



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LAÍSA SIMAKAWA JIMENEZ

**Análise De Acurácia De Escores Não-Invasivos Para
Detecção De Doença Hepática Gordurosa Não-
Alcoólica em Populações Estratificadas por Índice
de Massa Corporal: Elaboração de um Manual
Assistencial**

UNICAMP

2021

LAÍSA SIMAKAWA JIMENEZ

Dissertação de Mestrado

Mestrado Profissional em Ciência Aplicada à Qualificação Médica

**Análise De Acurácia De Escores Não-Invasivos Para
Detecção De Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
em Populações Estratificadas por Índice de Massa
Corporal: Elaboração de um Manual Assistencial**

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde.

ORIENTADOR: PROF. DR. EVERTON CAZZO

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. ELINTON ADAMI CHAIM

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA LAISA SIMAKAWA JIMENEZ E ORIENTADA PELO PROF. DR. EVERTON CAZZO

UNICAMP

2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

Jimenez, Laísa Simakawa, 1990-
J564a Análise de acurácia de escores não-invasivos para detecção de
doença hepática gordurosa não-alcoólica em populações estratificadas por
índice de massa corporal : elaboração de um manual assistencial / Laísa
Simakawa Jimenez. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Everton Cazzo.
Coorientador: Elinton Adami Chaim.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fígado gorduroso. 2. Obesidade. 3. Testes de função hepática. I.
Cazzo, Everton, 1979-. II. Chaim, Elinton Adami, 1957-. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: An analysis of accuracy of non-invasive scores for the
detection of non-alcoholic fatty liver disease in populations stratified by body mass
index: elaboration of an assistance manual

Palavras-chave em inglês:

Fatty liver

Obesity

Liver function test.

Área de concentração: Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos
de Tratamento em Saúde

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Everton Cazzo [Orientador]

Wilson Rodrigues de Freitas Junior

Henrique José Virgili da Silveira

Data de defesa: 31-05-2021

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-9377-609>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/7332566321734895>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

LAÍSA SIMAKAWA JIMENEZ

ORIENTADOR: PROF. DR. EVERTON CAZZO

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. ELINTON ADAMI CHAIM

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. EVERTON CAZZO

2. PROF. DR. WILSON RODRIGUES DE FREITAS JUNIOR

3. PROF. DR. HENRIQUE JOSÉ VIRGILI DA SILVEIRA

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data: 31 de maio de 2021.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço ao meu professor e orientador Dr. Everton Cazzo por todos os anos de incentivo neste e outros trabalhos científicos, por estimular a busca pelo conhecimento e pela eterna disponibilidade para orientar, ensinar e inspirar.

Ao professor Dr. Elinton Adami Chaim pelo aprendizado e pela oportunidade de desenvolver o trabalho junto ao Ambulatório de Vias Biliares e Ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

A todos os professores da disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Universidade Estadual de Campinas pelos ensinamentos.

Aos meus colegas de residência pela amizade e apoio em todos esses anos de muito trabalho, aprendizado e crescimento.

RESUMO

Análise de Acurácia de Escores Não-Invasivos para Detecção de Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica em Populações Estratificadas por Índice de Massa Corporal: Elaboração de um Manual Assistencial

Introdução: A prevalência da doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) aumentou para proporções epidêmicas nas últimas décadas, tornando-se fonte de preocupação de saúde pública. A esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), parte de um espectro de apresentações da DHGNA, pode levar à fibrose avançada, cirrose e hepatocarcinoma. A biópsia hepática é o padrão ouro para diagnóstico da DHGNA, porém a sua elevada prevalência e os riscos e custos do procedimento tornam impraticável a realização de biópsias em todos os pacientes. Há uma necessidade de métodos não invasivos para avaliações em larga escala de populações de risco.

Objetivo: Avaliar a acurácia de escores não-invasivos para a detecção de DHGNA e EHNA em populações com e sem obesidade submetida à cirurgia bariátrica e/ou colecistectomia para elaborar um manual de assistência que contemple a utilização de escores não-invasivos para uso em larga escala, em variados níveis de atenção à saúde.

Métodos: Estudo transversal descritivo baseado na correlação entre os escores clínicos não-invasivos descritos na literatura e o resultado do exame histopatológico de biópsias hepáticas colhidas durante cirurgias bariátricas (padrão-ouro). Os participantes foram divididos em grupos de acordo com seu estado nutricional avaliado através do índice de massa corporal (IMC). Foram analisados os marcadores não-invasivos: escore de fibrose da DHGNA (NFS), C-NASH, índice de esteatose hepática (HSI) e razão de aspartato transaminase e plaquetas (APRI), sendo todos baseados em dados antropométricos e exames laboratoriais simples. Foram realizadas análises de acurácia diagnóstica global e estratificada por grupos de estado nutricional.

Resultados: Foram analisados 221 indivíduos submetidos à colecistectomia e/ou cirurgia bariátrica. O escore NFS apresentou alto VPN e acurácia global, porém baixo VPP, o escore APRI apresentou alto VPP, VPN e acurácia global, o escore HSI apresentou moderada acurácia em obesos e acurácia limitada em indivíduos

eutróficos, por sua vez, o escore C-NASH apresentou alto VPP e especificada, com alta acurácia em indivíduos eutróficos e acurácia limitada em indivíduos obesos.

Conclusão: Os escores não-invasivos analisados apresentaram acurácias heterogêneas para avaliação da DHGNA nos diferentes grupos de IMC. Foi elaborado um manual institucional de assistência contendo uma análise crítica dos escores e orientando a respeito de sua interpretação nos diferentes grupos estratificados por IMC.

Palavras chaves: Fígado gorduroso; Obesidade; Testes de função hepática.

ABSTRACT

An Analysis of Accuracy of Non-invasive Scores for the Detection of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Populations Stratified by Body Mass Index: Elaboration of a Healthcare Manual

Introduction: The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has increased to epidemic proportions in recent decades, becoming a source of public health concern. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH), part of a spectrum of NAFLD presentations, can lead to advanced fibrosis, cirrhosis, and hepatocarcinoma. Liver biopsy is the gold standard for NAFLD diagnosis, but the risks and costs of the procedure make biopsies impractical for most patients. There is a need for non-invasive methods for large-scale assessments of populations exposed to varying risks.

Objective: To evaluate the accuracy of noninvasive scores for the detection of NAFLD and NASH in populations with and without obesity undergoing bariatric surgery and/or gallbladder removal to file a clinical score for large-scale use in variable degrees of healthcare for early detection of the disease in populations exposed to varying degrees of risk.

Materials and Methods: This is a descriptive population-based cross-sectional study based on the correlation between the clinical scores described in the literature and the outcome of the histopathological examination of liver biopsies collected during bariatric surgeries (gold standard). Participants were divided into groups according to their nutritional status assessed by body mass index (BMI). Non-invasive markers analyzed were NAFLD fibrosis score (NFS), C-NASH, hepatic steatosis index (HSI), and aspartate-transaminase to platelet ratio (APRI); all are based on anthropometric data and simple laboratory examinations. Diagnostic accuracy of each marker was assessed in the overall group and also according to nutritional status.

Results: A total of 221 individuals who underwent cholecystectomy and / or bariatric surgery were analyzed. The NFS score showed high VPN and global accuracy, but low PPV, APRI score showed high PPV, VPN and global accuracy, HSI score showed moderate accuracy in obese and limited accuracy in eutrophic individuals, in turn, C-NASH score showed high PPV and specified, with high accuracy in eutrophic individuals and limited accuracy in obese individuals.

Conclusion: The non-invasive scores analyzed showed heterogeneous accuracy for the assessment of NAFLD in different groups of BMI. An institutional assistance manual was prepared containing a critical analysis of the scores and providing guidance regarding their interpretation in the different groups stratified by BMI.

Keywords: Fatty liver; Obesity; Liver function test.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figuras

Figura 1 – Diagrama de fluxo da população de estudo

Tabelas

Tabela 1 – Aspectos favoráveis e limitações dos principais métodos diagnósticos de imagem para DHGNA

Tabela 2 – Pontuação para cálculo do escore C-NASH

Tabela 3 – Classificação de subgrupos de acordo com estado nutricional

Tabela 4 – Caracterização geral da população de estudo

Tabela 5 – Comparação das características da população de estudo entre os grupos estratificados por IMC

Tabela 6 – Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do NFS (avaliação do melhor cenário segundo o protocolo STARD 2015)

Tabela 7 – Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do NFS (avaliação do pior cenário segundo o protocolo STARD 2015)

Tabela 8 – Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do NFS (avaliação de acordo a Estatística tradicional)

Tabela 9 – Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do HSI (avaliação do melhor cenário segundo o protocolo STARD 2015)

Tabela 10 – Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do HSI (avaliação do pior cenário segundo o protocolo STARD 2015)

Tabela 11 – Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do HSI conforme a Estatística tradicional

Tabela 12 – Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do APRI

Tabela 13 – Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do C-NASH

Tabela 14 – Principais aspectos positivos e limitações dos escores analisados no presente estudo

LISTA DE ABREVIATURAS

APRI	<i>AST to Platelet Ratio Index</i>
ALB	Albumina
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CHC	Carcinoma Hepatocelular
C-NASH	Escore Clínico para NASH
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
EHNA	Esteato-Hepatite Não Alcoólica
FALC	Fosfatase Alcalina
GGT	Gama Glutamiltransferase
GJ	glicemia de jejum
HSI	<i>Hepatic Steatosis Index</i>
IMC	Índice De Massa Corporal
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	Non-Alcoholic Steatohepatitis
NFS	<i>NAFLD Fibrosis Score</i>
OMS	Organização Mundial De Saúde
PLQ	Contagem De Plaquetas
TRIG	Triglicérides
TGO	Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico-Pirúvica
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo

SUMÁRIO

Introdução		14
Objetivos		26
Métodos		27
Resultados		32
Discussão		48
Conclusão		55
Referências		56
Apêndice I		63
Apêndice II		78
Anexo I		83
Anexo II		88
Anexo III		90
Anexo IV		95

1. INTRODUÇÃO

1.1. Definição

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a hepatopatia de maior prevalência no mundo e seu aumento nas últimas décadas está íntima e paralelamente relacionado ao aumento global da obesidade [1-5]. A DHGNA é definida como acúmulo excessivo de gordura no fígado na ausência de consumo excessivo de álcool ou qualquer causa outra natureza [2]. A primeira descrição acurada acerca do acúmulo patológico de gordura no fígado foi inicialmente realizada em 1907 por Percival Hartley e prontamente associado ao consumo excessivo de álcool etílico. Apenas em 1980, os estudos seminais de Jurgen Ludwig e colaboradores descreveram a ocorrência de esteatose hepática entre indivíduos que não apresentavam consumo significativo de álcool [3,4].

A Sociedade Brasileira de Hepatologia define a DHGNA como uma infiltração gordurosa do fígado superior a 5% em peso do órgão [5]. A DHGNA inclui um espectro de alterações no tecido hepático que vai desde a simples deposição de gordura até o hepatocarcinoma [5-6]. Para seu diagnóstico, é necessário excluir outras causas de lesão hepática, como doenças auto-imunes, infecções (em especial as hepatites virais) e o consumo excessivo de álcool (acima de 140 gramas por semana no sexo masculino e 70 gramas por semana no sexo feminino) [5-7]. A DHGNA está diretamente relacionada à síndrome metabólica, inclusive havendo alguns autores que defendem que a DHGNA seja considerado o fenótipo hepático desta síndrome, cujas características preponderantes são obesidade central (abdominal ou visceral), resistência periférica à insulina, diabetes ou intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e hipertensão [6,8]. Os fatores de risco mais frequentemente associados à DHGNA são obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia. No entanto, a DHGNA também pode estar ligada ao uso de algumas medicações, esteróides anabolizantes, toxinas ambientais e outras doenças como apnéia do sono, hipotireoidismo e síndrome dos ovários policísticos [5].

1.2. Espectro da DHGNA

A DHGNA apresenta os seguintes estágios de doença:

- Esteatose hepática simples – estágio inicial quando há apenas deposição de gordura, sem sinais de inflamação ou fibrose.
- Esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA) – presença de esteatose em mais de 5% do tecido hepático associada a outros achados patológicos nos hepatócitos relacionados à inflamação crônica, como degeneração em balão (balonização hepatocelular) e infiltrado inflamatório com polimorfonucleares.
- Fibrose hepática – presença alterações regenerativas cicatriciais que vão desde pequenos focos fibrosos até a formação de septos ou “pontes” fibrosas (*“bridging fibrosis”*).
- Cirrose – há fibrose intensa e difusa, com desestruturação da citoarquitetura hepática e desenvolvimento de nódulos nos hepatócitos.
- Hepatocarcinoma – neoplasia maligna decorrente do crescimento desordenado das células hepáticas, associada a mutações genéticas [8].

A esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) faz parte de um espectro amplo de apresentações da DHGNA. A EHNA representa a fase inflamatória da doença, que pode levar à fibrose avançada, cirrose e hepatocarcinoma. Quando aplicados critérios diagnósticos apropriados, a EHNA constitui uma importante causa de cirrose inicialmente considerada criptogênica; há evidências de que até 2/3 dos casos classificados como cirrose criptogênica são na verdade relacionados à EHNA [2,3,9,10]. Seu espectro de apresentação pode variar desde formas leves, caracterizadas por esteatose hepática simples, até outras mais graves, como esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA), fibrose e cirrose hepática. Há, inclusive, possibilidade de degeneração e carcinogênese hepática, levando a uma forma específica de carcinoma hepatocelular (CHC). A relação causal entre esteatose e esteato-hepatite, fibrogênese e cronicidade permanece ainda pouco compreendida [11-14].

1.4. Epidemiologia

A prevalência mundial da DHGNA encontra-se próxima de 25% [8]. Observa-se uma grande variação geográfica na prevalência da DHGNA, sendo esta maior no Oriente Médio e América do Sul (superior a 30%) e menor na África (13%) [7,8,15]. No Brasil, estudos de Parise e Cotrim, com base em diagnóstico ultrassonográfico, observaram uma prevalência de aproximadamente 20% de esteatose hepática na população geral [6]. Em 2016, Reis-Junior, em um estudo com pacientes vítimas de morte violenta submetidos à necropsia no estado de São Paulo, demonstrou em uma população de 224 pacientes uma prevalência de 48,2% de esteatose hepática e 2,4% de esteato-hepatite [16].

Há evidências de que, na década de 2010, 20% a 30% da população dos EUA apresentava o diagnóstico de DHGNA. A prevalência parece estar aumentando, com 3,6 milhões de novos casos diagnosticados anualmente [11,17]. Tanto a DHGNA quanto a EHNA são mais prevalentes no sexo masculino e em hispânicos, e menos frequentes entre as populações afrodescendentes nos EUA. Acredita-se que, até 2030, a DHGNA se transforme na principal indicação para transplante de fígado [7,8, 11,15-17].

Aproximadamente 80% dos pacientes com EHNA apresentam sobrepeso ou obesidade; 72% deles apresentam dislipidemia e 44% diabetes tipo 2 [7].

1.4. Fisiopatologia

O fígado é um órgão que, dentre várias funções, é o sítio de produção e armazenamento de glicogênio, da gliconeogênese e da degradação de insulina. Desta forma, o fígado participa tanto dos mecanismos fisiopatológicos do diabetes tipo 2 como sofre as consequências das alterações encontradas no metabolismo glicêmico nesta condição [18].

A resistência à insulina, a hiperinsulinemia e níveis excessivos de ácidos graxos não-esterificados no interior dos hepatócitos são os principais defeitos metabólicos encontrados na DHGNA. O excesso de ácidos graxos não-esterificados dentro dos hepatócitos causa a esteatose macrovesicular, que é predominantemente centrolobular [17,18].

1.4.1. Mecanismos de lesão hepatocítica:

- a) Resistência à insulina/hiperinsulinemia – a insulina é um hormônio produzido pelas células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas, que naturalmente promove lipogênese no tecido adiposo. A partir do momento em que existe uma resistência à sua ação, ocorre uma redução da lipogênese e consequentemente aumento da lipólise com acúmulo de ácidos graxos no plasma sanguíneo, em especial no tecido gorduroso visceral (mesentério, mesocólon e omento), cuja captação é realizada pelo fígado tanto na forma de ácidos graxos livres quanto na forma de triglicerídeos [17,18].
- b) Aumento da liberação de ácidos graxos livres pelo tecido muscular que também são redirecionados ao fígado – o excesso de ácidos graxos livres no tecido hepático causa uma maior oxidação do mesmo em nível de mitocôndrias, peroxissomos e microsossomos nos hepatócitos, consequentemente aumentando o produto de sua oxidação (radicais livres) e por fim, causando dano direto ao próprio hepatócito [11,19,20].
- c) Ativação de enzimas – o excesso de ácidos graxos livres favorece a ativação do fator nuclear *kappa beta* (NFK- β), que por sua vez aumenta a produção de citocinas inflamatórias – interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa. Estas citocinas atuam causando disfunção mitocondrial e peroxidação lipídica, que aumenta ainda mais a produção de radicais livres e acentuam o dano celular.
- d) Aumento do consumo de frutose e glicose – esse aumento de consumo causa um supercrescimento bacteriano, que reduz a permeabilidade intestinal e favorece a transmigração bacteriana, potencializando o dano celular [11,18].
- e) Redução de adiponectina – a adiponectina é uma adipocina (hormônio produzido pelo tecido gorduroso), cuja ação é anti-inflamatória e associada à melhora do perfil metabólico. Porém, pacientes com resistência à insulina usualmente têm uma redução de adiponectina, que por sua vez está relacionada à ocorrência de esteato-hepatite. Existe uma relação consistente e significativa dos polimorfismos genéticos PNPLA3 com a gravidade da esteatose e suas formas graves, porém esses mecanismos ainda não são totalmente compreendidos [11,17-20].

