

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**RODRIGO BREMER NONES**

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE MODELOS MATEMÁTICOS NÃO  
INVASIVOS NO DIAGNÓSTICO DE FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES COM  
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

**CURITIBA**

**2012**

**RODRIGO BREMER NONES**

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE MODELOS MATEMÁTICOS NÃO  
INVASIVOS NO DIAGNÓSTICO DE FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES COM  
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

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

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Lucia Pedroso**

**Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cláudia Ivantes**

**CURITIBA**

**2012**



Ministério da Educação  
Universidade Federal do Paraná  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
- MESTRADO e DOUTORADO -

## PARECER

Aos vinte e cinco dias do mês de maio do ano de dois mil e doze, a banca examinadora constituída pelos Professores Doutores: **Edna Strauss**, **Julio Cezar Uili Coelho** e a orientadora **Maria Lúcia Alves Pedroso**, exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **Rodrigo Bremer Nones**, do Programa de Pós-Graduação em **Medicina Interna – Mestrado**, da **Universidade Federal do Paraná**, intitulada: **“DESEMPENHO DE MODELOS MATEMÁTICOS NÃO INVASIVOS NO DIAGNÓSTICO DE FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA”**. A Banca examinadora considerou que **Rodrigo Bremer Nones**, apresentou trabalho adequado para dissertação e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua aprovação, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna** e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Curitiba, 25 de maio de 2012.

  
Dra. Edna Strauss

  
Dr. Julio Cezar Uili Coelho

  
Dra. Maria Lúcia Alves Pedroso

## AGRADECIMENTOS

Desenvolver qualquer estudo científico sempre será um grande desafio. Em especial para todos aqueles que, como eu, pesquisam e trabalham e não pesquisam como trabalho. Entretanto, é um desafio bom, que eu prefiro chamar de caminho longo, cheio de incertezas e imperfeições a serem corrigidas, mas que permite a quem o percorre, crescer em senso crítico.

Nada do que consta nesta dissertação seria possível, se não fosse à colaboração dos meus colegas de profissão, Dr.<sup>a</sup> Cláudia Ivantes e Dr. Alcindo Pissaia Júnior, tutores e primeiros incentivadores, além da inestimável preocupação e compreensão da minha orientadora, Dr.<sup>a</sup> Maria Lucia Pedroso. A eles, devo muito, especialmente pela gentileza de compartilharem seus pacientes, meu objeto de pesquisa para a realização deste trabalho.

Além desses, poderia e deveria citar muitos outros colegas de profissão, que em maior ou menor proporção, contribuíram para o desenvolvimento desta dissertação. Dr.<sup>a</sup> Heda Amarante e Dr. Marco Aurélio Lacerda, que construíram minha formação em Gastroenterologia e Hepatologia, Dr. Sérgio Ioshii, revisor dos exames anatomopatológicos, e a todos os acadêmicos de medicina e médicos residentes, que, de maneira quase anônima, frequentaram o ambulatório de Hepatologia do Hospital de Clínicas da UFPR e dividiram comigo a responsabilidade de atender e entender a maior parte dos pacientes deste estudo.

Por fim, e tão importante quanto os demais, um eterno agradecimento à minha família, Carina e Artur, razão do meu viver, assim como aos meus pais, exemplos de pessoas a quem devo tudo o que tenho e terei, simplesmente por estarem ao meu lado, especialmente nos momentos mais difíceis desta caminhada.

*If you can measure that of which you speak, and can express it by a number, you know something of your subject, but if you cannot measure it, your knowledge is meager and unsatisfactory.*

William Thomson, Lord Kelvin (1824-1907)

## RESUMO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma das principais causas de doença hepática no momento, e provavelmente será a principal doença hepática do futuro. Clinicamente, as suas características clínicas vão desde à esteatose hepática simples até a esteatohepatite, que pode ter um pior prognóstico e progredir para fase final doença hepática. O objetivo deste estudo é avaliar o desempenho de modelos matemáticos utilizados no diagnóstico não invasivo de fibrose hepática em pacientes com DHGNA para determinar quando o paciente precisa ser encaminhado para um hepatologista. Foram analisados os pacientes encaminhados pelos endocrinologistas aos serviços ambulatoriais de hepatologia de dois hospitais de Curitiba, Brasil, durante um período de 72 meses. Os resultados calculados utilizando os modelos de avaliação da fibrose hepática APRI, FIB 4, FORNS e NAFLD Fibrosis Score foram analisados e comparados com estadiamento histológico desta população. Sessenta e sete pacientes com NAFLD foram analisados. Quarenta e dois (62,68%) eram do sexo feminino, com idade média de  $54,76 \pm 9,63$  anos, índice de massa corporal médio de  $31,42 \pm 5,64$  e 59 (88,05%) dos 67 casos com intolerância à glicose ou diabetes. O diagnóstico de esteatohepatite foi feito em 45 (76,27%) dos 59 pacientes biopsiados, sendo diagnosticada fibrose hepática avançada (estádios 3 e 4) em 18 (26,86%) dos 67 pacientes da população estudada. Os modelos FIB 4 e NAFLD Fibrosis Score apresentaram alto valor preditivo negativo (93,48% e 93,61%, respectivamente) em pacientes com fibrose hepática grave (estádios 3 e 4). Em conclusão, o uso dos modelos FIB 4 e NAFLD Fibrosis Score em pacientes com NAFLD permite excluir um diagnóstico de doença hepática grave.

**Palavras-chave:** DHGNA; esteatohepatite não-alcoólica, modelos matemáticos, fibrose hepática

## ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a major cause of liver disease at the time, and will probably be the main hepatic disease of the future. Clinically its clinical features range from simple hepatic steatosis to steatohepatitis, which may have a worse prognosis and progress to end stage liver disease. The objective of this study is to evaluate the performance of mathematical models used in non-invasive diagnosis of liver fibrosis NAFLD patients to determine when the patient needs to be referred to a hepatologist. Patients referred by endocrinologists to the liver outpatient departments in two hospitals in Curitiba, Brazil, over a 72-month period were analyzed. The results calculated using the APRI, FIB 4, FORNS and NAFLD Fibrosis Score non-invasive liver fibrosis assessment models were analyzed and compared with histological staging of this population. Sixty-seven patients with NAFLD were analyzed. Forty-two of them (62.68%) were female, mean age was 54.76 ( $\pm 9.63$ ) years, mean body mass index 31.42 ( $\pm 5.64$ ) and 59 (88.05%) of the 67 cases had glucose intolerance or diabetes. A diagnosis of steatohepatitis was made in 45 (76.27%) of the 59 biopsied patients, and advanced liver fibrosis (stages 3 and 4) was diagnosed in 18 (26.86%) of the 67 patients in the study population. The FIB 4 and NAFLD Fibrosis Score models had a high negative predictive value (93.48% and 93.61%, respectively) in patients with severe liver fibrosis (stages 3 and 4). In conclusion, use of the FIB 4 and NAFLD Fibrosis Score models in NAFLD patients allows a diagnosis of severe liver disease to be excluded.

