou mantidos na instituição.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dr. Alvaro Modesto Neto ou Dra. Cintia Mendes, no Setor de Gastroenterologia do HUB, telefone: (61) 20285327 , nas quintas-feiras, período vespertino ou envie email para: alvarogrm@hotmail.com.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br.

Este documento possui duas páginas que deverão ser assinadas pelo sujeito da pesquisa ou responsável e pelo pesquisador responsável, e foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Ass. paciente e/ou responsável

Dra Cíntia Mendes Clemente

Brasília, ____ de _____ de _____

2- PLANILHA DE DADOS

idade	sexo	IMC	CA	DM	HAS	DLP	Esteatose US	NFS	APRI	FIB4	Esteatose ET	Fibrose ET	Esteatose ERM	Fibrose ERM	Esteatose BX	Fibrose BX	Infalamação BX	Espeço porta bx