1.5. Quadro Clínico

A DHGNA é assintomática na maioria dos casos. Quando sintomática, apresenta-se através de sintomas vagos e inespecíficos, como dor no quadrante superior direito do abdome e/ou fadiga. Podem ocorrer sinais e sintomas mais evidentes apenas em casos nos quais haja evolução para formas graves de doença hepática, que cursem com aumento da pressão portal ou insuficiência funcional. O exame físico nessas situações pode apresentar eritema palmar, hepatomegalia e angiomas aracniformes. Se houver doença avançada, pode apresentar os estigmas clássicos de insuficiência hepatocítica (distúrbios de coagulação, ascite, encefalopatia, hipoalbuminemia etc.) [6].

1.6. Exames Complementares

Associados a uma história clínica compatível, alguns exames podem ser solicitados na avaliação da DHGNA:

1.6.1. Exames laboratoriais:

1.6.1.1. Transaminases hepáticas: Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO) ou aspartato aminotransferase (AST) e Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP) ou alanina aminotransferase (ALT): por convenção, são considerados suspeitos valores uma vez e meia maior que o limite superior da normalidade. Considerando esses valores de corte, as transaminases apresentam sensibilidade de 72% e especificidade de 51%. Entretanto, os níveis isolados de transaminases não se correlacionam com o diagnóstico de esteato-hepatite, grau de fibrose ou de inflamação [7,8].

1.6.1.2. Albumina, contagem de plaquetas e coagulograma: podem ser solicitados para avaliar a gravidade da doença. Juntamente com dados clínicos do paciente, são úteis para avaliar o grau de insuficiência hepatocítica, porém com baixa precisão, principalmente para casos pouco avançados [7,8].

1.6.2. Exames de Imagem

1.6.2.1. Ultrassonografia de Abdome: é o método de imagem mais difundido na prática clínica, de fácil acesso e baixo custo para situações nas quais há suspeita de

esteatose. Apresenta como principais limitações o fato de ser dependente do operador e ter menor acurácia em indivíduos com obesidade, além de não permitir uma estratificação mais efetiva da DHGNA. A ultrassonografia é comumente realizada em pacientes com sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica com ou sem diabetes para avaliação de inicial de DHGNA. Desta forma, sua principal aplicação é como exame de triagem [21].

1.6.2.2. Tomografia computadorizada de abdome: também pode ser realizada para diagnóstico esteatose, mas tem maior custo que a ultrassonografia e utiliza radiação ionizante, além de necessitar de contraste iodado, apresentando, dessa forma, riscos mais significativos [7, 21].

1.6.2.3. Ressonância nuclear magnética: é um método de imagem mais sensível que a ultrassonografia e a tomografia para avaliar a esteatose hepática, mas apresenta alto custo e é menos disponível do que ambos. Além disso, pode requerer sedação em indivíduos portadores de claustrofobia e é contraindicado em usuários de dispositivos que possam apresentar interferências pelo campo magnético durante sua realização, como marcapassos [8, 22].

1.6.2.4. Elastografia hepática por ultrassonografia ou ressonância magnética: método que avalia a rigidez (ou elasticidade) do tecido pela propagação das ondas emitidas. Quanto mais fibrótico o tecido, mais rígido ele é, e mais rapidamente as ondas do ultrassom se propagam. Possui elevados valores de sensibilidade e especificidade para detectar fibrose. Também é um método pouco disponível na prática clínica e incrementa alto custo ao diagnóstico. A avaliação de pacientes obesos também é comprometida neste método [23].

A Tabela 1 detalha as principais vantagens e desvantagens de cada método de imagem citado.

Tabela 1. Aspectos favoráveis e limitações dos principais métodos diagnósticos de imagem para DHGNA

Modalidade	Vantagens	Limitações
Ultrassonografia	• Altamente disponível • Baixo custo	• Baixas sensibilidade e especificidade na esteatose leve. • Dependente de operador • Exame qualitativo • Limitação em obesos
Tomografia Computadorizada	• Boa sensibilidade e especificidade, principalmente em esteatose moderada a intensa	• Maior custo • Radiação ionizante e contraste endovenoso
Ressonância Nuclear Magnética	• Melhores sensibilidade e especificidade para esteatose, inclusive em grau leve • Pode ser superior a biópsia para estimar a quantidade total de gordura hepática • Serve para o seguimento longitudinal dos pacientes em tratamento	• Custo muito elevado • Requer sedação em indivíduos com claustrofobia • Contraindicação em usuários de dispositivos suscetíveis a mau funcionamento durante o exame • Disponibilidade limitada como ferramenta de rastreamento
Elastografia	• Elevados valores de sensibilidade e especificidade para fibrose	• Alto custo • Disponibilidade limitada para a prática clínica • Menor acurácia em pacientes obesos quando feita por ultrassonografia

1.6.3. Biópsia Hepática

A biópsia hepática é um teste diagnóstico que envolve a extração de uma pequena quantidade de tecido do fígado, geralmente feita com anestesia local ou em conjunto com um procedimento cirúrgico abdominal, para permitir o exame microscópico do fígado. A biópsia hepática é geralmente realizada em uma das duas situações: para a avaliação de doença hepática difusa ou para diagnosticar uma anormalidade específica observada em imagem transversal usando uma biópsia direcionada [24].

As principais indicações para uma biópsia hepática são ajudar a esclarecer o diagnóstico, determinar a gravidade de lesão hepática ou tumor, ajudar a prever o prognóstico em uma pessoa com um diagnóstico conhecido, colaborar em decisões relacionadas ao tratamento, monitorar a progressão da doença ou resposta ao tratamento, obter tecido hepático para avaliação não histológica (microbiologia, bioquímica, outros) e fornecer material para pesquisa [24].

Uma biópsia hepática feita para fins clínicos é justificável apenas quando: as informações obtidas são relevantes para o manejo do paciente; o paciente está totalmente informado sobre as indicações, riscos, benefícios, alternativas e planos de acompanhamento e deu consentimento informado; o procedimento é feito da forma mais segura possível; o operador é competente para executar a técnica; a(s) amostra(s) são de qualidade e tamanho adequados; e a biópsia é examinada por um patologista suficientemente competente para interpretar a histologia [24].

A avaliação histopatológica através da biópsia é o exame padrão-ouro para avaliação da DHGNA. O diagnóstico de esteatose hepática consiste na presença de depósitos gordurosos no citoplasma de mais de 5% dos hepatócitos. É o único método capaz de diferenciar as fases da doença e diagnosticar a esteato-hepatite [9].

É um exame invasivo de elevado custo quando realizado de forma exclusiva. Devido a esses fatores, não é rotineira sua solicitação na avaliação de DHGNA, ficando restrita a situações em que existe dúvida diagnóstica em pacientes que, na avaliação clínica, possuem uma alta chance de apresentar fibrose/cirrose no parênquima hepático (estigmas de insuficiência hepática, esplenomegalia, citopenias ou ferritinemia superior a uma vez e meia o limite superior da normalidade). Por outro lado, as biópsias hepáticas realizadas durante procedimentos cirúrgicos abdominais apresentam risco extremamente baixo, sendo consideradas, inclusive, importantes

ferramentas durante a realização de cirurgias bariátricas, devido à elevada frequência de DHGNA nesta população [17,22,25,26].

Apesar de ser a melhor forma de avaliação da DHGNA, a biópsia hepática não é isenta de falhas. Devido à heterogeneidade da deposição gordurosa no fígado, a variabilidade ou erro amostral pode ocorrer em até 30% dos casos, não havendo concordância entre diferentes sítios submetidos à biópsia nos mesmos indivíduos, gerando dificuldades no manejo desta doença, especialmente o risco de subestimação de sua real gravidade [26,27].

1.6.4. Marcadores ou escores não-invasivos

Métodos não-invasivos podem auxiliar a identificar pacientes com maior risco de apresentar as formas evolutivas da doença. Nesse contexto, a detecção precoce por meio de ferramentas não-invasivas tornou-se um tema relevante. Há uma grande tendência atual ao desenvolvimento de escores clínicos para avaliações em larga escala de populações de risco [7,8].

Esses escores são calculados através dos resultados de exames laboratoriais e/ou da mensuração de variáveis antropométricas e clínicas. Eles têm sido propostos nas últimas décadas como forma de triagem para detecção ou exclusão da DHGNA (7,8). Podem ser utilizados para prever a ocorrência de diferentes variantes do espectro da DHGNA, havendo escores designados especificamente para detecção de esteatose, esteato-hepatite e fibrose. No caso dos escores desenvolvidos para detecção de fibrose, os mesmos foram criados para detecção exclusiva de casos de fibrose avançada (grau 3 ou maior de acordo com a classificação de Kleiner-Brunt) [29].

1.6.4.1. AST to Platelet Ratio Index (APRI): Wai et al. elaboraram em 2003 um modelo para prever fibrose avançada e cirrose em pacientes com hepatite C crônica, usando apenas duas variáveis: aspartato aminotransferase (AST) e contagem de plaquetas

(PLQ), denominado índice da razão entre AST e contagem de plaquetas (APRI) [30]. O índice é calculado conforme a fórmula abaixo:

$$\text{APRI} = [\text{AST (valor em iU/L)} / \text{AST (valor limite superior de normalidade em iU/L)} / \text{Plaquetas (10}^9\text{/L)}] \times 100$$

Um valor de APRI menor ou igual a 0,5 indica ausência de fibrose avançada (grau 3) e um valor acima de 1,5, por sua vez, presença de fibrose avançada. Valores acima de 1,0 apresentam sensibilidade de 76% e especificidade de 72% para prever cirrose. Além disso, valores acima de 0,7 apresentam sensibilidade de 77% e especificidade de 72% para prever fibrose hepática avançada em pacientes com hepatite C [31]. O modelo APRI foi posteriormente validado para uso em DHGNA e EHNA em 2011 com um valor de 0,98 para detecção de fibrose avançada [32].

1.6.4.2. NAFLD Fibrosis Score (NFS): em 2007, Angulo et al. desenvolveram um escore clínico para predição de fibrose hepática avançada denominado *NAFLD fibrosis score* (NFS), calculado através de seis variáveis: idade, índice de massa corporal (IMC), albumina (ALB), glicemia, contagem de plaquetas (PLQ), razão entre aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) [33].

O cálculo é feito de acordo com a fórmula abaixo:

$$\text{NAFLD fibrosis score} = -1,675 + 0,037 \times \text{idade (anos)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} \\ \times \text{Pré-DM/DM (Sim =1 OU Não = 0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{Plaquetas} \\ (\times 10^9\text{/l)} - 0,66 \times \text{Albumina (g/dl)}$$

Um escore maior que 0,676 indica presença de fibrose significativa, enquanto um escore menor que -1,455 indica ausência de fibrose significativa (33).

1.6.4.3. Hepatic Steatosis Index (HSI): posteriormente em 2010, foi apresentado o escore clínico Índice de Esteatose Hepática (HSI), desenvolvido para predizer a ocorrência de esteatose hepática e calculado através de cinco variáveis: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), índice de massa corporal (IMC), presença ou não de diabetes mellitus e sexo (34).

$$\text{HSI} = 8 \times \text{ALT} / \text{AST} + \text{IMC} (+ 2 \text{ se diabetes tipo 2, } + 2 \text{ se mulher})$$

Um valor de HSI abaixo de 30 exclui a presença de esteatose com a sensibilidade de 93,1% e um valor acima de 36 pode detectar esteatose com a especificidade de 92,4%. No estudo de validação de Lee et al., o valor preditivo negativo (VPN) foi de 84,3%, enquanto o valor preditivo positivo (VPP) foi de 85,9% [34].

1.6.4.3. Escore Clínico para NASH (C-NASH): mais recentemente, na população tailandesa foi desenvolvido o escore clínico C-NASH, cujo objetivo é prever a ocorrência de esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA). É calculado através de apenas três variáveis: índice de massa corporal (IMC), alanina aminotransferase (ALT) e níveis de triglicérides (TRIG)[35-36]. O cálculo do escore é baseado na tabela 2:

Tabela 2. Pontuação para cálculo do escore C-NASH

Aspecto Clínico	Pontuação
IMC (kg/m ²)	
Entre 40 e 45	1
> 45	2
ALT > 40 U/L	2
Triglicérides > 140 mg/dL	1

Após o cálculo, escores maiores ou iguais a 3 indicam alto risco de EHNA.

1.7. Análise Crítica dos Marcadores não-invasivos

Os papéis de sobrepeso, obesidade e resistência à insulina são valorizados de formas heterogêneas por cada um dos métodos não-invasivos. Deve-se ainda ressaltar que, apesar da validação em estudos populacionais, as doenças em questão (obesidade, síndrome metabólica e DHGNA) afetam com diferentes gravidades

populações distintas do ponto de vista étnico e social. Além disso, esses métodos foram inicialmente desenvolvidos com escopos diversos e enfoques igualmente em populações diferentes. O APRI, por exemplo, foi delineado para populações com hepatite C, enquanto o C-NASH foi inicialmente proposto em uma população composta por indivíduos com obesidade mórbida.

Dessa forma, é possível que suas acurácias possam variar de acordo com o estado nutricional de cada grupo de indivíduos estratificados através de faixas de índice de massa corporal.

Existem poucas evidências em nosso meio sobre essa possibilidade de variação de acurácia. Considerando as diferenças de prevalências de DHGNA entre estas populações, a utilização destes escores pode ser feita de forma mais apropriada uma vez que seja conhecida a acurácia específica para cada grupo.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais:

Determinar a acurácia diagnóstica de escores não-invasivos para a detecção de DHGNA e EHNA em uma população com IMC variável e analisar se há diferenças de acurácia dos escores entre os grupos.

2.2. Objetivos Específicos:

1. Determinar a acurácia diagnóstica de escores não-invasivos para a detecção de esteatose, esteato-hepatite e fibrose hepática em uma população com IMC variado estratificada de acordo com o estado nutricional.

2. Elaborar um protocolo assistencial contemplando o uso de escores clínicos não-invasivos para uso em larga escala em variáveis níveis de atenção à saúde, para permitir a detecção precoce da doença em populações de riscos variados de acordo com o estado nutricional.

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do Estudo

Estudo transversal analítico baseado na correlação entre os escores não-invasivos selecionados (APRI, NFS, HSI e C-NASH) e o resultado de exames histopatológicos.

3.2. Avaliação Ética

O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP e aprovado sob o protocolo CAAAE 11471319.6.0000.5404 e número do parecer 3.301.033 (Anexo I).

Os participantes do presente trabalho receberam Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Anexo II).

3.3. População do estudo

Foram analisados 221 indivíduos atendidos no Hospital das Clínicas da UNICAMP, entre Janeiro/2017 e Agosto/2019, submetidos a cirurgias bariátricas e colecistectomias com coleta de biópsias hepáticas durante a cirurgia.

Os participantes foram selecionados através de consulta eletrônica ao banco de dados do Ambulatório de Cirurgia Bariátrica e Ambulatório de Vias Biliares do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Foram selecionados para avaliação indivíduos conforme os critérios listados a seguir.

3.3.1. Critérios de inclusão:

- 1) Pacientes submetidos ao *bypass* gástrico para tratamento de obesidade mórbida ou pacientes submetidos a colecistectomia para tratamento de colelitíase;
- 2) Sexos feminino e masculino;
- 3) Idade entre 18 e 70 anos.

3.3.2. Critérios de exclusão:

- 1) Membros de grupos vulneráveis;
- 2) História prévia ou atual de abuso de álcool ou drogas ilícitas;
- 3) História prévia ou atual de hepatopatias agudas ou crônicas;
- 4) Alterações sorológicas referentes a hepatites virais;
- 5) História prévia ou atual de obstrução biliar;
- 6) Uso prévio ou atual de medicações hepatotóxicas.

3.3.3 Subdivisão por grupos

Os participantes desta pesquisa foram divididos em subgrupos de acordo com seu IMC, baseado na classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) [37] (Tabela 3):

Tabela 3. Classificação de subgrupos de acordo com estado nutricional

Grupo	IMC (kg/m²)
Eutrófico	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25 – 29,9
Obeso	≥ 30

A Figura 1 traz o diagrama de fluxo da população de estudo.