**Keyword:** NAFLD; nonalcoholic steatohepatitis; mathematical model; liver fibrosis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - CURVA ROC PARA OS MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA PARA OS PACIENTES DO GRUPO B.....	20
FIGURA 2 - CURVA ROC PARA OS MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA PARA OS PACIENTES DO GRUPO C.....	21

## LISTA DE QUADRO E TABELAS

QUADRO 1 - CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES CONFORME RESULTADO DO SEU ESTADIAMENTO HISTOLÓGICO ENCONTRADO .....	15
TABELA 1 - DADOS DEMOGRÁFICOS, LABORATORIAIS, HISTOLÓGICOS E RESULTADOS DE MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA DE TODOS OS PACIENTES .....	17
TABELA 2 - COMPARAÇÃO DE DADOS DEMOGRÁFICOS, LABORATORIAIS E RESULTADOS DE MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA ENTRE OS PACIENTES DO GRUPO A (FIBROSE 0 E 1) E PACIENTES DO GRUPO B (FIBROSE 2, 3 E 4).....	18
TABELA 3 - COMPARAÇÃO DE DADOS DEMOGRÁFICOS, LABORATORIAIS E RESULTADOS DE MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA ENTRE OS PACIENTES COM FIBROSE HEPÁTICA GRAU 0, 1 E 2 E PACIENTES DO GRUPO C (FIBROSE 3 E 4) .....	18
TABELA 4 - COMPARAÇÃO DE DADOS DEMOGRÁFICOS, LABORATORIAIS E RESULTADOS DE MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA ENTRE OS PACIENTES COM FIBROSE HEPÁTICA GRAU 0, 1, 2 E 3 E PACIENTES DO GRUPO D (FIBROSE 4).....	19
TABELA 5 - COMPARAÇÃO DE DESEMPENHO DOS DIFERENTES MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES DO GRUPO B .....	20
TABELA 6 - COMPARAÇÃO DE DESEMPENHO DOS DIFERENTES MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES DO GRUPO C .....	21
TABELA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES DO GRUPO C NA BIÓPSIA HEPÁTICA .....	25
TABELA 8 - COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES DO GRUPO B NA BIÓPSIA HEPÁTICA .....	26

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT	- Alanino amino transferase
AST	- Aspartato amino transferase
AUROC	- <i>Area under ROC curve</i>
DHGNA	- Doença hepática gordurosa não alcoólica
GGT	- Gama glutamil-transferase
ROC	- <i>Receiver operating characteristic</i>
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
VPN	- Valor preditivo negativo
VPP	- Valor preditivo positivo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>27</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>28</b>
	<b>ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS</b> .....	<b>34</b>
	<b>ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	<b>36</b>
	<b>ANEXO 3 - QUADRO DE DADOS DEMOGRÁFICOS, LABORATORIAIS, HISTOLÓGICOS E RESULTADOS DE MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA DE TODOS OS PACIENTES</b> .....	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é tema de interesse recente, que passou a receber importância na hepatologia em paralelo ao fenômeno mundial de ganho excessivo de peso e aumento dos casos de Diabetes tipo 2 (WREE et al., 2011).

Define-se a DHGNA como uma condição em que há um depósito excessivo de gordura no fígado (esteatose hepática), sob a forma de triglicerídeos, numa proporção maior do que 5% do peso do órgão e na ausência de consumo significativo de álcool pelo paciente (LORIA et al., 2005; LONARDO et al., 2005).

Atualmente, a resistência à insulina é considerada como a sua principal causa, caracterizando a forma primária da doença (FARRELL; LARTER, 2006; RATZIU et al., 2010; KRAWCZYK et al., 2010). Levando em conta os achados fenotípicos comuns a esta condição, como a obesidade central, o Diabetes, a dislipidemia, entre outras alterações cardiometabólicas, a DHGNA é tida como a manifestação hepática da síndrome metabólica (HARRISON; BISCEGLIE, DI, 2003). Todavia, causas secundárias de esteatose hepática devem ser rotineiramente investigadas, entre elas: infecções virais, doenças genéticas e metabólicas, causas nutricionais, além da exposição a certas toxinas e o uso de medicamentos (LORIA et al., 2005).

A quantidade máxima de álcool consumida para que seja feito o diagnóstico de DHGNA é motivo de divergência. Sugere-se que esse consumo não deva ser superior a 20g ao dia ou 140g por semana para os homens e a 10g ao dia ou 70g por semana para as mulheres (FARRELL; LARTER, 2006; FARRELL, 2009), embora outros autores considerem aceitável um consumo ligeiramente maior (RATZIU et al., 2010). Contudo, mesmo nos pacientes usuários de álcool, pode-se questionar se as alterações metabólicas secundárias à resistência à insulina não são mais significativas para a evolução da doença hepática do que o próprio consumo do álcool (LORIA et al., 2005; BYRNE et al., 2009).

Uma prevalência de 20 a 30% da DHGNA é esperada para a população ocidental (BELLENTANI et al., 2010). Mudanças no estilo de vida e da dieta, associadas à inatividade física e à predisposição genética, têm papel central neste processo (FARRELL, 2009). Os dados epidemiológicos brasileiros se assemelham aos descritos em outros países. O excesso de peso é encontrado em cerca da metade

da população adulta do Brasil e o Diabetes, em 5,2% (IBGE, 2010; COTRIM et al., 2011).

A DHGNA pode ser classificada em esteatose hepática simples ou em esteato-hepatite. Na esteatose hepática simples, há um depósito de gordura predominantemente do tipo macrovesicular, sem inflamação hepática significativa. Na esteato-hepatite, além deste depósito de gordura, são achados sinais de injúria celular (balonização), focos de necrose hepatocitária e inflamação hepática significativa, que pode ser lobular ou portal. Essas alterações podem vir acompanhadas de fibrose hepática, que é principalmente do tipo pericelular na zona 3 do ácino hepático (BRUNT, 2010).