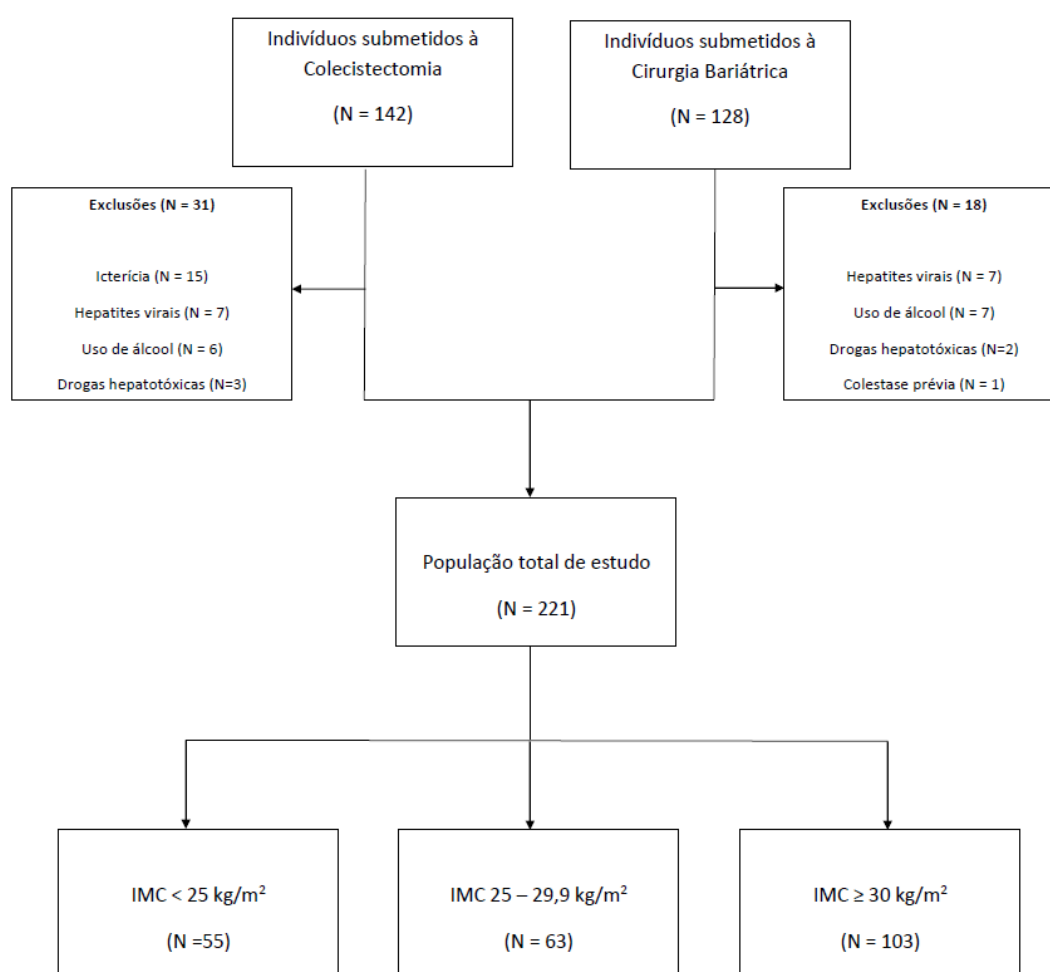


Figura 1 – Diagrama de fluxo da população de estudo

3.4. Variáveis Analisadas

As variáveis analisadas foram: idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), peso, resultado anátomo-patológico das biópsias hepáticas e glicemia de jejum (GJ), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubinas totais e frações, fosfatase alcalina (FALC), gama glutamiltransferase (GGT), contagem de plaquetas (PLQ), triglicérides (TRIG), coagulograma e albumina (ALB).

Foram analisados os marcadores não-invasivos: APRI, escore de fibrose (NFS), C-NASH, *Hepatic Steatosis Index* (HSI), todos baseados em dados antropométricos e exames laboratoriais.

O NFS foi calculado conforme o modelo proposto e validado por Angulo e colaboradores. Da mesma forma, o escore C-NASH foi calculado conforme modelo proposto por Tai e colaboradores, o escore HSI foi calculado conforme modelo de

Jeong-Hoon e colaboradores e o escore APRI foi calculado conforme modelo de Wai e colaboradores [30, 32-36].

3.5. Técnica de Biópsia Hepática

A biópsia hepática em cunha foi realizada durante os atos cirúrgicos, por via aberta ou laparoscópica, imediatamente após o tempo cirúrgico principal. Era extraído um fragmento da borda hepática com tesoura romba, usualmente no segmento III do fígado, com aproximadamente dois centímetros de extensão, e, na sequência, era realizada a hemostasia através da eletrocauterização, sob visão direta.

3.6. Avaliação Histopatológica

As alterações referentes à DHGNA são classificadas em categorias, de acordo com a classificação da Sociedade Brasileira de Hepatologia: 1) esteatose (ausente, leve, moderada ou intensa); 2) fibrose (conforme a classificação de Kleiner-Brunt: 0- ausente; 1- perissinusoidal ou periportal isolada; 2- periportal e perissinusoidal; 3- presença de septos fibrosos (*“bridging fibrosis”*); 4- cirrose); 3) esteato-hepatite (classificada em graus: 0,1+, 2+, 3+); 4) sobrecarga de ferro a partir dos resultados dessas biópsias, sendo classificada de forma dicotômica (presente ou ausente) e ordinal (ausente ou graus I, II, III e IV). Considera-se fibrose avançada os graus 3 e 4 de Kleiner-Brunt [29].

3.7. Análise Estatística

Análise descritiva com apresentação de tabelas de frequências para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis numéricas.

Para a comparação de proporções, foi utilizado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando necessário. Para a comparação de variáveis contínuas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para a comparação de variáveis contínuas entre três ou mais grupos, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

Para análise da acurácia dos escores foram realizados cálculos dos testes de acurácia diagnóstica: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), acurácia global. O padrão-ouro foi o estudo anatomopatológico das biópsias hepáticas. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

Conforme orientado nas diretrizes STARD 2015 para relatar estudos de precisão diagnóstica, os resultados considerados indeterminados pelos escores foram classificados em cenários. No “melhor cenário”, os indeterminados foram todos considerados verdadeiros positivos e negativos, e no “pior cenário”, todos os indeterminados foram considerados falsos positivos e negativos [38]. Foi também apresentada a análise tradicional, com exclusão dos resultados indeterminados.

Foi utilizado para execução das análises o programa computacional *Software SAS Release 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC)*.

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da População de Estudo

A amostra estudada foi composta por 221 indivíduos, dentre os quais, 160 (62,4%) eram do sexo feminino e 61 (27,6%) do sexo masculino. A média de idade foi de $45,7 \pm 16,4$ anos, e o IMC médio foi de $29,6 \pm 5,9$ kg/m².

Dos indivíduos estudados, 111 (50,2%) foram submetidos à colecistectomia e 110 (49,8%) foram submetidos à cirurgia bariátrica (*bypass* gástrico em Y de Roux).

Com relação às comorbidades, 84 (38%) dos pacientes eram portadores de hipertensão arterial, 46 (20,8%) de diabetes tipo 2 e 39 (17,6%) de dislipidemias.

A esteatose foi encontrada em 119 (53,9%) das biopsias hepáticas estudadas, sendo mais frequente no grupo de indivíduos com IMC acima de 30. A esteato-hepatite, foi encontrada em 65 (29,4%), também mais frequente no grupo de maior IMC. A fibrose, por sua vez, foi encontrada em 94 (42,5%), distribuída igualmente entre os grupos de IMC, sendo a mesma encontrada em grau avançado de acordo com a classificação de Kleiner em apenas 17 (7,7%). A tabela 4 apresenta a descrição completa das características da população de estudo e a tabela 5 compara as principais características estratificadas por grupo de IMC.

Tabela 4. Caracterização geral da população de estudo

N	221
Sexo	Masculino: 61 (27,6%) Feminino: 160 (62,4%)
Idade média (anos)	45,7 ± 16,4
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	29,6 ± 5,9 kg/m ²
Comorbidades	Hipertensão Arterial: 84 (38%) Diabetes tipo 2: 46 (20,8%) Dislipidemia: 39 (17,6%)
Características Histopatológicas	Esteatose: 119 (53,9%)
Hepáticas Relacionadas à DHGNA	Esteato-hepatite: 65 (29,4%) Fibrose (geral): 94 (42,5%) Fibrose avançada (grau ≥ 3 de Kleiner): 17 (7,7%)

Tabela 5. Comparação das características da população de estudo entre os grupos estratificados por IMC

	< 25 kg/m ²	25 – 30 kg/m ²	≥ 30 kg/m ²	Valor de P
N	55	63	103	NA
Sexo	M: 16 (29,1%) F: 39 (70,9%)	M: 25 (39,7%) F: 38 (60,3%)	M: 20 (19,4%) F: 83 (80,6%)	0,02
Idade (anos)	44,8 ± 18,6	52,3 ± 16,7	42,2 ± 13,7	
IMC (kg/m ²)	22,3 ± 2,2	27,3 ± 1,5	35 ± 13,1	
Comorbidades				
Hipertensão arterial	6 (10,9%)	17 (27%)	61 (59,2%)	<0,0001
Diabetes tipo 2	6 (10,9%)	10 (15,9%)	30 (29,1%)	0,01
Dislipidemia	3 (5,5%)	7 (11,1%)	29 (28,2%)	0,0005
Histopatologia Hepática				
Esteatose	7 (12,7%)	35 (55,6%)	76 (73,8%)	<0,0001
Esteato-hepatite	5 (9,1%)	16 (25,4%)	44 (42,7%)	<0,0001
Fibrose (geral)	25 (45,4%)	28 (44,4%)	53 (51,5%)	0,6
Fibrose avançada	5 (9,1%)	4 (6,4%)	8 (7,8%)	0,9

4.2. NAFLD Fibrosis Score (NFS)

Ao aplicar o escore NAFLD *fibrosis score* (NFS) de Angulo et al. na população total da amostra, observou-se um total de 15 (6,8%) positivos para fibrose, 139 (62,9%) negativos e 67 (30,3%) indeterminados.

Após a estratificação da amostra em grupos de acordo com IMC, forma encontrados no grupo com IMC abaixo de 25 kg/m², um total de 3 (5,5%) positivos, 40 (72,7%) negativos e 12 (21,8%) indeterminados. No grupo de IMC entre 25 a 29,9 kg/m², foram encontrados 4 (6,3%) positivos, 35 (55,6%) negativos e 24 (38,1%) indeterminados. E por fim, no grupo de IMC acima de 30 kg/m², houve 8 (7,8%) resultados positivos, 64 (62,1%) negativos e 31 (30,1%) indeterminados.

Considerando o melhor cenário de acordo com o protocolo STARD 2015, em que os resultados indeterminados são verdadeiros positivos e negativos, o escore apresentou sensibilidade de 41,18%, especificidade de 93,14%, valor preditivo positivo de 33,33%, valor preditivo negativo de 95% e acurácia de 89,14%.

Por outro lado, após a estratificação da amostra em grupos de acordo com IMC e aplicação o NFS com melhor cenário, foi encontrado no grupo com IMC abaixo de 25 kg/m², sensibilidade nula, especificidade de 94%, valor preditivo positivo nulo, valor preditivo negativo de 90,38% e acurácia de 85,45%. No grupo de IMC entre 25 a 29,9 kg/m², encontramos sensibilidade de 50%, especificidade de 93,22%, valor preditivo positivo de 33,33%, valor preditivo negativo de 96,49% e acurácia de 90,48%. No grupo de IMC acima de 30 kg/m², sensibilidade de 62,5%, especificidade de 92,63%, valor preditivo positivo de 41,67%, valor preditivo negativo de 96,7% e acurácia de 90,29%.

Em contrapartida, aplicando o escore NFS na população geral da considerando o pior cenário de acordo com o protocolo STARD 2015, em que os resultados indeterminados são falsos positivos e negativos, nos deparamos com sensibilidade de 5,88%, especificidade de 63,24%, valor preditivo positivo de 1,32%, valor preditivo negativo de 88,97% e acurácia de 58,82%.

Analisando separadamente os diferentes grupos de IMC, no grupo de IMC abaixo de 25 kg/m², observou-se sensibilidade nula, especificidade de 70%, valor preditivo positivo nulo, valor preditivo negativo de 87,5% e acurácia de 63,64%. No grupo de IMC entre 25 a 29,9 kg/m², foram observados sensibilidade nula, especificidade de 55,93%, valor preditivo positivo de 0%, valor preditivo negativo de 89,19% e acurácia de 52,38%. No grupo de IMC acima de 30 kg/m², sensibilidade de

12,5%, especificidade de 64,21%, valor preditivo positivo de 2,86%, valor preditivo negativo de 89,71% e acurácia de 60,19%.

Usando a estatística clássica, desconsiderando os preceitos do protocolo STARD 2015 e excluindo os resultados indeterminados da análise, foram observados os seguintes resultados na amostra geral: sensibilidade 9,1% especificidade de 90,2%, valor preditivo positivo de 6,7%, valor preditivo negativo de 92,8% e acurácia de 84,4%.

Em análise estratificada por grupos de IMC, no grupo de IMC abaixo de 25 kg/m², foram encontrados sensibilidade nula, especificidade de 92,1%, valor preditivo positivo nulo, valor preditivo negativo de 87,5% e acurácia de 81,4%. No grupo de IMC entre 25 a 29,9 kg/m², foram observados sensibilidade nula, especificidade de 89,19%, valor preditivo positivo nulo, valor preditivo negativo de 94,29% e acurácia de 84,62%. No grupo de IMC acima de 30 kg/m², observaram-se sensibilidade de 25%, especificidade de 89,71%, valor preditivo positivo de 12,5%, valor preditivo negativo de 95,31% e acurácia de 86,11%.

As tabelas 6, 7 e 8 mostram os resultados completos da análise de acurácia geral e estratificada por IMC do NFS.

Tabela 6. Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do NFS (avaliação do melhor cenário segundo o protocolo STARD 2015)

	Geral	<25	25 – 30	≥ 30
Verdadeiros positivos	7	0	2	5
Falsos positivos	14	3	4	7
Verdadeiros negativos	190	47	55	88
Falsos negativos	10	5	2	3
Sensibilidade (IC 95%)	41,2% (18,4 – 67,1%)	0 (0 – 52,2%)	50% (6,8 – 93,2%)	62,5% (24,5 – 91,5 %)
Especificidade (IC 95%)	93.1% (88,8 – 96,2%)	94% (83,5 – 98,8%)	93,2% (83,5 – 98,1%)	92,6% (85.4 – 97%)
Valor preditivo positivo (IC 95%)	33,3% (18,9 – 51,7%)	0 (IC 95% não calculável)	33,3% (11,4 – 66,1%)	41,7% (22,6 – 63,6%)
Valor preditivo negativo (IC 95%)	95% (92,7 – 96,6%)	90,4% (89,8 – 91%)	96.5% (91,2 – 98,7%)	96,7% (92,3 – 98,6%)
Acurácia global (IC 95%)	89,1% (84,3% - 92,9%)	85,5% (73,3 – 93,5%)	90.5% (80,4 – 96,4%)	90,3% (82,9 – 95,3%)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

Tabela 7. Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do NFS (avaliação do pior cenário segundo o protocolo STARD 2015)

	Geral	<25	25 – 30	≥ 30
Verdadeiros positivos	1	0	0	1
Falsos positivos	75	15	26	34
Verdadeiros negativos	129	35	33	61
Falsos negativos	16	5	4	7
Sensibilidade (IC 95%)	5,9% (0,2 – 28,7%)	0 (0 – 52,2%)	0 (0 – 60,2%)	12,5% (0,3 – 52,7%)
Especificidade (IC 95%)	63,2% (56,2 – 69,9%)	70% (55,4 – 82,1%)	55,9% (42,4 – 68,8%)	64,2% (53,7 – 73,8%)
Valor preditivo positivo (IC 95%)	1,3% (0,2 – 8,3%)	0 (IC incalculável)	0 (IC incalculável)	2,9% (0,5 – 15,8%)
Valor preditivo negativo (IC 95%)	89% (87,3 – 90,4%)	87,5% (85,4 – 89,4%)	89,2% (86,8 – 91,2%)	89,7% (86,6- 92,2%)
Acurácia global (IC 95%)	58,8% (52 – 65,4%)	63,6% (49,6 – 76,2%)	52,4% (39,4 – 65,1%)	60,2% (50,1% - 69,7%)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

Tabela 8. Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do NFS (avaliação de acordo a Estatística tradicional)

	Geral	<25	25 – 30	≥ 30
Verdadeiros positivos	1	0	0	1
Falsos positivos	14	3	4	7
Verdadeiros negativos	129	35	33	61
Falsos negativos	10	5	2	3
Sensibilidade (IC 95%)	9,1% (0,2 – 41,3%)	0 (0 – 52,2%)	0 (0 – 84,2%)	25% (0,6 – 80,6%)
Especificidade (IC 95%)	90,2% (84,1 – 94,5%)	92,1% (78,6 – 98,3%)	89,2% (74,6 – 97%)	89,7% (79,9 – 95,8%)
Valor preditivo positivo (IC 95%)	6,7% (1 – 33,1%)	0 (IC incalculável)	0 (IC incalculável)	12,5% (2,2 – 47,3%)
Valor preditivo negativo (IC 95%)	92,8% (91,4 – 94%)	87,5% (86,5 – 88,5%)	94,3% (93,7 – 94,9%)	95,3% (92 – 97,3%)
Acurácia global (IC 95%)	84,4% (77,7 – 89,8%)	81,4% (66,6 – 91,6%)	84,6% (69,5 – 94,1%)	86,1% (75,9 – 93,1%)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

4.3. *Hepatic Steatosis Index (HSI)*

Ao aplicar o escore *Hepatic Steatosis Index* (HSI) na população total da amostra, observou-se um total de 150 (67,9%) resultados positivos para esteatose, 20 (9%) negativos e 51 (23,1%) indeterminados. Após estratificação da amostra em grupos de acordo com IMC, no grupo com IMC abaixo de 25 kg/m² foram observados um total de 10 (18,2%) positivos, 20 (36,4%) negativos e 25 (45,5%) indeterminados. No grupo de IMC entre 25 a 29,9 kg/m², encontramos 38 (60,3%) positivos, 0 (0%) negativos e 25 (39,7%) indeterminados. E por fim, no grupo de IMC acima de 30 kg/m², 103 (100%) dos indivíduos apresentaram resultados positivos.

Considerando o melhor cenário, em que os resultados indeterminados são verdadeiros positivos e negativos, o escore HSI apresentou sensibilidade de 99,16%, especificidade de 51,96%, valor preditivo positivo de 70,66%, valor preditivo negativo de 98,15% e acurácia de 77,38%. Por outro lado, foram observados, no grupo com IMC abaixo de 25 kg/m², sensibilidade de 85,71%, especificidade de 83,33%, valor preditivo positivo de 42,86%, valor preditivo negativo de 97,56% e acurácia de 83,64%. No grupo de IMC entre 25 a 29,9 kg/m², encontramos a sensibilidade de 100%, especificidade de 50%, valor preditivo positivo de 71,43%, valor preditivo negativo de 100% e acurácia de 77,78%. No grupo de IMC acima de 30 kg/m², a sensibilidade de 100%, especificidade nula, valor preditivo positivo de 73,79%, valor preditivo negativo incalculável e acurácia de 73,79%.

Por outro lado, aplicando o escore HSI na população geral da amostra considerando o pior cenário conforme o protocolo STARD 2015, em que os resultados indeterminados são falsos positivos e negativos, foram observados sensibilidade de 84,87%, especificidade de 18,63%, valor preditivo positivo de 54,89%, valor preditivo negativo de 51,35% e acurácia de 54,3%. Considerando este cenário e analisando separadamente os diferentes grupos de IMC, no grupo de IMC abaixo de 25 kg/m², observaram-se sensibilidade de 28,57%, especificidade de 39,58%, valor preditivo positivo de 6,45%, valor preditivo negativo de 79,17% e acurácia de 38,18%. No grupo de IMC entre 25 a 29,9 kg/m², foram observados sensibilidade de 68,57%, especificidade de 0%, valor preditivo positivo de 46,15%, valor preditivo negativo de 0% e acurácia de 38,10%. No grupo de IMC acima de 30 kg/m², observaram-se sensibilidade de 98,68%, especificidade nula, valor preditivo positivo de 73,53%, valor preditivo negativo nula e acurácia de 72,82%.

Utilizando a estatística clássica e excluindo os resultados indeterminados da análise, foram observados os seguintes resultados na amostra geral: sensibilidade de 99,02%, especificidade de 27,94%, valor preditivo positivo de 67,33%, valor preditivo negativo de 95% e acurácia de 70,59%. Novamente, em análise separada dos grupos de IMC, no grupo de IMC abaixo de 25 kg/m², foram observados sensibilidade de 66,67%, especificidade de 70,37%, valor preditivo positivo de 20%, valor preditivo negativo de 95% e acurácia de 70%. No grupo de IMC entre 25 a 29,9 kg/m², foram encontrados sensibilidade de 100%, especificidade nula, valor preditivo positivo de 63,16%, valor preditivo negativo incalculável e acurácia de 63,16%. No grupo de IMC acima de 30 kg/m², sensibilidade de 100%, especificidade nula, valor preditivo positivo de 73,53%, valor preditivo negativo incalculável e acurácia de 73,53%.

As Tabelas 9, 10 e 11 apresentam a análise completa de acurácia do HSI no contexto geral e estratificado por IMC, com resultados analisados de acordo com o melhor e o pior cenários de acordo com o protocolo STARD 2015 e conforme a Estatística tradicional, respectivamente.

Tabela 9. Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do HSI (avaliação do melhor cenário segundo o protocolo STARD 2015)

	Geral	<25	25 – 30	≥ 30
Verdadeiros positivos	118	6	35	76
Falsos positivos	49	8	14	27
Verdadeiros negativos	53	40	14	0
Falsos negativos	1	1	0	0
Sensibilidade (IC 95%)	99,2% (95,4 – 100%)	85,7% (42,1 – 99,6%)	100 % (90 – 100%)	100% (95,3 – 100%)
Especificidade (IC 95%)	52% (41, 8 – 62 %)	83,3% (69,8 – 92,52%)	50% (30,7 – 69,4%)	0 (0 – 12,8%)
Valor preditivo positivo (IC 95%)	70,7% (66,3 – 74,7%)	42,9% (27,1 – 60,2%)	71,4% (63,3 – 78,4%)	73,8% (73,8 – 73,8%)
Valor preditivo negativo (IC 95%)	98,2% (88,2 – 99,7%)	97,6% (86,6% - 99,6%)	100% (IC incalculável)	Incalculável
Acurácia global (IC 95%)	77,4% (71,3 – 82,7%)	83,6% (71,2 – 92,2%)	77,8% (65,5 – 87,3%)	73,8% (64,2– 82%)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

Tabela 10. Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do HSI (avaliação do pior cenário segundo o protocolo STARD 2015)

	Geral	<25	25 – 30	≥ 30
Verdadeiros positivos	101	2	24	75
Falsos positivos	83	29	28	26
Verdadeiros negativos	19	19	0	0
Falsos negativos	18	5	11	2
Sensibilidade (IC 95%)	84,9% (77,2 – 90,8%)	28,6% (3,7 – 71%)	68,6% (50,7 – 83,2%)	97,4% (90,9 – 99,7%)
Especificidade (IC 95%)	18,6% (11,6 – 37,6%)	39,6% (25,8 – 54,7%)	0 (0 – 12,3%)	0 (0 – 13,2%)
Valor preditivo positivo (IC 95%)	54,9% (51,9 – 57,8%)	6,5% (2,1 – 18,5%)	46,2 (40,7 – 51,8%)	74,3% (73,6 - 75%)
Valor preditivo negativo (IC 95%)	51,4% (37 – 65,5%)	79,2% (67,9 – 87,2%)	0 (IC incalculável)	0 (IC incalculável)
Acurácia global (IC 95%)	54,3% (47,5 – 61%)	38,2% (25,4 – 52,3%)	38,1 (26,2 – 51,2%)	72,8% (63,2 – 81,1%)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

Tabela 11. Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do HSI conforme a Estatística tradicional

	Geral	<25	25 – 30	≥ 30
Verdadeiros positivos	101	2	24	75
Falsos positivos	49	8	14	27
Verdadeiros negativos	19	19	0	0
Falsos negativos	1	1	0	0
Sensibilidade (IC 95%)	99% (94,7 – 100%)	66,7% (9,4 – 99,2%)	100% (85,8 – 100%)	100% (95,2 – 100%)
Especificidade (IC 95%)	27,9% (17,7 – 40,2%)	70,4% (49,8 – 86,3%)	0 (0 – 23,2%)	0 (0 – 12,8%)
Valor preditivo positivo (IC 95%)	67,3% (64 – 70,5%)	20% (8,5 – 40,2%)	63,2% (46 – 79,2%)	73,5% (73,5 – 73,5%)
Valor preditivo negativo (IC 95%)	95% (72,3 – 99,3%)	95% (79 – 99%)	Incalculável	Incalculável
Acurácia global (IC 95%)	70,6% (63,1 – 77,3%)	70% (50,6 – 85,3%)	63,2% (63,2 – 63,2%)	73,5% (63,9 – 81,8%)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

4.4. Razão De Aspartato Transaminase E Plaquetas (APRI)

Ao aplicar o escore de razão de aspartato transaminase e plaquetas (APRI) na população da amostra, foi observado um total de 1 (0,5%) resultado positivo para fibrose avançada e 220 (99,5%) negativos.

O escore APRI apresentou na população geral uma sensibilidade de 5,55%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 92,27% e acurácia de 92,3%. Após estratificação da amostra em grupos de acordo com IMC e aplicação do HSI nos diferentes grupos, observaram-se no grupo com IMC abaixo de 25 kg/m² sensibilidade nula, especificidade de 100%, valor preditivo positivo incalculável, valor preditivo negativo de 90,91% e acurácia de 90,91%. No grupo de IMC entre 25 a 29,9 kg/m², observaram-se sensibilidade nula, especificidade de 100%, valor preditivo positivo incalculável, valor preditivo negativo de 93,65% e acurácia de 93,65%. No grupo de IMC acima de 30 kg/m², foram observados sensibilidade de 11,11%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 92,16% e acurácia de 93,23%.

A Tabela 12 apresenta a análise completa de acurácia diagnóstica do APRI.

Tabela 12. Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do APRI

	Geral	<25	25 – 30	≥ 30
Verdadeiros positivos	1	0	0	1
Falsos positivos	0	0	0	0
Verdadeiros negativos	203	50	59	94
Falsos negativos	17	5	4	8
Sensibilidade (IC 95%)	5,6% (0,1 – 27,3%)	0 (0 – 52,2%)	0 (0 – 60,2%)	11,1% (03 – 48,3%)
Especificidade (IC 95%)	100% (98,2 – 100%)	100% (92,9 – 100%)	100% (93,9 – 100%)	100% (96,2 – 100%)
Valor preditivo positivo (IC 95%)	100% (IC incalculável)	Incalculável	Incalculável	100% (IC incalculável)
Valor preditivo negativo (IC 95%)	92,3% (91,4 – 93%)	90,9% (90,9 – 90,9%)	93,7% (93,7 – 93,7%)	92,2% (90,3 – 93,7%)
Acurácia global (IC 95%)	92,3% (88 – 95,5%)	90,9% (80,1 – 97%)	93,7% (84,5 – 98,2%)	92,2% (85,3 – 96,6%)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

4.5. C-NASH

Ao aplicar o escore C-NASH para detecção de esteato-hepatite não-alcoólica na população da amostra, foram observados 11 (4,9%) resultados positivos e 210 (95%) negativos.

O escore C-NASH apresentou na população geral sensibilidade de 16,92%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 74,29% e acurácia de 75,57%. Após estratificação da amostra em grupos de acordo com IMC e aplicarmos o C-NASH nos diferentes grupos, no grupo com IMC abaixo de 25 kg/m² foram observados sensibilidade de 20%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 92,59% e acurácia de 92,73%. No grupo de IMC entre 25 a 29,9 kg/m², observaram-se sensibilidade de 12,5%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 77,05% e acurácia de 77,78%. No grupo de IMC acima de 30 kg/m², observaram-se sensibilidade de 18,18%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 62,11% e acurácia de 65,05%.

A Tabela 13 apresenta a análise completa de acurácia do C-NASH.

Tabela 13. Análise de acurácia diagnóstica geral e estratificada por IMC do C-NASH

	Geral	<25	25 – 30	≥ 30
Verdadeiros positivos	11	1	2	8
Falsos positivos	0	0	0	0
Verdadeiros negativos	156	50	47	59
Falsos negativos	54	4	14	36
Sensibilidade (IC 95%)	16,9% (8,8 – 28,3%)	20% (0,5 – 71,6%)	12,5% (1,6 – 38,4%)	18,2% (8,2 – 32,7%)
Especificidade (IC 95%)	100% (97,7 – 100%)	100% (92,9 – 100%)	100% (92,5 – 100%)	100% (93,9 – 100%)
Valor preditivo positivo (IC 95%)	100% (IC incalculável)	100% (IC incalculável)	100% (IC incalculável)	100 (IC incalculável)
Valor preditivo negativo (IC 95%)	74,3% (72,1 – 76,3%)	92,6% (89 – 95,1%)	77,1% (73,6 – 80,2%)	62,1% (58,8 – 65,3%)
Acurácia global (IC 95%)	75,6% (69,4 – 81,1%)	92,7% (82,4 – 98%)	77,8% (65,5 – 87,3%)	65,1% (55 – 74,2%)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

5. DISCUSSÃO

Métodos não-invasivos são ferramentas importantes no contexto de saúde coletiva, especialmente devido à dificuldade de acesso da população brasileira a assistência médica especializada e recursos diagnósticos de alta complexidade. Nesse contexto, torna-se relevante a determinação da acurácia e uso potencial de escores clínicos para DHGNA e suas formas na população brasileira. Além disso, considerando os riscos associados ao método padrão-ouro (biópsia) e a impossibilidade de realizá-lo em larga escala, os métodos não-invasivos assumem importância capital para estabelecer riscos em âmbitos individuais, coletivos e também científicos, uma vez que facilitam a realização de estudos em nível populacional.

As biópsias realizadas no presente estudo foram efetuadas por meio de extração de fragmentos em cunha com hemostasia realizada sob visão direta. Trata-se de método seguro e de baixo custo, porém sua execução depende da realização de laparoscopia ou laparotomia sob anestesia geral, fatos que indiretamente dificultam sua realização em larga escala; neste estudo, foram analisados indivíduos que seriam submetidos à cirurgia abdominal e autorizaram o procedimento. Já as biópsias realizadas por punção percutânea, que são as mais realizadas na prática clínica para avaliação da histologia hepática, sabidamente associam-se a custo e riscos significativos. A incidência de dor é de 20%, mas aumenta para 84% quando um leve desconforto é incluído na avaliação. A incidência de complicações graves e mortalidade foi relatada como sendo 0,3% -0,57% e 0,01%, respectivamente [39-41].

Em relação ao custo, a maioria das evidências disponíveis analisa apenas biópsias realizadas como procedimento exclusivo, fora do contexto cirúrgico. Cui et al. estimaram em US\$ 1.176 o custo médio de uma biópsia percutânea guiada por ultrassonografia nos EUA em 2012 (em valores corrigidos pela inflação, equivaleria a aproximadamente US\$ 1.340 em 2021) [42]. Kliewer et al. estimaram em 1999 que uma biópsia percutânea guiada por tomografia custava próximo do dobro do valor de uma guiada por ultrassonografia [43]. Desta forma, é possível perceber o alto custo direto de realização de uma biópsia hepática, o que limita sobremaneira sua indicação na prática clínica.

Além disso, existe o risco de variabilidade amostral e também de variação intra e inter-observador, que limitam a interpretação da biópsia em situações limítrofes [28].

Ainda assim, não há exame com maior acurácia diagnóstica para este fim e os escores não-invasivos não têm o objetivo nem a capacidade de substituir a biópsia, mas na verdade podem colaborar e guiar sua indicação em casos selecionados.

Na literatura, Angulo *et al.* criaram e validaram o escore NFS para diagnóstico de fibrose avançada em 2007 em estudo multicêntrico, utilizando biópsia hepática como padrão ouro, com alto VPN de 88% e VPP de 82% [33]. Posteriormente, Wong *et al.* validaram o escore NFS na população geral chinesa, que possuía baixa prevalência de fibrose, demonstrando VPN de 91% e especificidade de 81%, porém VPP de 21% e sensibilidade de 39% para fibrose avançada [44]. Da mesma forma na Coreia do Sul, Jun *et al.* encontraram alto VPN de 86,6% e VPP de 50% e nos Estados Unidos, Qureshi *et al.*, utilizando biopsias hepáticas obtidas durante cirurgias bariátricas numa população obesa, encontraram VPN de 98 e 99% para fibrose avançada e VPP de 33% e 39%. Em estudo multicêntrico realizado em 26 países, Anstee *et al.* encontraram VPN de 67% e VPP de 97% [45-47].