A esteatose hepática simples representa a maior parte dos casos e é tida como estágio inicial da doença, de evolução benigna (PREISS; SATTAR, 2008; BELLENTANI et al., 2010; RATZIU et al., 2010). Entretanto, estima-se que 10% destes evoluirão para um quadro sequencial de esteato-hepatite, em que há risco de desenvolver uma doença hepática progressiva em 8 a 26% dos casos, caracterizada pelo surgimento de cirrose hepática e suas complicações, além da possibilidade de evolução ao hepatocarcinoma (WREE et al., 2011).

A distinção entre essas condições é um grande desafio, uma vez que a maior parte dos pacientes é assintomática (FARRELL; LARTER, 2006; BAYARD et al., 2006; VUPPALANCHI; CHALASANI, 2009). De forma semelhante, quase 50% dos casos têm enzimas hepáticas normais e os exames de imagem podem subestimar a existência da DHGNA (BELLENTANI et al., 2010; RATZIU et al., 2010). Nesse contexto, a biópsia hepática é importante. Considerada como um teste padrão-ouro para o diagnóstico da DHGNA, esta ainda permite a graduação e o estadiamento da doença (KLEINER et al., 2005; BRUNT, 2010).

Porém, a realização rotineira de biópsias hepáticas é controversa, uma vez que é um procedimento invasivo, não isento de riscos, como dor, sangramento e inclusive óbito (BAYARD et al., 2006). Além disso, a distribuição irregular da doença no parênquima hepático, somada à variabilidade da interpretação dos achados histológicos intra e interobservador, pode levar a um diagnóstico inadequado da DHGNA em até 27% dos casos (OLIVEIRA, DE et al., 2007; MUSSO et al., 2011; SUMIDA et al., 2014; TAKAHASHI; FUKUSATO, 2014).

Nos últimos anos, criaram-se métodos diagnósticos laboratoriais não invasivos para avaliação do dano hepático, sem a necessidade de biópsia hepática. Quando aplicados para o diagnóstico da DHGNA, são divididos em testes que procuram a

existência de inflamação tecidual, para distinguir esteatose hepática simples de esteato-hepatite, como os testes NashTest e citoqueratina-18, ou testes que avaliam a existência e intensidade de fibrose hepática. Estes são resultados de modelos matemáticos ou de algoritmos diagnósticos, como os testes: ELF panel, Fibrometer, Fibrotest, Escore de fibrose da Mayo Clinic, FIB4, FORNS e BARD (DOWMAN et al., 2011).

Além desses testes laboratoriais, métodos de imagem, como a elastografia e o fibroscan têm sido usados com sucesso para avaliar a fibrose hepática na DHGNA (CLARK; PATEL, 2011).

Uma vantagem de todos esses métodos não invasivos é a possibilidade de eles serem realizados de forma sequencial para o controle da doença, permitindo uma análise linear do paciente (RATZIU et al., 2010).

Contudo, publicações que avaliam o desempenho desses métodos em pacientes com DHGNA na população brasileira são escassas (PIMENTEL et al., 2010).

## **1.1 OBJETIVO**

Avaliar o desempenho de diferentes modelos matemáticos não invasivos para o diagnóstico da fibrose hepática em pacientes com DHGNA atendidos em ambulatórios de hepatologia de dois hospitais terciários de Curitiba – Brasil.

## 2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, realizado em pacientes atendidos em Ambulatórios de Hepatologia de dois hospitais terciários de Curitiba – Brasil (Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e Hospital Nossa Senhora das Graças), entre março de 2005 e janeiro de 2011.

Foram selecionados todos pacientes com diagnóstico ecográfico de esteatose hepática e que consentiram ser submetidos à biópsia hepática percutânea nesse período, como parte de um estudo já em andamento nos ambulatórios dos hospitais acima referidos. Além desses, foram incluídos alguns pacientes com cirrose hepática secundária à DHGNA sem biópsia hepática, cujo diagnóstico baseou-se em imagens ecográficas compatíveis com cirrose. Tais casos apresentavam pelo menos um fator de risco principal para a DHGNA (Diabetes e (ou) sobrepeso/obesidade), associado a fatores de risco secundários (hipertensão arterial, dislipidemia, história familiar de Diabetes e (ou) obesidade) (RATZIU et al., 2010; KRAWCZYK et al., 2010). Todos os pacientes cirróticos tinham sua doença compensada (Child-Pugh A).

Em todos os pacientes foram afastadas outras causas de hepatopatia, como Hepatites Virais B e C, Hepatite Autoimune, Hemocromatose Hereditária, Deficiência de Alfa-1 Anti-Tripsina, Doença de Wilson, Cirrose Biliar Primária e Colangite Esclerosante Primária. Nenhum caso teve registro de utilização de drogas indutoras de esteatose hepática e histórico de consumo de álcool superior a 20 g por dia, definido após entrevista direta com o paciente e (ou) por meio de análise de dados do seu prontuário médico.

Os dados antropométricos (peso, altura e cintura abdominal) foram levantados e o índice de massa corporal ( $\text{peso (kg)/altura (m)}^2$ ) calculado. Sobrepeso e obesidade foram definidos como a presença de índice de massa corporal  $\geq 25$  e 30, respectivamente. O diagnóstico de Intolerância à glicose ou Diabetes seguiu os Critérios da Associação Americana de Diabetes (ADA, 2012), e a definição de Síndrome Metabólica os critérios da NECP-ATP III (GRUNDY et al., 2001).

Entre os diferentes modelos não invasivos de avaliação da fibrose hepática existentes, foram escolhidos alguns de fácil execução pelo levantamento de dados demográficos e (ou) laboratoriais simples, que faziam parte do acompanhamento rotineiro dos pacientes. Os modelos não invasivos de avaliação da fibrose hepática

estudados foram: APRI ([AST encontrada / limite superior da normalidade da AST] \* 100 / contagem de plaquetas ( $10^9/l$ )) (WAI et al., 2003), FIB4 (idade \* AST / [contagem de plaquetas ( $10^9/l$ ) \* (ALT)<sup>1/2</sup>]) (VALLET-PICHARD et al., 2007), FORNS ( $7,811 - 3,131 * \text{Ln [contagem de plaquetas ( $10^9/l$ )]} + 0,78 * \text{Ln [GGT]} + 4,367 * \text{Ln [idade]} - 0,014 * \text{[colesterol total]}$ ) (FORNS et al., 2002) e Escore de fibrose hepática na DHGNA da Mayo Clinic ( $-1,675 + 0,037 * \text{idade} + 0,094 * \text{índice de massa corpórea (kg/m}^2) + 1,13 * \text{diabetes/intolerância à glicose [sim=1, não=0]} + 0,99 * \text{ALT/AST} - 0,013 * \text{contagem de plaquetas ( $10^9/l$ )} - 0,66 * \text{albumina (g/dl)}$ ) (ANGULO et al., 2007).