Em nosso estudo, o escore NFS apresentou elevado número de resultados indeterminados e isso afetou significativamente a sua interpretação. Contudo, o escore apresentou um alto valor preditivo negativo em todos os grupos de IMC, em concordância com os demais achados da literatura, demonstrando que um resultado negativo do escore tem alta probabilidade de realmente excluir a doença. Observamos também em nossa análise, alta especificidade do escore nos indivíduos eutróficos, significando que neste grupo ele tem alta probabilidade de ter um resultado normal naqueles não afetados pela doença. Quando são excluídos da análise os resultados indeterminados, observamos uma alta acurácia global do escore em todos os grupos de IMC, significando que ao obtermos um resultado fora da faixa dos indeterminados, o resultado do escore será confiável em alta proporção dos indivíduos testados. Portanto, é um escore útil na prática clínica e em pesquisas epidemiológicas, mas deve ser analisado com ressalvas no plano individual. Naqueles indivíduos nos quais o resultado obtido estiver dentro da faixa de indeterminados, o uso de outros métodos é indicado.

Com relação ao escore APRI para detecção de fibrose hepática avançada, Kruger *et al.* validaram seu uso em DHGNA em 2011 na África do Sul, demonstrando sensibilidade de 75%, especificidade de 86%, VPP de 54% e VPN de 94%, para um valor de corte de APRI de 0,98, enquanto comparado ao NFS na mesma população com sensibilidade de 76%, especificidade de 69%, VPP e VPN de 34% e 93%,

respectivamente considerando um valor de corte de -1,31[32]. Na China, Xunet *al.* encontraram sensibilidade de 79,2%, VPN de 92,8%, especificidade de 96,1% e VPP de 54,5%; para o NFS observaram um VPN de 88%, VPP de 100%, especificidade de 100% e sensibilidade de 37,5%. Nos Estados Unidos, Siddiqui et al. observaram especificidade de 90%, sensibilidade de 40%, VPP de 61% e VPN de 79% para o escore APRI com um valor de 1,53, enquanto para o NFS, sensibilidade de 43%, VPP de 63% e VPN de 80% para um valor de corte de 0,19[48,49]. Meneses et al., na Espanha, em 2020, encontraram sensibilidade de 22,2%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 85,4%, para um valor de APRI de 0,98. Os autores também analisaram um novo valor de corte de 0,22, encontrando sensibilidade de 66,7%, especificidade de 68,3%, VPP de 31,6% e VPN de 90,3% [50].

Na população de nosso estudo há baixa prevalência da fibrose avançada, e o escore apresentou baixa sensibilidade em todos os grupos analisados, demonstrando pouca aptidão para detecção de fibrose avançada em populações gerais. Por outro lado, em concordância com os achados da literatura, o APRI apresentou no presente estudo alta especificidade em todos os grupos, demonstrando alta capacidade de resultar negativo nos indivíduos que não possuem a doença. Tanto VPP quanto VPN foram altos em todos os grupos, demonstrando alta probabilidade de estar correto tanto nos resultados positivos quanto negativos. A acurácia global do APRI foi alta em todos os grupos, demonstrando que grande proporção dos resultados observados tende a estar correta.

Desta forma, tanto o NFS quanto o APRI possuem maior valor para excluir a presença de fibrose significativa do que para diagnosticá-la em todas as faixas de IMC analisadas. Considerando a baixa prevalência da fibrose nestes grupos, o método apresenta valor global significativo, porém, nos poucos casos em que houver maior grau de suspeição ou outras evidências e estes escores resultarem negativos, outros métodos são ensejados no sentido de detectar a alteração em questão.

Em 2010, na Coreia do Sul, Lee et al. propuseram e validaram o escore HSI para detecção de esteatose em uma coorte de 17.539 indivíduos, utilizando ultrassonografia como padrão diagnóstico de esteatose. Lee et al. encontraram, na coorte de validação, sensibilidade de 93,1%, especificidade de 93,1%, VPN 85,2% e VPP de 86,7% [34]. Chong et al., nos Estados Unidos, encontraram sensibilidade de 91,38%, especificidade de 69,35%, também utilizando padrão ultra cenográfico para diagnóstico de esteatose. Posteriormente o escore também foi validado da mesma

forma, na China por Chen et al., Shen et al. e Zhu et al., e na Alemanha por Meffert et al [51-55]. Na França, Fedchuk et al. utilizaram biópsias hepáticas para avaliar acurácia do HSI para DHGNA e encontraram sensibilidade de 61%, especificidade de 93%, VPN 10% e VPP de 99% com um valor de corte de 41,6 (56). No Brasil, por sua vez, Goulart et al. encontraram uma sensibilidade de 98,5% e uma especificidade de 43%, utilizando como padrão diagnóstico a tomografia computadorizada. Em outro estudo brasileiro, Perazzo et al. encontraram sensibilidade de 80,6%, especificidade de 51,9%, VPP de 50% e VPN de 81,2%, com valor de corte de 36 isoladamente, utilizando padrão ultrassonográfico para diagnóstico de esteatose [57,58].

A maior parte dos estudos na literatura tem como principal limitação o uso de métodos de imagem como padrão diagnóstico, ao invés do padrão-ouro que seria a biópsia hepática. Em nosso estudo, o escore HSI teve uma alta proporção de resultados indeterminados, limitando a aplicabilidade do escore. Considerando todos os possíveis cenários, a aplicação do teste é heterogênea e varia de acordo com o grupo de IMC. Assim como na literatura, a sensibilidade do escore foi alta no cálculo geral e nos indivíduos obesos, independentemente dos resultados indeterminados, demonstrando sua capacidade de detectar a esteatose nestes grupos. Seu VPP foi alto em indivíduos obesos, indicando que um resultado positivo neste grupo tem alta probabilidade de detectar corretamente a doença. Seu VPN, por outro lado, foi alto nos indivíduos eutróficos, demonstrando que um resultado negativo neste grupo tem alta probabilidade de afastar corretamente a presença da doença. Sua acurácia global foi relativamente alta no grupo dos obesos, demonstrando haver uma proporção significativa de resultados corretos neste grupo, independente dos resultados indeterminados. Os resultados observados demonstram claramente que a acurácia do HSI é proporcional à prevalência de esteatose na população analisada, atingindo alta capacidade de detecção da doença nos grupos em que a prevalência é elevada, além de alto poder de descartar sua presença nos grupos em que sua prevalência é baixa. Porém, é nítido que sua aplicação deve considerar o grau de suspeição para a doença como fator preditivo antes de sua interpretação.

Em Taiwan, Tai et al. desenvolveram e validaram o escore C-NASH para esteato-hepatite, encontrando uma sensibilidade de 82%, especificidade de 78%, VPP de 77% e VPN de 83%, com relação ao padrão ouro obtido por biópsias hepáticas realizadas durante cirurgias bariátricas. Tan et al validou o escore também em Taiwan, através de biópsias hepáticas realizadas durante cirurgias bariátricas, encontrando

sensibilidade de 84,4%, especificidade de 55,8%, VPP de 60,1% e VPN de 82,1% (35-36).

No presente estudo, o escore apresentou baixa sensibilidade em todos os grupos analisados, demonstrando pouca aptidão para detecção da esteato-hepatite. Por outro lado, apresentou alta especificidade em todos os grupos, demonstrando alta capacidade de descartar a doença nos indivíduos que não possuem a doença. O VPP foi alto em todos os grupos, demonstrando alta probabilidade de que um resultado positivo indique a presença da doença. Já o VPN foi alto, por sua vez, nos grupos não-obesos, demonstrando alta probabilidade de que um resultado negativo esteja correto nestes grupos. A acurácia global foi alta em todos os grupos não-obesos, demonstrando que grande proporção dos resultados observados tende a estar correta nestes grupos. O resultado, entretanto, foi mais limitado no grupo dos obesos, justamente aquele no qual a prevalência da doença é maior.

Há poucos estudos de análise e validação externa do C-NASH na literatura. Por ser um escore que utiliza poucas variáveis clínicas e de fácil cálculo, seu potencial de aplicabilidade é alto, porém mais estudos são necessários. É importante ressaltar que a esteato-hepatite é a variante do espectro da DHGNA para a qual não existem métodos de imagem disponíveis até o presente momento, ao contrário da esteatose e da fibrose. A biópsia hepática é considerada não apenas o padrão-ouro, mas também o único método fidedigno para seu diagnóstico. Dessa forma, o desenvolvimento e aperfeiçoamento de métodos não-invasivos assumem uma importância ainda maior nessa situação.

Os principais pontos fortes e limitações de cada escore não-invasivo analisado no presente estudo estão relacionados na Tabela 14.

Tabela 14. Principais aspectos positivos e limitações dos escores analisados no presente estudo

	Aspectos positivos	Limitações
NFS	• Alto valor preditivo negativo em todos os grupos de IMC em todos os cenários • Alta especificidade em indivíduos eutróficos • Alta acurácia global em todos os grupos de IMC após exclusão dos resultados indeterminados	• Alto número de resultados indeterminados • Baixa sensibilidade geral • Baixo valor preditivo positivo geral
HSI	• Alta sensibilidade no cálculo geral e nos indivíduos obesos • Alto VPP foi alto em indivíduos obesos • Alto VPN em indivíduos eutróficos • Moderada acurácia global em indivíduos obesos	• Alto número de resultados indeterminados • Baixa especificidade geral • Baixo valor preditivo positivo em indivíduos eutróficos • Acurácia global limitada em indivíduos não-obesos
APRI	• Alta especificidade geral • Alto valor preditivo positivo geral • Alto valor preditivo negativo geral • Alta acurácia geral	• Baixa sensibilidade geral
C-NASH	• Alta especificidade geral • Alto valor preditivo positivo geral • Alto valor preditivo negativo em indivíduos não-obesos • Alta acurácia em indivíduos não-obesos	• Baixa sensibilidade geral • Acurácia global limitada em indivíduos obesos

A principal limitação do presente estudo foi o tamanho da amostra, além da alta proporção de indivíduos com sobrepeso e obesidade, uma vez que a prevalência de obesidade era alta mesmo nos indivíduos submetidos à colecistectomia. A biópsia hepática, mesmo constituindo o padrão-ouro na análise da DHGNA, também não é isenta de falhas, uma vez que pode haver problemas em relação à variabilidade amostral e à técnica de obtenção da mesma. Sousa-Filho et al compararam biópsias do lobo hepático direito e esquerdo dos mesmos pacientes coletadas no mesmo tempo cirúrgico e demonstraram uma discordância de 8,7% entre elas [28].

Assim, existe grande aplicabilidade dos escores na prática clínica, principalmente para rastreamento populacional dos indivíduos com fatores de risco para desenvolvimento da DHGNA e de suas formas mais graves. Uma vez identificados os indivíduos com escores alterados e em alto risco de apresentar alguma forma da doença, os mesmos devem ser avaliados para necessidade de exames complementares mais direcionadas e até biópsia hepática. O uso de escores clínicos, portanto, traria à prática clínica, uma ferramenta para avaliação da DGNHA, tanto no seu diagnóstico como no seguimento, e potencialmente reduziria o número de biópsias hepáticas desnecessárias. Os achados do presente estudo são úteis para definir grupos estratificados por estado nutricional para os quais determinados escores são mais ou menos apropriados para avaliação de diferentes formas do espectro da DHGNA.

Devido à alta prevalência de obesidade e DHGNA na população, além da presença de diferentes escores para diferentes estágios da doença e sua difícil interpretação, foi elaborado um manual institucional de assistência (Apêndice I) para facilitar a identificação e diagnóstico de DHGNA por parte dos profissionais da saúde e fornecer informações sobre as principais características, vantagens e limitações de cada escore em populações de diferentes grupos de acordo com o IMC.

6. CONCLUSÕES

- 1) Os escores não-invasivos analisados no presente estudo (NFS, HSI, APRI e C-NASH) apresentaram acurácias heterogêneas para avaliação da DHGNA nos diferentes grupos estratificados de acordo com o IMC.
- 2) As acurácias diagnósticas para aspectos específicos do espectro histopatológico da DHGNA variaram de acordo com o grupo analisado após estratificação por IMC:
 - NFS: considerando todos os cenários analisados para o diagnóstico de fibrose avançada, apresentou alto valor preditivo negativo em todos os grupos e alta especificidade nos indivíduos com IMC < 25 kg/m².
 - HSI: considerando todos os cenários analisados para diagnóstico de esteatose, apresentou sensibilidade, valor preditivo e acurácia global elevadas nos indivíduos obesos e alto valor preditivo negativo nos indivíduos com IMC < 25 kg/m².
 - APRI: apresentou especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia global elevadas em todos os grupos para o diagnóstico de fibrose avançada.
 - C-NASH: apresentou alta especificidade e valor preditivo positivo em todos os grupos, alto valor preditivo negativo e acurácia global nos indivíduos não-obesos para o diagnóstico de esteato-hepatite.
- 3) Foi elaborado um manual institucional de assistência contendo uma análise crítica dos escores analisados neste estudo e orientando a respeito de sua interpretação nos diferentes grupos estratificados por IMC. (Apêndice I)

REFERÊNCIAS

1. Qureshi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(26): 3540-53.
2. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev*. 2017;49(2):197-211.
3. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116:1413-1419.
4. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *MayoClin Proc*. 1980;55:434-438.
5. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67 (1):123-133.
6. Cotrim HP, Parise ER, Figueiredo-Mendes C, Galizzi-Filho J, Porta G, Oliveira CP. Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian Society of Hepatology consensus. *ArqGastroenterol*. 2016;53(2): 118-22.
7. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review [published correction appears in JAMA. 2020 Apr 28;323(16):1619]. *JAMA*. 2020;323(12):1175-1183.
8. Younossi ZM, Tampi R, Priyadarshini M, Nader F, Younossi IM, Racila A. Burden of illness and economic model for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Hepatology*. 2019;69(2):564-572.
9. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2004; 24(1): 3-20.
10. Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: a spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2004;40(2):475-83.

- 11.** Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Biochemical, Metabolic and Clinical Implications. *Hepatology*. 2010; 51(2): 679-89.
- 12.** Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. 2010;59(7):969-74.
- 13.** Pais R, Pascale A, Fedchuck L, Charlotte F, Poynard T, Ratziu V. Progression from isolated steatosis to steatohepatitis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(1):23-8.
- 14.** Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol*. 2013;59(3):550-6.
- 15.** Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
- 16.** Reis Júnior, P. M. [Steatosis and steatohepatitis frequency in necropsies by violent death in the adult population] (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo). São Paulo, 2016.
- 17.** Larter CZ, Chitturi S, Heydet D, Farrell GC. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25(4): 672-90.
- 18.** Cazzo E, Jimenez LS, Gestic MA, Utrini MP, Chaim FHM, Chaim FDM, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Simple Glucose Metabolism Parameters may Reliably Predict Nonalcoholic Fatty Liver Disease Features. *ObesSurg*. 2018;28(1):187-194.
- 19.** Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012; 142(4): 711-725.e6.
- 20.** McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(suppl 1): S17–S29.

21. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewé W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22(3): 222-6.
22. Shalhub S, Parsee A, Gallagher SF, Haines KL, Willkomm C, Brantley SG, et al. The importance of routine liver biopsy in diagnosing nonalcoholic steatohepatitis in bariatric patients. *Obes Surg*. 2004; 14(1): 54-9.
23. Mahawar KK, Parmar C, Graham Y, Abouleid A, Carr WR, Jennings N, et al. Routine Liver Biopsy During Bariatric Surgery: an Analysis of Evidence Base. *Obes Surg*. 2016;26(1):177-81.
24. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut* 2020;69:1382-1403.
25. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, et al. Pathophysiology of non alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2016;17(12):2082.
26. Ratzu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128:1898-1906.
27. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2614-8.
28. Sousa-Filho PHF, Jimenez LS, Callejas GH, Concon MM, Braga JGR, Marques RA, et al. Bilobar Hepatic Histological Variability in Obese Individuals Undergoing Bariatric Surgery: an Analysis of Paired Wedge Biopsies. *Obes Surg*. 2020;30(12):5125-5128.
29. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2005;41(6):1313-1321.

30. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
31. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237-264.
32. Kruger CF, Daniels CR, Kidd M, Swart G, Brundyn K, van Rensburg C, et al. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S Afr Med J*. 2011 Jun 27;101(7):477-80.
33. 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;45(4):846-54.
34. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42: 503– 508.
35. Tai CM, Yu ML, Tu HP, Huang CK, Hwang JC, Chuang WL. Derivation and validation of a scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in Taiwanese patients with severe obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(4):686-692.
36. Tan CH, Al-Kalifah N, Ser KH, Lee YC, Chen JC, Lee WJ. Long-term effect of bariatric surgery on resolution of nonalcoholic steatohepatitis (NASH): An external validation and application of a clinical NASH score. *Surg Obes Relat Dis*. 2018; 14(10): 1600-1606.
37. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.

38. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open* 2016;6(11):e012799.
39. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344:495–500.
40. van der Poorten D, Kwok A, Lam T, Ridley L, Jones DB, Ngu MC, et al. Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy in a major Australian teaching hospital. *Intern Med J*. 2006;36:692–699.
41. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF) Hepatology. 2000;32:477–481.
42. Cui Z, Wright JD, Accordino MK, Buono D, Neugut AI, Hu JC, et al. Safety, Utilization, and Cost of Image-Guided Percutaneous Liver Biopsy Among Cancer Patients. *Cancer Invest*. 2016;34(4):189-96.
43. Kliever MA, Sheafor DH, Paulson EK, Helsper RS, Hertzberg BS, Nelson RC. Percutaneous liver biopsy: a cost-benefit analysis comparing sonographic and CT guidance. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(5):1199-202.
44. Wong VW, Wong GLH, Chim AML, Tse ML, Tsang SWC, Hui AY, et al. Validation of the NAFLD Fibrosis Score in a Chinese Population With Low Prevalence of Advanced Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1682-8.
45. Jun DW, Kim SG, Park SH, Jin SY, Lee JS, Lee JW, et al. External validation of the nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score for assessing advanced fibrosis in Korean patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(5):1094-1099.
46. Qureshi K, Clements RH, Abrams GA. The Utility of the “NAFLD Fibrosis Score” in Morbidly Obese Subjects with NAFLD. *OBES SURG*. 2008;18:264–270.
47. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhouri N, Wong VWS, Romero-Gomez M, Okanoue T, et al. Noninvasive Tests Accurately Identify Advanced Fibrosis due to NASH: Baseline Data From the STELLAR Trials. *Hepatology*. 2019;70(5):1521-1530.

48. Xun YH, Fan JG, Zang GQ, Liu H, Jiang YM, Xiang J, et al. Suboptimal performance of simple noninvasive tests for advanced fibrosis in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dig Dis*. 2012;13(11):588-95.
49. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, Van Natta M, Loomba R, Guy C, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Fibrosis Models to Detect Change in Fibrosis Stage. *ClinGastroenterolHepatol*. 2019;17(9):1877-1885.
50. Meneses D, Oliveira A, Corripio R, Méndez MDC, Romero M, Calvo-Viñuelas I, et al. Performance of Noninvasive Liver Fibrosis Scores in the Morbid Obese Patient, Same Scores but Different Thresholds. *Obes Surg*. 2020;30(7):2538-2546.
51. Cheung CL, Lam KSL, Wong ICK, Cheung BMY. Non-invasive score identifies ultrasonography-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease and predicts mortality in the USA. *BMC Med*. 2014;12:154.
52. Chen LD, Huang JF, Chen QS, Lin GF, Zeng HX, Lin XF et al. Validation of fatty liver index and hepatic steatosis index for screening of non-alcoholic fatty liver disease in adults with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(22):2670-2676.
53. Shen YN, Yu MX, Gao Q, Li YY, Huang JJ, Sun CM, et al. External validation of non-invasive prediction models for identifying ultrasonography-diagnosed fatty liver disease in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(30):e7610.
54. Zhu J, He M, Zhang Y, Li T, Lui Y, Xu Z, et al. Validation of simple indexes for nonalcoholic fatty liver disease in western China: a retrospective cross-sectional study. *Endocr J*. 2018;65(3):373-381.
55. Meffert PJ, Baumeister SE, Lerch MM, Mayerle J, Kratzer W, Völzke H. Development, External Validation, and Comparative Assessment of a New Diagnostic Score for Hepatic Steatosis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1404-14.
56. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment PharmacolTher*. 2014;40(10):1209-22.

- 57.** Goulart AC, de Oliveira IRS, Alencar AP, dos SantosMSC, SantosIS, Margatho B, et al. Diagnostic accuracy of a noninvasive hepatic ultrasound score for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J.* 2015;133(2):115-24.
- 58.** Perazzo H, Benseñor I, Mill JG, Pacheco AG, da Fonseca MJM, Griep RH, et al. Prediction of Liver Steatosis Applying a New Score in Subjects from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *J ClinGastroenterol.* 2020;54(1):e1-e10.

Apêndice I – Manual Institucional de Assistência



Série

Manuais do

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP

Manual de Processos de Trabalho da

SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO

**UTILIZAÇÃO DE ESCORES NÃO-
INVASIVOS NA DOENÇA HEPÁTICA
GORDUOSA NÃO-ALCOÓLICA**

1^a edição

Campinas

2021

EQUIPE RESPONSÁVEL PELA ELABORAÇÃO

SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO

Dra. Laísa Simakawa Jimenez

Prof. Dr. Everton Cazzo

SUMÁRIO:

Objetivos		5
Definição		5
Prevalência		5
Fisiopatologia		5
Fatores de Risco		6
História Clínica		6
Exame Físico		6
Exames Complementares		7
Escore Clínicos		8
Análise Crítica dos Escores		11
Conclusões		14
Referências		15

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA

Objetivo:

Este manual tem como objetivo auxiliar os profissionais de saúde no diagnóstico e manejo da Doença Hepática Gordurosa Não-alcoólica (DHGNA), através da utilização de escores clínicos não-invasivos, calculados através de parâmetros simples e disponíveis na prática clínica.

Definição:

A DHGNA é definida como acúmulo de gordura excessiva no fígado na ausência de consumo de álcool ou qualquer causa secundária.

Prevalência:

Estima-se que 25% da população mundial apresente algum grau de DHGNA.

Fisiopatologia:

A fisiopatologia da DHGNA primária não está bem estabelecida, porém já são conhecidos os fatores predisponentes como a obesidade e a resistência à insulina. Considera-se que a DHGNA seja multifatorial e poligênica. Estudos mais recentes correlacionam aporte excessivo de ácidos graxos e oxidação mitocondrial como parte do mecanismo fisiopatológico da doença.

Fatores de Risco:

- Obesidade e sobrepeso

- Diabetes mellitus
- Dislipidemia
- Hipertensão arterial

História Clínica:

A DHGNA é assintomática nas suas formas iniciais, apenas manifestando sintomas nas fases de doença avançada com fibrose. Sintomas como icterícia, prurido, hematomas, aumento volume abdominal, hematêmese, ginecomastia, entre outros, já são manifestações de cirrose hepática e insuficiência hepática.

Exame Físico:

O exame físico na DHGNA de forma geral é normal, podendo apresentar alterações inespecíficas como obesidade, hepatomegalia e aumento da circunferência abdominal. Alterações como ascite, ginecomastia, icterícia e circulação colateral podem ser encontradas nas formas avançadas da doença, quando ocorrem cirrose e insuficiência hepática.

Para caracterizar os pacientes com alto risco de desenvolver a DHGNA, o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) é importante.

$$\text{IMC} = \text{Peso (KG)} / \text{Altura (m)}^2$$

IMC	Classificação
Abaixo de 18,5	Baixo peso
18,6-24,9	Eutrófico
25-29,9	Sobrepeso
30-34,9	Obesidade Grau I

35-39,9	Obesidade Grau II
Acima de 40	Obesidade Grau III (mórbida)

Exames Complementares:

O exame padrão ouro para diagnóstico da DHGNA é a biópsia hepática, contudo é um exame de alto custo e que apresenta riscos, fatores que inviabilizam seu uso em larga escala para a população geral e mesmo para a população com fatores de risco.

Outros exames que podem auxiliar no diagnóstico da doença são:

- Ultrassonografia abdominal
- Transaminases: Aspartato aminotransferase (AST) e Alanina aminotransferase (ALT)
- Enzimas canaliculares: Fosfatase Alcalina (FALC) e Gama Glutamiltransferase (GGT)
- Bilirrubina total e frações (direta, indireta)
- Coagulograma
- Creatinina
- Hemograma e contagem de plaquetas (PLQ)
- Triglicérides (TRIG)
- Colesterol total e frações

Escores Clínicos:

Os escores clínicos surgiram como ferramentas não invasivas para auxiliar a identificação dos pacientes com maior risco para as diversas formas da DHGNA, desde esteatose hepática, esteato-hepatite até fibrose hepática. São alguns deles:

1- *Hepatic Steatosis Index (HSI)*

O HSI é calculado através de cinco variáveis:

- ALT

- AST
- IMC
- Presença de DM
- Sexo

$$\text{HSI} = 8 \times \text{ALT/AST} + \text{IMC} (+2 \text{ se DM+}; +2 \text{ se feminino})$$

Foi elaborado como preditor de esteatose hepática.

Um valor de HSI abaixo de 30 exclui a presença de esteatose e um valor acima de 36 indica a presença de esteatose.

2- C-NASH

O escore c-NASH é calculado através de três variáveis:

- IMC
- ALT
- TRIGLICERÍDEOS

Foi desenvolvido para detectar presença de esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA).

VARIÁVEL	PONTO
IMC > 45	2
45 > IMC > 40	1
ALT > 40	2
TRIG > 140	1

Escore maiores ou iguais a 3 indicam alto risco de EHNA.

3- AST to platelet ratio index (APRI)

O escore APRI foi um modelo criado para prever fibrose avançada e cirrose em pacientes com hepatite C crônica, contudo foi posteriormente validado para uso na DHGNA.

Utiliza apenas duas variáveis:

- Aspartato aminotransferase (AST)
- contagem de plaquetas (PLQ)

$$\text{APRI} = (\text{AST/PLQ}) \times 100$$

Um valor de APRI menor ou igual a 0,5 indica ausência de fibrose significativa e um valor acima de 1,5, por sua vez, presença de fibrose significativa.

4- NADFL *fibrosis score* (NFS)

O escore NFS foi desenvolvido como preditor de fibrose hepática avançada.

É calculado através de seis variáveis:

- Idade
- índice de massa corporal (IMC)
- albumina (ALB)
- hiperglicemia
- Contagem de plaquetas (PLQ)
- Razão entre aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT).

O cálculo é feito da seguinte forma:

$$\text{NFS} = 1,675 + 0,037 \times \text{idade (anos)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times \text{IFG/diabetes (SIM= 1, NÃO = 0)} + 0,99 \times \text{razão AST/ALT} - 0,013 \times \text{plaq (x10}^9\text{/l)} - 0,66 \times \text{albumina (g/dl)}$$

Um escore maior que 0,676 indica presença de fibrose significativa enquanto um escore menor que – 1,455 indica ausência de fibrose significativa.

Análise dos escores:

Com relação ao uso dos escores na prática clínica, segue a análise dos diferentes escores dentro dos diferentes grupos de IMC em população do HC-UNICAMP. Em exames onde pode haver resultados indeterminados, foram utilizadas três métricas diferentes, de acordo com o protocolo STARD 2015: estatística tradicional, excluindo os indeterminados, “melhor cenário” (considerando os indeterminados como verdadeiros positivos ou negativos) e “pior cenário” (considerando os indeterminados como falsos negativos ou positivos).

1- *Hepatic Steatosis Index (HSI)*

		GERAL	IMC<25	IMC 25-30	IMC>30
SENSIBILIDADE	Clássica	99%	66,7%	100%	100%
	Melhor cenário	99%	85,7%	100%	100%
	Pior cenário	99%	28,6%	68,6%	98,7%
ESPECIFICIDADE	Clássica	27,9%	70,4%	0%	0%
	Melhor cenário	52%	83,3%	50%	0%
	Pior cenário	18,6%	39,6%	0%	0%
VPP	Clássica	67,3%	20%	63,2%	73,5%
	Melhor cenário	70,7%	42,9%	71,4%	73,8%
	Pior cenário	54,9%	6,5%	46,2%	73,6%
VPN	Clássica	95%	95%	NA	NA
	Melhor cenário	98,2%	97,6%	100%	NA
	Pior cenário	51,4%	79,2%	0%	0%
ACURÁCIA	Clássica	70,6%	70%	63,2%	73,5%
	Melhor cenário	77,4%	83,6%	77,8%	73,8%
	Pior cenário	54,3%	38,2%	38,1%	72,8%

2- C-NASH

	GERAL	IMC<25	IMC 25-30	IMC>30
SENSIBILIDADE	16,9%	20%	12,5%	18,2%
ESPECIFICIDADE	100%	100%	100%	100%
VPP	100%	100%	100%	100%
VPN	74,3%	92,6%	77,1%	62,1%
ACURÁCIA	75,6%	92,7%	77,8%	65,1%

3- *AST to platelet ratio index (APRI)*

	GERAL	IMC<25	IMC 25-30	IMC>30
SENSIBILIDADE	5,9%	0%	0%	11,1%
ESPECIFICIDADE	100%	100%	100%	100%
VPP	100%	NA	NA	100%
VPN	92,7%	90,9%	93,7%	92,2%
ACURÁCIA	92,7%	90,9%	93,7%	92,2%

4- NADFL *fibrosis score* (NFS)

		GERAL	IMC<25	IMC 25-30	IMC>30
SENSIBILIDADE	Clássica	9,1%	0%	0%	25%
	Melhor cenário	41,2%	0%	50%	62,5%
	Pior cenário	5,9%	0%	0%	12,5%
ESPECIFICIDADE	Clássica	90,2%	92,1%	89,2%	89,7%
	Melhor cenário	93,1%	94%	93,2%	92,6%
	Pior cenário	63,2%	70%	55,9%	64,2%
VPP	Clássica	6,7%	0%	0%	12,5%
	Melhor cenário	33,3%	NA	33,3%	41,7%
	Pior cenário	1,3%	0%	0%	2,9%
VPN	Clássica	92,8%	87,5%	94,3%	95,3%
	Melhor cenário	95%	90,4%	96,5%	96,7%
	Pior cenário	89%	87,5%	89,2%	89,7%
ACURÁCIA	Clássica	84,4%	81,4%	84,6%	86,1%
	Melhor cenário	89,1%	85,5%	90,5%	90,3%
	Pior cenário	58,8%	63,6%	52,4%	60,2%

Análise Crítica dos Escores

ESCORES	Vantagens	Limitações
HSI	• Alta sensibilidade no cálculo geral e nos indivíduos obesos • Alto VPP foi alto em indivíduos obesos • Alto VPN em indivíduos eutróficos • Moderada acurácia global em indivíduos obesos	• Alto número de resultados indeterminados • Baixa especificidade geral • Baixo valor preditivo positivo em indivíduos eutróficos • Acurácia global limitada em indivíduos não-obesos
C-NASH	• Alta especificidade geral • Alto valor preditivo positivo geral • Alto valor preditivo negativo em indivíduos não-obesos • Alta acurácia em indivíduos não-obesos	• Baixa sensibilidade geral • Acurácia global limitada em indivíduos obesos
APRI	• Alta especificidade geral • Alto valor preditivo positivo geral • Alto valor preditivo negativo geral • Alta acurácia geral	• Baixa sensibilidade geral
NFS	• Alto valor preditivo negativo em todos os grupos de IMC em todos os cenários • Alta especificidade em indivíduos eutróficos • Alta acurácia global em todos os grupos de IMC após exclusão dos resultados indeterminados	• Alto número de resultados indeterminados • Baixa sensibilidade geral • Baixo valor preditivo positivo geral

Referências:

- 1- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2004 Feb; 24(1): 3-20.
- 2- Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev.* 2017 May;49(2):197-211.
- 3- Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: a spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2004 Aug;40(2):475-83.
- 4- Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology.* 2012 Apr; 142(4): 711-725.
- 5- Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Biochemical, Metabolic and Clinical Implications. *Hepatology.* 2010 Feb; 51(2): 679-89.
- 6- McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40(suppl 1): S17–S29.
- 7- Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, Chim AM, Yu J, Sung JJ, Chan HL. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut.* 2010 Jul;59(7):969-74.
- 8- Pais R, Pascale A, Fedchuck L, Charlotte F, Poynard T, Ratziu V. Progression from isolated steatosis to steatohepatitis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011 Jan;35(1):23-8.
- 9- Cazzo E, Jimenez LS, Gestic MA, Utrini MP, Chaim FHM, Chaim FDM, Pareja JC, Chaim EA. Type 2 Diabetes Mellitus and Simple Glucose Metabolism Parameters may Reliably Predict Nonalcoholic Fatty Liver Disease Features. *ObesSurg.* 2018;28(1):187-194.

- 10-**Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, Ratziau V; LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol*. 2013 Sep;59(3):550-6.
- 11-**Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518-26.
- 12-**Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, et al. (2010) Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 42: 503– 508.
- 13-**Kruger CF, Daniels CR, Kidd M, Swart G, Brundyn K, van Rensburg C, Kotze M. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. [S Afr Med J](#). 2011 Jun 27;101(7):477-80.
- 14-**Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.
- 15-**Tai CM, Yu ML, Tu HP, et al. Derivation and validation of a scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in Taiwanese patients with severe obesity. *Surg ObesRelat Dis*. 2017;13(4):686-692. doi: 10.1016/j.soard.2016.11.028.
- 16-**Cazzo E, Jimenez LS, Pareja JC, Chaim EA. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on nonalcoholic fatty liver disease evaluated through NAFLD fibrosis score: a prospective study. *ObesSurg*. 2015;25(6):982-5.
- 17-**Tan CH et al. Long-term effect of bariatric surgery on resolution of nonalcoholic steatohepatitis (NASH): An external validation and application of a clinical NASH score. *Surg ObesRelat Dis*. 2018 Jun 6.