Todos os modelos foram calculados para todos os pacientes, exceto em casos em que os dados laboratoriais não estavam disponíveis no prontuário num intervalo de até seis meses entre a data da biópsia e a data da coleta dos exames. Para os pacientes cirróticos não biopsiados, foram utilizados os exames do início do seu acompanhamento ambulatorial.

As biópsias hepáticas foram analisadas sempre por um mesmo médico patologista do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UFPR. Os critérios para diagnóstico, graduação e estadiamento da DHGNA seguiram a classificação proposta por Kleiner, em que os achados histológicos de esteatose hepática, balonização hepatocitária e inflamação lobular são analisados de maneira semiquantitativa, permitindo o cálculo de um índice, que varia entre 0 até 8 pontos (KLEINER et al., 2005). Nessa classificação, a esteatose hepática é graduada com a seguinte pontuação: se <5% = 0 ponto, se entre 5 e 33% = 1 ponto, se entre 33 e 66% = 2 pontos, se >66% = 3 pontos. A balonização hepatocitária é pontuada como: se ausente = 0 ponto, se mínima = 1 ponto e se intensa = 2 pontos. Por fim, a inflamação lobular foi graduada da seguinte forma: se nenhum foco = 0 ponto, se <2 focos por campo de grande aumento (200x) = 1 ponto, se entre 2 e 4 focos por campo de grande aumento (200x) = 2 pontos, se >4 focos por campo de grande aumento (200x) = 3 pontos. O somatório desses pontos corresponde a um índice definido por Kleiner, que se  $\leq 2$  afastou o diagnóstico de esteato-hepatite, e se  $\geq 5$  confirmou diagnóstico de esteato-hepatite. Além desses achados relacionados à graduação da doença, a observação da intensidade da fibrose hepática permitiu o estadiamento da DHGNA, que, neste modelo, seguiu a seguinte classificação: se ausente = 0, se perisinusoidal ou periportal = 1, se perisinusoidal e periportal = 2, se houvesse septos fibrosos largos = 3 e se houvesse cirrose = 4.

De acordo com o grau de fibrose proposto pelo índice de Kleiner, todos os casos deste estudo foram divididos em diferentes grupos, como descrito no quadro 1.

GRUPOS DE ESTUDO	ESTADIAMENTO HISTOLÓGICO	SIGNIFICADO CLÍNICO
A	Fibrose 0 e 1	Fibrose ausente e fibrose leve
B	Fibrose 2, 3 e 4	Fibrose moderada, avançada e cirrose
C	Fibrose 3 e 4	Fibrose avançada e cirrose
D	Fibrose 4	Cirrose hepática, tendo-se incluído neste grupo os pacientes com sinais ecográficos de cirrose, sem biópsia hepática

QUADRO 1 - CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES CONFORME RESULTADO DO SEU ESTADIAMENTO HISTOLÓGICO ENCONTRADO

Os resultados obtidos pelo cálculo dos modelos não invasivos de avaliação da fibrose hepática foram comparados com os achados do estadiamento histológico desta população. Para cada um deles foi ajustada uma curva ROC, estimado o ponto de corte ótimo (melhor sensibilidade e especificidade) e calculada a área sob a curva ROC (AUROC), o valor de sensibilidade e especificidade, com intervalos de 95% de confiança. O valor preditivo negativo (VPN) e positivo (VPP) foi calculado, utilizando os dados de prevalência da fibrose hepática de cada um dos grupos desta população estudada. Foi considerada significância estatística se  $p < 0,05$ .

O protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de Ética do Hospital de Clínicas da UFPR.

### 3 RESULTADOS

Foram revisados 195 casos, sendo incluído para o estudo um total de 67 pacientes. Destes, 59 aceitaram ser submetidos à biópsia hepática e oito pacientes foram incluídos sem biópsia hepática, pois tinham diagnóstico clínico e por imagem de cirrose secundária à DGHNA. A idade média da população foi de 54,76 ( $\pm 9,63$ ) anos e o sexo feminino correspondeu a 62,68% ( $p=0,0498$ ). Oitenta e cinco por cento dos pacientes apresentavam peso acima do ideal ( $p<0,0001$ ), sendo que o sobrepeso e a obesidade foram encontrados em 23 (34,32%) e 34 (50,74%) dos casos, respectivamente. A circunferência abdominal média foi de 102,99 ( $\pm 12,88$ ) cm. A intolerância à Glicose ou Diabetes estava presente em 59 (88,05%) indivíduos ( $p<0,0001$ ) e o diagnóstico de Síndrome Metabólica foi feito em 46 (68,65%) casos ( $p=0,0031$ ). O tamanho médio das biópsias hepáticas realizadas foi de 2,1 ( $\pm 0,99$ ) cm, contendo 13,56 ( $\pm 5,09$ ) espaços-porta para análise.

Entre os pacientes biopsiados, o diagnóstico de esteato-hepatite foi feito em 45 casos (76,27%) ( $p<0,0001$ ). Houve o predomínio da doença com estadiamento inicial (grupo A), que esteve presente em 55,22% nesta população. O estadiamento histológico correspondente ao grupo B foi encontrado em 30 (44,77%) casos, ao grupo C em 18 (26,86%) casos e ao grupo D em 14 (20,89%) casos.

A tabela 1 resume os dados demográficos, laboratoriais, histológicos e resultados de modelos não invasivos de avaliação da fibrose hepática realizados em todos os pacientes.