- 18-**World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO ObesityTechnicalReport Series, n. 284.
- 19-**Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open* 2016;6(11):e012799.

Apêndice II – Artigo Publicado

Obesity Surgery
<https://doi.org/10.1007/s11695-021-05429-3>



BRIEF COMMUNICATION



Non-Invasive Markers in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Reliability Is Variable According to BMI Status

Laísa Simakawa Jimenez¹ · Rodolfo Araújo Marques¹ · Martinho A. Gestic¹ · Murillo P. Utrini¹ · Felipe D. M. Chaim¹ · Almino C. Ramos¹ · Elinton A. Chaim¹ · Everton Cazzo¹

Received: 17 March 2021 / Revised: 10 April 2021 / Accepted: 13 April 2021
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021

Keywords Fatty liver · Non-alcoholic fatty hepatopathy · Obesity · Liver function tests · Biomarkers

Objective

To analyze whether the accuracies of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) non-invasive markers vary according to body mass index (BMI) status.

Methods

Study Design

This is a cross-sectional study which assessed the diagnostic accuracy of four non-invasive NAFLD markers compared with the gold standard (histopathological evaluation) in individuals with variable BMI statuses.

Study Population

The study population was comprised of 221 individuals who underwent open Roux-en-gastric bypass (RYGB) or laparoscopic cholecystectomy from January 2017 through August 2019 in a tertiary university hospital.

Key Points

- Hepatic steatosis index (HSI) provides many indeterminate results and is more accurate in individuals with obesity.
- NAFLD fibrosis score provides many indeterminate results, but is highly accurate in all groups after exclusion of these indeterminate results.
- AST-to-platelet ratio index (APRI) is poorly sensitive, but is highly accurate in all groups.
- Clinical score for non-alcoholic steatohepatitis (C-NASH) presents limited overall sensitivity and is less accurate in individuals with obesity.

Liver Biopsy and Histopathological Examination

Wedge liver biopsies (2-cm fragments from segments III or IV) were extracted during proceedings. The same Pathology team performed all histopathological analyses. NAFLD-related abnormalities were classified according to the Brazilian Society of Hepatology criteria: (I) steatosis (absent, mild, moderate, or severe); (II) fibrosis (according to the Kleiner-Brunt classification: 0, absent; 1, isolated perisinusoidal or periportal; 2, periportal and perisinusoidal; 3, presence of fibrous septa; 4, cirrhosis); and (III) steatohepatitis (classification in degrees: 0, 1+, 2+, 3+). Grades 3 and 4 fibroses were considered “advanced fibrosis” [1, 2].

Subgroup classification

The participants were classified according to their BMI: normal BMI (18.5–24.9 kg/m²), overweight (25–29.9 kg/m²), and obesity (≥ 30 kg/m²).

Non-invasive markers

The four non-invasive methods evaluated were hepatic steatosis index (HSI) for the assessment of steatosis; NAFLD fibrosis score (NFS) and AST-to-platelet ratio index (APRI) for the assessment of advanced fibrosis; and clinical score for non-alcoholic steatohepatitis (C-NASH). Table 1 presents the main characteristics of each score [3–5, 7].

Statistical Analysis

To compare proportions, chi-square or Fisher’s exact tests were used. The Kruskal-Wallis test was used to compare continuous variables among three groups. Calculations of diagnostic accuracy tests were performed considering liver biopsy

✉ Everton Cazzo
 notrevezco@yahoo.com.br; evertoncazzo@yahoo.com.br

¹ Department of Surgery, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Table 1 Main characteristics of each non-invasive score assessed

Score	Background	How to calculate		Cut-off values and interpretation
HSI	Created by Lee et al. in 2010 to predict the occurrence of steatosis in the general population [3]	HSI = 8 × ALT/AST + BMI (+ 2 if T2DM, + 2 if female)		A score > 36 indicates the presence of steatosis, while a score < 30 indicates absence of steatosis
NFS	Designed by Angulo et al. in 2007 for prediction of advanced fibrosis in NAFLD patients [4]	NFS = −1.675 + 0.037 × age (years) + 0.094 × BMI (kg/m ²) × IGT/T2D (yes =1 OR no = 0) + 0.99 X AST/ALT − 0.013 X platelet count (X 10 ⁹ /L) − 0.66 × albumin (g/dl)		A score over 0.676 indicates advanced fibrosis, while a score below −1.455 excludes advanced fibrosis
APRI	Developed by Wai et al. in 2003 to predict advanced fibrosis and cirrhosis in patients with hepatitis C [5]. In 2011, it was validated for detection of advanced fibrosis in NAFLD [6]	APRI = {[(observed AST/AST (upper limit in iU/L))/platelet count (10 ⁹ /L)] x 100		A score ≥ 0.98 indicates advanced fibrosis
C-NASH	Designed by Tai et al. in 2017 to predict the occurrence of NASH based in clinical characteristics [7]	Clinical aspect	Points	A sum of points ≥ 3 indicates the presence of steatohepatitis
		BMI (kg/m ²)		
		40–45	1	
		>45	2	
		AST > 40 iU/L	2	
		Triglycerides > 140 mg/dL	1	

NAFLD non-alcoholic fatty liver disease; NASH non-alcoholic fatty liver steatohepatitis; HSI hepatic steatosis index; NFS non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score; APRI AST-to-platelet ratio index; C-NASH clinical score for non-alcoholic steatohepatitis

as the gold standard. The software SAS Release 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) was used to perform the analysis.

was $29.6 \pm 5.9 \text{ kg/m}^2$; 111 (50.2%) individuals underwent cholecystectomy and 110 (49.8%) underwent RYGB. The main characteristics of the three groups are presented in Table 2.

Results

Characteristics of the Study Population

There were 221 individuals, of whom 160 (62.4%) were female. The mean age was 45.7 ± 16.4 years, and the mean BMI

HSI

Excluding 51 indeterminate results (23.1%), the following results were observed in the overall sample: sensitivity of 99%, specificity of 27.9%, positive predictive value of 67.3%, negative predictive value of 95%, and accuracy of

Table 2 Comparison of the main characteristics of the study population according to BMI status

	18.5–24.9 kg/m^2	25–29.9 kg/m^2	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	Value of <i>P</i>
<i>N</i>	55	63	103	NA
Gender	M: 16 (29.1%) F: 39 (70.9%)	M: 25 (39.7%) F: 38 (60.3%)	M: 20 (19.4%) F: 83 (80.6%)	0.02
Age (years)	44.8 ± 18.6	52.3 ± 16.7	42.2 ± 13.7	0.0005
BMI (kg/m^2)	22.3 ± 2.2	27.3 ± 1.5	35 ± 13.1	<0.0001
Comorbidity profile				
Hypertension	6 (10.9%)	17 (27%)	61 (59.2%)	<0.0001
Type 2 diabetes	6 (10.9%)	10 (15.9%)	30 (29.1%)	0.01
Dyslipidemia	3 (5.5%)	7 (11.1%)	29 (28.2%)	0.0005
NAFLD-related histopathological aspects				
Steatosis	7 (12.7%)	35 (55.6%)	76 (73.8%)	<0.0001
Steatohepatitis	5 (9.1%)	16 (25.4%)	44 (42.7%)	<0.0001
Overall fibrosis	25 (45.4%)	28 (44.4%)	53 (51.5%)	0.6
Advanced fibrosis	5 (9.1%)	4 (6.4%)	8 (7.8%)	0.9

BMI body mass index; NAFLD non-alcoholic fatty liver disease; *N* number of individuals

Table 3 Diagnostic accuracy of non-invasive markers for non-alcoholic fatty liver disease according to BMI status

		18.5–24.9 kg/m ²	25–29.9 kg/m ²	≥ 30 kg/m ²
HSI	True positive	2	24	75
	False positive	8	14	27
	True negative	19	0	0
	False negative	1	0	0
	Sensitivity (95% CI)	66.7% (9.4–99.2%)	100% (85.8–100%)	100% (95.2–100%)
	Specificity (95% CI)	70.4% (49.8–86.3%)	0 (0–23.2%)	0 (0–12.8%)
	Positive predictive value (95% CI)	20% (8.5–40.2%)	63.2% (46–79.2%)	73.5% (73.5–73.5%)
	Negative predictive value (95% CI)	95% (79–99%)	Not applicable	Not applicable
	Positive likelihood ratio (95% CI)	2.3 (0.8–6.1)	1 (1–1)	1 (1–1)
	Negative likelihood ratio (95% CI)	0.5 (0.1–2.4)	Not applicable	Not applicable
	Overall accuracy (95% CI)	70% (50.6–85.3%)	63.2% (63.2–63.2%)	73.5% (63.9–81.8%)
NFS	True positive	0	0	1
	False positive	3	4	7
	True negative	35	33	61
	False negative	5	2	3
	Sensitivity (95% CI)	0 (0–52.2%)	0 (0–84.2%)	25% (0.6–80.6%)
	Specificity (95% CI)	92.1% (78.6–98.3%)	89.2% (74.6–97%)	89.7% (79.9–95.8%)
	Positive predictive value (95% CI)	0 (not applicable CI)	0 (not applicable CI)	12.5% (2.2–47.3%)
	Negative predictive value (95% CI)	87.5% (86.5–88.5%)	94.3% (93.7–94.9%)	95.3% (92–97.3%)
	Positive likelihood ratio (95% CI)	0 (not applicable CI)	0 (not applicable CI)	2.4 (0.4–15.2)
	Negative likelihood ratio (95% CI)	1.1 (1–1.25)	1.1 (1–1.25)	0.8 (0.5–1.5)
	Overall accuracy (95% CI)	81.4% (66.6–91.6%)	84.6% (69.5–94.1%)	86.1% (75.9–93.1%)
APRI	True positive	0	0	1
	False positive	0	0	0
	True negative	50	59	94
	False negative	5	4	8
	Sensitivity (95% CI)	0 (0–52.2%)	0 (0–60.2%)	11.1% (0.3–48.3%)
	Specificity (95% CI)	100% (92.9–100%)	100% (93.9–100%)	100% (96.2–100%)
	Positive predictive value (95% CI)	Not applicable	Not applicable	100% (not applicable CI)
	Negative predictive value (95% CI)	90.9% (90.9–90.9%)	93.7% (93.7–93.7%)	92.2% (90.3–93.7%)
	Positive likelihood ratio (95% CI)	Not applicable	Not applicable	Not applicable
	Negative likelihood ratio (95% CI)	1 (1–1)	1 (1–1)	0.9 (0.7–1.1)
	Overall accuracy (95% CI)	Not applicable	93.7% (84.5–98.2%)	92.2% (85.3–96.6%)
C-NASH	True positive	1	2	8
	False positive	0	0	0
	True negative	50	47	59
	False negative	4	14	36
	Sensitivity (95% CI)	20% (0.5–71.6%)	12.5% (1.6–38.4%)	18.2% (8.2–32.7%)
	Specificity (95% CI)	100% (92.9–100%)	100% (92.5–100%)	100% (93.9–100%)
	Positive predictive value (95% CI)	100% (not applicable CI)	100% (not applicable CI)	100 (not applicable CI)
	Negative predictive value (95% CI)	92.6% (89–95.1%)	77.1% (73.6–80.2%)	62.1% (58.8–65.3%)
	Positive likelihood ratio (95% CI)	Not applicable	Not applicable	Not applicable
	Negative likelihood ratio (95% CI)	0.8 (0.5–1.2)	0.9 (0.7–1.1)	0.8 (0.7–0.9)
	Overall accuracy (95% CI)	92.7% (82.4–98%)	77.8% (65.5–87.3%)	65.1% (55–74.2%)

HSI hepatic steatosis index; NFS non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score; APRI AST-to-platelet ratio index; C-NASH clinical score for non-alcoholic steatohepatitis; CI confidence interval

Table 4 Main strengths and limitations of each non-invasive score evaluated

	Strengths	Limitations
HSI	•High overall sensitivity and in the obesity group as well •High positive predictive value in the obesity group •High negative predictive value in the normal BMI group •Moderate accuracy in the obesity group	•Many indeterminate results •Low overall specificity •Low positive predictive value in the normal BMI group •Limited accuracy in non-obesity groups
NFS	•High negative predictive value in all BMI groups •High sensitivity in the normal BMI group	•Many indeterminate results •Low overall sensitivity •Low overall positive predictive value
APRI	•High overall accuracy in all BMI groups •High overall specificity •High overall positive predictive value •High overall negative predictive value	•Low overall sensitivity
C-NASH	•High overall accuracy •High overall specificity •High overall positive predictive value •High negative predictive value in non-obesity groups •High accuracy in non-obesity groups	•Low overall sensitivity •Limited accuracy in the obesity group

BMI body mass index; *HSI* hepatic steatosis index; *NFS* non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score; *APRI* AST-to-platelet ratio index; *C-NASH* clinical score for non-alcoholic steatohepatitis; *CI* confidence interval

70.6%. In the normal BMI group, accuracy was 70%, while in the overweight group, it was 63.2%, and in the obesity group, accuracy was 73.5%.

NFS

Excluding the 67 indeterminate results (30.3%) of the analysis, the following overall results were observed: null sensitivity, specificity of 92.11%, null positive predictive value, negative predictive value of 87.5%, and accuracy of 81.4%. The normal BMI group presented an accuracy of 84.6%, while in the overweight group, it was 84.6%, and in the obesity group, it was 86.1%.

APRI

In the entire study population, the APRI score demonstrated a sensitivity of 5.9%, specificity of 100%, positive predictive value of 100%, negative predictive value of 92.7%, and accuracy of 92.7%. In the normal BMI group, accuracy was 93.7%, while in the overweight group, it was 93.7%, and in the obesity group, it was 93.2%.

C-NASH

In the overall population, the C-NASH score showed a sensitivity of 16.9%, specificity of 100%, positive predictive value

of 100%, negative predictive value of 74.3%, and accuracy of 75.6%. In the normal BMI group, accuracy was 92.3%, while in the overweight group, it was 77.8%, and in the obesity group, it was 62.1%.

The complete analyses of the four scores in each subgroup are shown in Table 3.

Discussion

Non-invasive methods are important tools in the context of public health, considering risks and costs associated with biopsy and its inappropriateness for widespread use. Furthermore, biopsy is subjected to the risk of sample variability, which limits its interpretation. However, there is no method with greater accuracy and non-invasive scores can by no means substitute biopsy. [8]

The non-invasive markers analyzed in this study provided heterogeneous results depending on BMI status. Table 3 presents the main strengths and flaws of each marker in this regard considering the results observed. APRI and NFS were both highly accurate, albeit poorly sensitive, since advanced fibrosis is uncommon. A marker capable of detecting incipient fibrosis would be more useful in this context. HSI was only moderately accurate in the three populations, with worse results in the overweight population. Given the high prevalence of simple steatosis, these results limit its widespread use.

Finally, C-NASH presented its worst results in the population with obesity, in which the prevalence of steatohepatitis is higher. The major limitation of this study is its small size, but this does not invalidate its main findings. Hence, these scores are highly applicable in clinical practice but should be carefully interpreted in light of these findings (Table 4).

Conclusion

HSI, NFS, APRI, and C-NASH accuracies varied according to BMI status.

Funding Rodolfo A. Marques was funded by the Institutional Scientific Initiation Scholarship Program – Universidade de Campinas (PIBIC – UNICAMP).

Declarations

Statement of Informed Consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Statement of Human and Animal Rights The study was approved by the local committee of ethics in research under the opinion 3.301.033/ UNICAMP (CAAAE 11471319.6.0000.5404) and all participants signed an informed consent form. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Conflict of Interest The authors declare no competing interests.