TABELA 1 - DADOS DEMOGRÁFICOS, LABORATORIAIS, HISTOLÓGICOS E RESULTADOS DE MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA DE TODOS OS PACIENTES

	RESULTADOS ENCONTRADOS	NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA
Idade (anos) (n=67)	54,76 ± 9,63	
Sexo feminino (n=67)	42 / 67 (62,68%)	p=0,0498
Índice de massa corporal > 25 (n=67)	57 / 67 (85,06%)	p<0,0001
Circunferência abdominal (cm) (n=67)	102,99 ± 12,88	
Intolerância à glicose ou Diabetes (n=67)	59 / 67 (88,05%)	p<0,0001
Síndrome Metabólica (n=59)	46 / 59 (68,65%)	p=0,0031
Glicose (mg/dl) (n=65)	134,02 ± 49,82	
Colesterol (mg/dl) (n=59)	192,37 ± 53,31	
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /l) (n=67)	227,94 ± 82,50	
AST (U/l) (n=67)	42,48 ± 30,45	
ALT (U/l) (n=67)	54,61 ± 41,34	
GGT (mg/dl) (n=58)	127,74 ± 205,09	
Albumina (g/dl) (n=56)	4,46 ± 0,61	
Tamanho da biópsia hepática (cm) (n=59)	2,11 ± 1,00	
Espaços porta analisados (n=59)	13,56 ± 5,09	
Fibrose hepática (n=67)		
0 e 1	37 (55,22%)	
2	12 (17,91%)	
3	4 (5,97%)	
4	14 (20,89%)	
Escore de Kleiner (n=59)		
≤2	2 (3,38%)	
3 e 4	12 (20,33%)	
≥5	45 (76,27%)	p<0,0001
APRI (n=67)	0,57 ± 0,54	
FIB4 (n=67)	1,72 ± 1,43	
FORNS (n=51)	5,17 ± 1,90	
Escore de fibrose da Mayo (n=51)	-1,05 ± 1,63	

Quando se comparam os dados clínicos e exames laboratoriais dos pacientes, agrupando-os conforme o estadiamento histológico, nota-se que o estadiamento histológico mais avançado de doença ocorreu em pacientes com maior idade, especialmente nos grupos C (p=0,0060) e D (p=0,0002). Mas não houve diferença significativa ao se comparar o sexo, o índice de massa corporal, a circunferência abdominal, a frequência de Intolerância à glicose ou Diabetes e de Síndrome Metabólica entre todos os grupos.

A contagem de plaquetas foi menor nos grupos B, C e D (p=0,0011, 0,0001 e 0,0001, respectivamente). O nível transaminases não mostrou diferença significativa nos diferentes grupos, com exceção da AST, que esteve mais elevada apenas nos pacientes do grupo B (p=0,0033). O nível de GGT foi mais elevado nos pacientes dos grupos C e D (p=0,0015 e 0,0066, respectivamente).

Com os dados laboratoriais disponíveis, foram realizados 67 cálculos dos modelos matemáticos APRI e FIB4, e 51 cálculos dos modelos matemáticos FORNS e Escore de fibrose da Mayo. Todos os resultados dos modelos não invasivos de

avaliação da fibrose hepática se mostraram mais elevados nos pacientes dos grupos B, C e D.

As tabelas 2, 3 e 4 demonstram as comparações de dados demográficos, laboratoriais e resultados de modelos não invasivos de avaliação da fibrose hepática entre os diferentes grupos de pacientes.

TABELA 2 - COMPARAÇÃO DE DADOS DEMOGRÁFICOS, LABORATORIAIS E RESULTADOS DE MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA ENTRE OS PACIENTES DO GRUPO A (FIBROSE 0 E 1) E PACIENTES DO GRUPO B (FIBROSE 2, 3 E 4)

	FIBROSE 0 e 1 (n=37)	FIBROSE 2,3 e 4 (n=30)	p	
Idade (anos)	52,97 ± 8,74	56,97 ± 10,34	0,0915	†
Sexo feminino	23 (62,16%)	19 (63,33%)	1,0000	‡
Índice de massa corporal	31,69 ± 5,90	31,05 ± 5,35	0,6644	†
Circunferência abdominal (cm)	103,07 ± 12,32	102,85 ± 14,04	0,9522	†
Intolerância à glicose ou Diabetes	25 (67,57%)	25 (83,33%)	0,1675	‡
Síndrome Metabólica	27 (72,97%)	19 (63,33%)	0,5402	‡
Glicose (mg/dl)	129 ± 47,10	140,64 ± 53,35	0,3594	†
Colesterol (mg/dl)	199,91 ± 57,21	181,38 ± 46,00	0,1919	†
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /l)	256,73 ± 71,93	192,43 ± 81,89	0,0011	†
AST (U/l)	32,84 ± 31,67	54,37 ± 24,50	0,0033	†
ALT (U/l)	47,49 ± 46,88	63,4 ± 31,88	0,1179	†
GGT (mg/dl)	77,79 ± 91,38	181,25 ± 272,20	0,0541	†
Albumina (g/dl)	4,45 ± 0,66	4,47 ± 0,55	0,9185	†
APRI	0,34 ± 0,31	0,86 ± 0,63	0,0001	†
FIB4	1,08 ± 0,56	2,51 ± 1,75	0,0001	†
FORNS	4,40 ± 1,45	6,18 ± 1,98	0,0006	†
Escore de fibrose da Mayo	-1,48 ± 1,61	-0,48 ± 1,50	0,0287	†

NOTA: † = Student t test, ‡ = Mann-Whitney U test.

TABELA 3 - COMPARAÇÃO DE DADOS DEMOGRÁFICOS, LABORATORIAIS E RESULTADOS DE MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA ENTRE OS PACIENTES COM FIBROSE HEPÁTICA GRAU 0, 1 E 2 E PACIENTES DO GRUPO C (FIBROSE 3 E 4)

	FIBROSE 0, 1 e 2 (n=49)	FIBROSE 3 e 4 (n=18)	p	
Idade (anos)	52,84 ± 9,25	60 ± 8,85	0,0060	†
Sexo feminino	30 (61,22%)	12 (66,66%)	0,7803	‡
Índice de massa corporal	31,20 ± 5,51	32,15 ± 6,23	0,5846	†
Circunferência abdominal (cm)	102,44 ± 12,73	105,40 ± 13,97	0,5178	†
Intolerância à glicose ou Diabetes	34 (69,39%)	16 (88,88%)	0,1257	‡
Síndrome Metabólica	35 (72,91%)	11 (100,00%)	0,1002	‡
Glicose (mg/dl)	130,90 ± 46,66	143,56 ± 59,12	0,3815	†
Colesterol (mg/dl)	194,93 ± 58,52	183,31 ± 27,88	0,4922	†
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /l)	253,22 ± 73,38	159,11 ± 66,07	0,0001	†
AST (U/l)	39,61 ± 32,80	50,28 ± 21,74	0,2061	†
ALT (U/l)	53,53 ± 45,29	57,56 ± 28,84	0,7268	†
GGT (mg/dl)	76,59 ± 78,90	262,00 ± 341,00	0,0015	†
Albumina (g/dl)	4,54 ± 0,64	4,25 ± 0,47	0,1039	†
APRI	0,44 ± 0,42	0,93 ± 0,69	0,0009	†
FIB4	1,24 ± 0,73	3,03 ± 1,98	0,0001	†
FORNS	4,64 ± 1,52	7,08 ± 1,98	0,0001	†
Escore de fibrose da Mayo	-1,49 ± 1,48	0,39 ± 1,19	0,0002	†

NOTA: † = Student t test, ‡ = Mann-Whitney U test.

TABELA 4 - COMPARAÇÃO DE DADOS DEMOGRÁFICOS, LABORATORIAIS E RESULTADOS DE MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA ENTRE OS PACIENTES COM FIBROSE HEPÁTICA GRAU 0, 1, 2 E 3 E PACIENTES DO GRUPO D (FIBROSE 4)

	FIBROSE 0, 1, 2 e 3 (n=53)	FIBROSE 4 (n=14)	p	
Idade (anos)	52,62 ± 9,01	62,86 ± 7,52	0,0002	†
Sexo feminino	32 (60,38%)	10 (71,42%)	0,5443	‡
Índice de massa corporal	31,36 ± 5,51	31,71 ± 6,61	0,8628	†
Circunferência abdominal (cm)	103,09 ± 12,98	102,16 ± 13,19	0,8699	†
Intolerância à glicose ou Diabetes	38 (71,70%)	12 (85,71%)	0,4906	‡
Síndrome Metabólica	39 (75,00%)	7 (100,00%)	0,3297	‡
Glicose (mg/dl)	133,37 ± 50,58	136,62 ± 48,57	0,8353	†
Colesterol (mg/dl)	195,54 ± 57,38	178,55 ± 27,37	0,3446	†
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /l)	250,25 ± 74,91	143,50 ± 49,00	0,0001	†
AST (U/l)	40,83 ± 31,92	48,71 ± 24,02	0,3929	†
ALT (U/l)	53,53 ± 44,13	51,14 ± 29,49	0,7270	†
GGT (mg/dl)	91,10 ± 97,18	268,16 ± 390,14	0,0066	†
Albumina (g/dl)	4,54 ± 0,65	4,19 ± 0,33	0,0715	†
APRI	0,46 ± 0,41	0,99 ± 0,77	0,0009	†
FIB4	1,27 ± 0,72	3,43 ± 2,06	0,0001	†
FORNS	4,64 ± 1,50	7,64 ± 1,68	0,0001	†
Escore de fibrose da Mayo	-1,46 ± 1,46	0,87 ± 0,78	0,0001	†

NOTA: † = Student *t* test, ‡ = Mann-Whitney U test.

Como os resultados dos grupos C e D foram bastante semelhantes, a análise de desempenho dos diferentes modelos não invasivos de avaliação da fibrose hepática foi feita levando em consideração apenas os dados do grupo C, que foi mais numeroso.

As tabelas 5 e 6 descrevem o desempenho dos diferentes modelos não invasivos de avaliação da fibrose hepática dos pacientes nos grupos B e C respectivamente, com a estimativa da AUROC, assim como os pontos de corte ótimos encontrados, com a melhor sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos estimados.

As figuras 1 e 2 demonstram o desenho das curvas ROC para os modelos não invasivos de avaliação de fibrose hepática para os pacientes dos grupos B e C, respectivamente.

TABELA 5 - COMPARAÇÃO DE DESEMPENHO DOS DIFERENTES MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES DO GRUPO B

	APRI	FIB4	FORNS	ESCORE DE FIBROSE DA MAYO
AUROC	0,705	0,830	0,765	0,674
IC 95%	0,58-0,81	0,718-0,910	0,625-0,872	0,525-0,823
Valor de p	0,002	0,0001	0,0001	0,035
Ponto de corte	0,518	1,7432	5,3097	-0,054
Sensibilidade (%)	50,00	63,33	68,18	50,00
Especificidade (%)	89,19	94,59	79,31	86,21
VPP	78,94	90,47	72,76	74,61
VPN	68,76	76,09	75,46	68,02

NOTAS: AUROC = área sob a curva ROC, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.  
Prevalência na população do estudo de pacientes com fibrose 2, 3 e 4 na biópsia hepática = 44,77%.