References

1. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol*. 2011;10(1):33–7.
2. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–21. <https://doi.org/10.1002/hep.20701>.
3. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):503–8. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.08.002>.
4. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–54. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>.
5. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518–26. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>.
6. Kruger CF, Daniels CR, Kidd M, et al. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S Afr Med J*. 2011;101(7):477–80.
7. Tai CM, Yu ML, Tu HP, et al. Derivation and validation of a scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in Taiwanese patients with severe obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(4):686–92. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.11.028>.
8. Sousa-Filho PHF, Jimenez LS, Callejas GH, et al. Bilobar hepatic histological variability in obese individuals undergoing bariatric surgery: an analysis of paired wedge biopsies. *Obes Surg*. 2020;30(12):5125–8. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04991-6>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da acurácia de escores não-invasivos e da correlação entre os níveis de micronutrientes e vitaminas para avaliação de doença hepática gordurosa não-alcoólica

Pesquisador: EVERTON CAZZO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 11471319.6.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.301.033

Apresentação do Projeto:

Adequada. A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) é definida como deposição anormal de gordura no fígado sem que haja histórico de consumo de álcool e/ou outras causas secundárias. O fígado gorduroso foi descrito inicialmente no começo do século XX por Hartley; apenas em 1980, Ludwig descreveu a ocorrência de esteatose hepática entre indivíduos que não apresentavam consumo significativo de álcool. Sua prevalência vem crescendo rapidamente nas últimas décadas, especialmente em paralelo ao aumento na incidência de obesidade e diabetes tipo 2. Atualmente entre 20-30% da população ocidental são afetados pela DHGNA. Acredita-se que, em 2030, a DHGNA seja a principal indicação de transplante hepático no mundo. Diversos fatores têm sido considerados como envolvidos significativamente na patogênese da DHGNA, como resistência à insulina (RI), lipotoxicidade causada por ácidos graxos livres (AGF) e inflamação crônica. Sua apresentação pode variar desde formas leves, caracterizadas por esteatose hepática simples, até variantes mais graves, como esteato-hepatite nãoalcoólica (EHNA), fibrose e cirrose hepática. Há, inclusive, possibilidade de degeneração e carcinogênese hepática, levando a uma forma específica de carcinoma hepatocelular (CHC). A biópsia hepática é o padrão ouro para diagnóstico da DHGNA, que consiste na presença de depósitos gordurosos no citoplasma de mais de 5% dos hepatócitos. A elevada prevalência de DHGNA torna impraticável a realização de biópsias em todos pacientes. Métodos não invasivos podem auxiliar e identificar pacientes com

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.301.033

maior risco de apresentar as formas evolutivas da doença. A influência dos níveis séricos de micronutrientes e vitaminas sobre a histologia hepática parece ser significativa, porém existem poucos achados conclusivos a respeito desse tema. Os níveis de zinco foram apontados com correlacionados com a presença e gravidade da DHGNA em outros estudos. Nesse contexto, a detecção precoce por meio de ferramentas não invasivas tornou-se relevante. Há uma grande tendência atual a desenvolver escores clínicos e utilizar exames laboratoriais simples para avaliações em larga escala de populações de risco.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a concordância entre os escores não-invasivos de avaliação de DHGNA NFS, C-NASH, BARD, APRI e FIB4 e dos níveis de zinco, vitamina B12, cálcio, vitamina D e paratormônio com os achados do exame histológico do fígado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pesquisadores avaliam não haver riscos previsíveis.

Benefícios:

Os pesquisadores avaliam não haver benefícios diretos aos participantes. Há potencial benefício de ganho ao conhecimento científico sobre o assunto estudado em nosso meio.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo está bem escrito, detalhado e claro. A metodologia é adequada e factível. Será realizado estudo transversal analítico observacional, baseado na consulta a registros médicos e prontuários de indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica e colecistectomia entre os anos de 2016 e 2018. Os critérios de inclusão serão: 1) Indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica; 2) Indivíduos submetidos à colecistectomia por colecistolitíase; 3) De ambos os sexos; 4) Idades entre 18 e 70 anos; 5) Cirurgias onde tenha sido realizada biópsia hepática. Os critérios de exclusão serão: 1) História pregressa ou atual de hepatopatias; 2) História pregressa ou atual de doenças colestáticas; 3) Membros de grupos vulneráveis; 4) Sorologias positivas para hepatopatias virais; 5) Uso pregresso ou atual de álcool e drogas ilícitas; 6) Uso atual ou recente de medicamentos hepatotóxicos. Após a seleção, os prontuários serão solicitados ao sistema de gestão de prontuários do hospital para consulta e anotação de dados. Os exames laboratoriais consultados constam do protocolo habitual do Grupo de Gastrocirurgia do HC-Unicamp: hemograma, glicemia de jejum, insulina, lipidograma completo, proteína C reativa, transaminases e enzimas canaliculares, ácido úrico, hemoglobina glicada, proteína C reativa, coagulograma e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.301.033

proteínas totais e frações, zinco, vitamina B12, cálcio e albumina, que são colhidos no preparo pré-operatório da cirurgia conforme protocolo habitual de assistência. Os escores não-invasivos serão calculados de acordo com descrições prévias: 1) APRI: $AST / LSN / \text{plaquetas (109/L)} \times 1002$ BARD: $IMC \geq 28 = 1$; relação $AST / ALT \geq 0,8 = 2$; diabetes = 1; pontuação 2, razão de probabilidade para fibrose avançada = 173) FIB-4: idade (anos) $\times AST [U/L] / (\text{plaquetas [109/L]} \times (ALT [U/L])^{1/2})$ NAFLD (NFS): $(-1,675 + 0,037 \times \text{idade (ano)} + 0,094 \times IMC (kg/m^2) + 1,13 \times IFG / \text{diabetes (sim = 1, não = 0)} + 0,99 \times \text{relação } AST / ALT - 0,013 \times \text{plaquetas (x109/L)} - 0,66 \times \text{albumina [g/dl]})$ 5) C-NASH: $45 > IMC > 40$ (1 ponto); > 45 (2 pontos), $ALT > 40$ (2 pontos) e triglicérides > 140 (1 ponto) 6) FLI: $(e^{0.953 \times \log_e (\text{triglycerides})} + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log_e (ggt) + 0.053 \times \text{waist circumference} - 15.745) / (1 + e^{0.953 \times \log_e (\text{triglycerides})} + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log_e (ggt) + 0.053 \times \text{waist circumference} - 15.745) \times 100$. As biópsias hepáticas são colhidas sistematicamente durante a realização dos procedimentos cirúrgicos. A DHGNA será avaliada através do exame histológico; as alterações serão classificadas em três categorias: 1) esteatose; 2) fibrose; 3) esteato-hepatite. Cada categoria será classificada em: 1) ausente; 2) leve; 3) moderada; 4) grave. Todos os exames e procedimentos realizados e consultados são normatizados conforme o protocolo habitual de assistência do serviço; nenhum exame ou procedimento adicional será realizado para fins exclusivos de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além do relatório de pesquisa, foi encaminhada a folha de rosto da CONEP assinada pela pesquisadora e complementada por autorização do Coordenador de Assistência do HC UNICAMP. No TCLE a linguagem é clara. Constam o título completo da pesquisa e o nome dos pesquisadores responsáveis. A justificativa da necessidade da pesquisa está clara. Há a descrição dos procedimentos envolvidos. São descritos os riscos e benefícios. Está explicado como será feito o acompanhamento. Está claro o direito de recusa, e que a recusa não acarretará em consequências para o participante da pesquisa. Está claro que haverá confidencialidade dos dados. Está claro que o TCLE será elaborado em duas vias, e que o participante irá receber uma delas. Há dados do CEP, e formas de contato com o pesquisador. Há campo para a rubrica do participante e do pesquisador nas páginas do TCLE, e estas são numeradas. Constam no TCLE dados sobre ressarcimentos e sobre indenização por possíveis danos decorrentes da pesquisa. Consta o Termo de Responsabilidade do Pesquisador, no qual o mesmo assegura ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.301.033

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.301.033

apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1329303.pdf	09/04/2019 13:07:01		Aceito
Folha de Rosto	20190409_120248.pdf	09/04/2019 13:06:23	EVERTON CAZZO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Mestrado_Prof_Laisa_corrigido.pdf	08/04/2019 08:40:31	EVERTON CAZZO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao.pdf	04/04/2019 16:16:20	EVERTON CAZZO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	comprovante_vinculo_unicamp_prof.pdf	04/04/2019 16:09:43	EVERTON CAZZO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Laisa_Mestr_Prof.pdf	04/04/2019 16:09:26	EVERTON CAZZO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 03 de Maio de 2019

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Página 1 de 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: Avaliação da acurácia de escores não-invasivos e da correlação entre os níveis de micronutrientes e vitaminas para avaliação de doença hepática gordurosa não-alcoólica

Nome do(s) responsável(is): Laísa Simakawa Jimenez e Prof. Dr. Everton Cazzo

Número do CAAE: (inserir após aprovação pelo CEP)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante da pesquisa e é elaborado em duas vias, assinadas e rubricadas pelo pesquisador e pelo participante/responsável legal, sendo que uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

Este estudo tem por objetivo avaliar a relação entre os exames laboratoriais e a biópsia do fígado que o Sr(a) fez antes da realização de sua cirurgia bariátrica ou da retirada de sua vesícula. Os exames laboratoriais serão usados para o cálculo de índices chamados de “escores não-invasivos”. O objetivo do estudo é descobrir se através dos resultados dos exames laboratoriais e dos escores não-invasivos é possível prever os achados da biópsia do fígado. A sua participação é voluntária e consiste na permissão para consulta de seu prontuário médico e resultados de exames laboratoriais e de biópsia. O seu tratamento e acompanhamento serão realizados normalmente independentemente de sua participação na pesquisa.

Procedimentos:

Participando do estudo, o Sr(a) está sendo convidado a autorizar os pesquisadores a consultarem seu prontuário, registros médicos e resultados de exames de sangue e de biópsia.

Desconfortos e riscos:

Você não deve participar deste estudo se não for seu desejo, não puder ou não assinar o presente termo de esclarecimento. Como será realizada a consulta de seu prontuário, não há riscos previstos para esse estudo.

Benefícios:

Este estudo não prevê benefícios diretos aos participantes da pesquisa. Prevê-se benefício científico pela possibilidade de aumento no conhecimento sobre a capacidade de exames não-invasivos predizerem os resultados de biópsias, poupando futuros pacientes de procedimentos mais invasivos.

Acompanhamento e assistência:

Você tem o direito à assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário. Você terá acesso aos resultados da pesquisa sempre que solicitado. Você pode descontinuar sua participação na pesquisa em qualquer momento que quiser.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Rubrica do participante: _____

Rubrica do pesquisador: _____

Página 2 de 2

Ressarcimento e Indenização:

A participação no estudo não terá recompensa financeira aos participantes voluntários. Você terá a garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsáveis: Prof. Dr. Everton Cazzo, Depto de Cirurgia; R. Alexander Fleming, S/N; Cidade Universitária Zeferino Vaz; CEP 13085-000; Campinas-SP; e-mail: cazzo@unicamp.br; Fones: (19) 3521-9450; (19) 99603-4408.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do (a) participante da pesquisa: _____

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante da pesquisa)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante da pesquisa. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante da pesquisa.

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

Rubrica do participante: _____

Rubrica do pesquisador: _____

Anexo III – Licença de Uso Artigo Científico

29/04/2021

RightsLink Printable License

SPRINGER NATURE LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Apr 29, 2021

This Agreement between Everton Cazzo ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number 5058190497556

License date Apr 29, 2021

Licensed Content
Publisher Springer Nature

Licensed Content
Publication Obesity Surgery

Licensed Content Title Non-Invasive Markers in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease:
Reliability Is Variable According to BMI Status

Licensed Content
Author Laísa Simakawa Jimenez et al

Licensed Content Date Apr 29, 2021

Type of Use Thesis/Dissertation

Requestor type academic/university or research institute

Format print and electronic

Portion full article/chapter

Will you be
translating? no

Circulation/distribution 1 - 29

29/04/2021

RightsLink Printable License

Author of this Springer
Nature content yes

Title Análise De Acurácia De Escores Não-Invasivos Para Detecção De
Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica em Populações
Estratificadas por Índice de Massa Corporal: Elaboração de um
Manual Assistencial

Institution name UNICAMP

Expected presentation
date May 2021

Requestor Location
Everton Cazzo
Estrada da Rhodia 7700
Casa 08
Campinas, SP 13085000
Brazil
Attn: Everton Cazzo

Customer VAT ID BR28600854830

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

Springer Nature Customer Service Centre GmbH Terms and Conditions

This agreement sets out the terms and conditions of the licence (the **Licence**) between you and **Springer Nature Customer Service Centre GmbH** (the **Licensor**). By clicking 'accept' and completing the transaction for the material (**Licensed Material**), you also confirm your acceptance of these terms and conditions.

1. Grant of License

1. 1. The Licensor grants you a personal, non-exclusive, non-transferable, world-wide licence to reproduce the Licensed Material for the purpose specified in your order only. Licences are granted for the specific use requested in the order and for no other use, subject to the conditions below.

1. 2. The Licensor warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of the Licensed Material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to the Licensor and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version).

1. 3. If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the material.

2. Scope of Licence

2. 1. You may only use the Licensed Content in the manner and to the extent permitted by these Ts&Cs and any applicable laws.

2. 2. A separate licence may be required for any additional use of the Licensed Material, e.g. where a licence has been purchased for print only use, separate permission must be obtained for electronic re-use. Similarly, a licence is only valid in the language selected and does not apply for editions in other languages unless additional translation rights have been granted separately in the licence. Any content owned by third parties are expressly excluded from the licence.

2. 3. Similarly, rights for additional components such as custom editions and derivatives require additional permission and may be subject to an additional fee.

Please apply to

Journalpermissions@springernature.com/bookpermissions@springernature.com for these rights.

2. 4. Where permission has been granted **free of charge** for material in print, permission may also be granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to your work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version.

2. 5. An alternative scope of licence may apply to signatories of the [STM Permissions Guidelines](#), as amended from time to time.

3. Duration of Licence

3. 1. A licence for is valid from the date of purchase ('Licence Date') at the end of the relevant period in the below table:

Scope of Licence	Duration of Licence
Post on a website	12 months
Presentations	12 months
Books and journals	Lifetime of the edition in the language purchased

4. Acknowledgement

4. 1. The Licensor's permission must be acknowledged next to the Licenced Material in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figures/tables/illustrations or abstract, and must be hyperlinked to the journal/book's homepage. Our required acknowledgement format is in the Appendix below.

5. Restrictions on use

5. 1. Use of the Licensed Material may be permitted for incidental promotional use and minor editing privileges e.g. minor adaptations of single figures, changes of format, colour and/or style where the adaptation is credited as set out in Appendix 1 below. Any

other changes including but not limited to, cropping, adapting, omitting material that affect the meaning, intention or moral rights of the author are strictly prohibited.

5. 2. You must not use any Licensed Material as part of any design or trademark.

5. 3. Licensed Material may be used in Open Access Publications (OAP) before publication by Springer Nature, but any Licensed Material must be removed from OAP sites prior to final publication.

6. Ownership of Rights

6. 1. Licensed Material remains the property of either Licensor or the relevant third party and any rights not explicitly granted herein are expressly reserved.

7. Warranty

IN NO EVENT SHALL LICENSOR BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL OR INDIRECT DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

8. Limitations

8. 1. BOOKS ONLY: Where 'reuse in a dissertation/thesis' has been selected the following terms apply: Print rights of the final author's accepted manuscript (for clarity, NOT the published version) for up to 100 copies, electronic rights for use only on a personal website or institutional repository as defined by the Sherpa guideline (www.sherpa.ac.uk/romeo/).

8. 2. For content reuse requests that qualify for permission under the [STM Permissions Guidelines](#), which may be updated from time to time, the STM Permissions Guidelines supersede the terms and conditions contained in this licence.

9. Termination and Cancellation

9. 1. Licences will expire after the period shown in Clause 3 (above).

9. 2. Licensee reserves the right to terminate the Licence in the event that payment is not received in full or if there has been a breach of this agreement by you.

Appendix 1 — Acknowledgements:**For Journal Content:**

Reprinted by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

For Advance Online Publication papers:

Reprinted by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication), advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].)]

For Adaptations/Translations:

Adapted/Translated by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

Note: For any republication from the British Journal of Cancer, the following credit line style applies:

Reprinted/adapted/translated by permission from [the Licensor]: on behalf of Cancer Research UK: : [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

For Advance Online Publication papers:

Reprinted by permission from The [the Licensor]: on behalf of Cancer Research UK: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication), advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].)]

For Book content:

Reprinted/adapted by permission from [the Licensor]: [Book Publisher (e.g. Palgrave Macmillan, Springer etc) [Book Title] by [Book author(s)] [COPYRIGHT] (year of publication)]

Other Conditions:

Version 1.3

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Anexo IV – Declaração de Aceite Capítulo de Livro

DECLARAÇÃO DE ACEITE

A Atena Editora, especializada na publicação de livros e coletâneas de artigos científicos em todas as áreas do conhecimento, com sede na cidade de Ponta Grossa-PR, declara que após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta editora, o artigo intitulado "UTILIZAÇÃO DE ESCORES NÃO-INVASIVOS NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA" de autoria de "LAÍSA SIMAKAWA JIMENEZ, ELINTON ADAMI CHAIM, EVERTON CAZZO", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico "Serviços e Cuidados em Saúde" a ser divulgado em junho de 2021.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público científico e acadêmico o trabalho e parabenizo os autores pelo aceite de publicação.

Reitero protestos de mais elevada estima e consideração.

PONTA GROSSA, 04 de maio de 2021.

Prof.^a Dr.^a Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Chefe
ATENA EDITORA
PREFIXO EDITORIAL DOI 10.22533
PREFIXO EDITORIAL ISBN 93243
Certificado digitalmente por Atena Edição de Livros

Rua Jacob Nadal, 57, Jardim
Carvalho
PONTA GROSSA - PR - CEP:
84016-220

(42) 3323-5493
(42) 99955-2866
www.atenaeditora.com.br

Atena
Editora