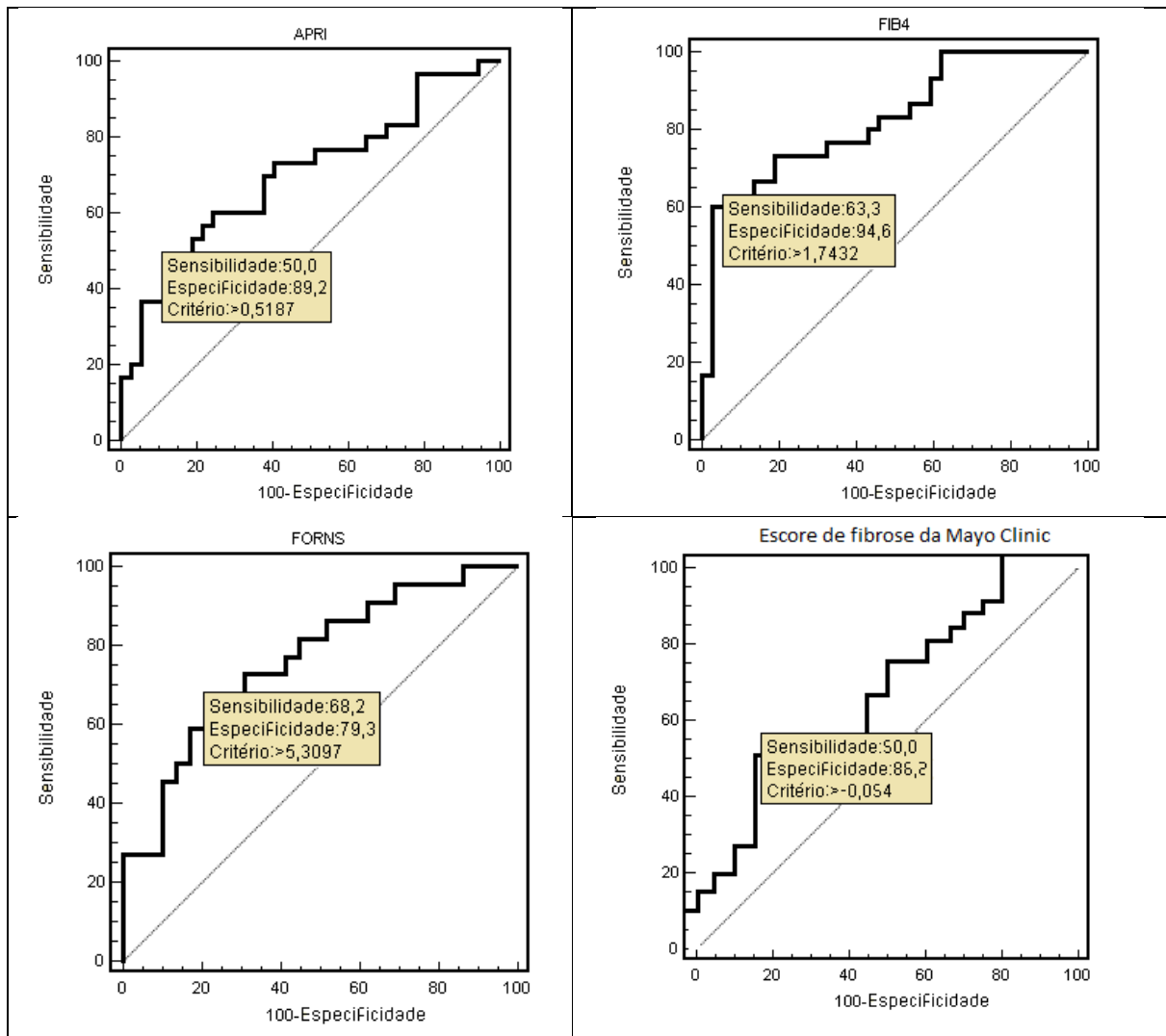


FIGURA 1 - CURVA ROC PARA OS MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA PARA OS PACIENTES DO GRUPO B

TABELA 6 - COMPARAÇÃO DE DESEMPENHO DOS DIFERENTES MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES DO GRUPO C

	APRI	FIB4	FORNS	ESCORE DE FIBROSE DA MAYO
AUROC	0,793	0,871	0,832	0,863
IC 95%	0,676-0,882	0,766-0,940	0,701-0,922	0,747-0,979
Valor de p	0,0001	0,0001	0,0001	<0,001
Ponto de corte	0,4467	1,7432	6,6024	-0,037
Sensibilidade (%)	77,78	83,33	72,73	83,33
Especificidade (%)	77,55	87,76	87,50	89,74
VPP	55,99	71,43	68,12	74,89
VPN	90,48	93,48	89,73	93,61

NOTAS: AUROC = área sob a curva ROC, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.  
Prevalência na população do estudo de pacientes com fibrose 3 e 4 na biópsia hepática = 26,86%.

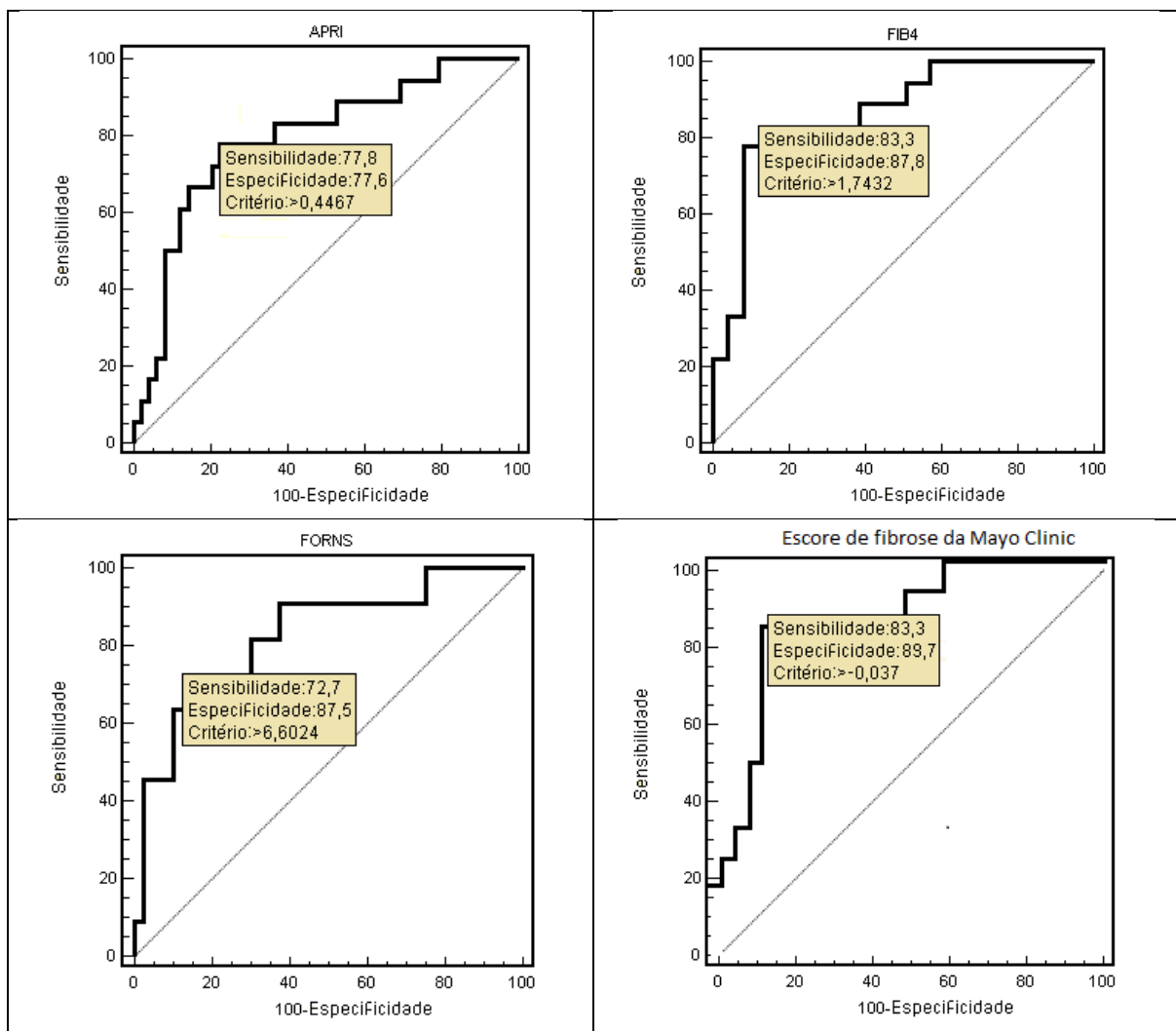


FIGURA 2 - CURVA ROC PARA OS MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA PARA OS PACIENTES DO GRUPO C

Nos pacientes do grupo B, a melhor acurácia diagnóstica foi conseguida pelo modelo FIB4 (AUROC 0,830). As taxas de sensibilidade variaram entre 50,00 e 68,18%, e a taxa de especificidade variou entre 79,31 e 94,59%, sendo que a melhor especificidade foi conseguida pelo modelo FIB4. O valor preditivo positivo deste modelo também demonstrou melhor desempenho quando comparado aos outros modelos, alcançando valor de 90,47%. Todos os modelos atingiram valores preditivos negativos bastante semelhantes, variando entre 68,02 e 76,09%.

Nos pacientes do grupo C, a acurácia diagnóstica dos modelos FIB4 e Escore de fibrose da Mayo foi semelhante e superior aos outros modelos nesta população (AUROC 0,871 e 0,863, respectivamente). Para os respectivos pontos de corte, os testes tiveram taxas de sensibilidade variando entre 72,73 e 83,33 e especificidade variando entre 77,55 e 89,74. Os valores preditivos negativos (VPN) estimados mostraram-se muito bons para todos os testes, especialmente para os modelos FIB4 e Escore de fibrose da Mayo (VPN 93,48 e 93,61, respectivamente). O melhor desempenho de valor preditivo positivo (VPP) na fibrose avançada foi do Escore de fibrose da Mayo, com 74,89%, seguido do método FIB4, com 71,43%.

## 4 DISCUSSÃO

A DHGNA é uma das principais causas de doença hepática do momento, e provavelmente será a principal doença do futuro, considerando a prevalência crescente de obesidade e Diabetes, tanto na população adulta quanto na população pediátrica (WIDHALM; GHODS, 2010; WREE et al., 2011).

Por conta disso, este diagnóstico terá cada vez mais importância para todo o sistema de saúde pública, já que, além de estar associada ao risco de desenvolver uma doença hepática progressiva e piorar a evolução de quaisquer comorbidades hepáticas (LORIA et al., 2005), a DHGNA aumenta o custo direto e indireto da saúde (RATZIU et al., 2010), gera muitos encaminhamentos para consultas com especialistas (FARRELL; LARTER, 2006) e altera a morbidade e mortalidade dos seus portadores, tanto pelo aumento do risco de eventos cardiovasculares (HU et al., 2014; ARULANANDAN et al., 2015), quanto pela evolução da doença hepática (MUSSO et al., 2011). Pode-se estimar ainda que haverá um aumento dos índices de hepatocarcinoma (STARLEY et al., 2010; SUN; KARIN, 2012) e que a DHGNA será a principal causa de transplante hepático em 2020 (MUSSO et al., 2011).

Diferenciar entre a presença de esteatose hepática simples ou de esteato-hepatite e, em especial, diagnosticar a presença de fibrose hepática significativa, nos pacientes com DHGNA, tem enorme importância em relação ao prognóstico da doença.

A realização rotineira da biópsia hepática, embora considerada como o teste padrão-ouro para o diagnóstico e estadiamento de pacientes com possível DHGNA, é questionável. De acordo com vários estudos, não é prático oferecer biópsia para todos os pacientes com esteatose hepática (BYRNE et al., 2009; SHAH, A. G. et al., 2009; ESTEP et al., 2010). É um procedimento tecnicamente mais difícil de ser executado na população obesa, o que também aumenta o risco de representação inadequada do tecido hepático (CLARK; PATEL, 2011; SUMIDA et al., 2014). A evolução benigna da maior parte dos portadores de DHGNA, e a falta de um tratamento efetivo para a esteato-hepatite limitam a aceitação da biópsia hepática pelo próprio paciente (BAYARD et al., 2006; PREISS; SATTAR, 2008; BRUNT, 2010; KRAWCZYK et al., 2010). Além disso, a biópsia hepática não está facilmente acessível no Brasil, para a maior parte da população que depende do atendimento na rede pública de saúde

(LEMBRANÇA et al., 2011). Tais dificuldades foram observadas neste estudo, como a alta taxa de pacientes obesos (50,74%) e a dificuldade na realização da biópsia hepática por falta de consentimento do paciente.

Os diferentes parâmetros clínicos analisados nesta população, como o sexo, índice de massa corporal, cintura abdominal, intolerância à glicose ou Diabetes e Síndrome Metabólica, não permitiram diferenciar a presença ou não de fibrose e (ou) esteato-hepatite nos pacientes avaliados. Estes parâmetros foram encontrados em proporção semelhante em todos os grupos, assim como descrito por outros autores (USLUSOY et al., 2011). Apenas a idade dos pacientes mostrou diferença significativa, pois ela foi maior no grupo de pacientes com doença mais avançada. Um curso mais longo da DHGNA, com a possibilidade de evolução silenciosa e distorção mais significativa da arquitetura hepática nesta população de mais idade, pode ser uma explicação para esta constatação.

A utilização de parâmetros laboratoriais simples, como avaliação dos níveis de AST e ALT, também não mostrou ser útil para o estadiamento da DHGNA destes pacientes avaliados, como já foi descrito em outras populações (USLUSOY, 2009; FIERBINTEANU-BRATICEVICI, 2010; NEUSCHWANDER-TETRI et al., 2010; DOWMAN et al., 2011; SUMIDA et al., 2012; YONEDA et al., 2013).

Dos 59 pacientes deste estudo, submetidos à biópsia hepática, observou-se que 45 casos apresentaram diagnóstico histológico de esteato-hepatite pelos critérios de Kleiner (KLEINER et al., 2005). Convém ressaltar que 17 destes casos (37,77%) apresentavam ambas as transaminases normais. Além disso, do total de 14 pacientes cirróticos analisados, em quatro (28,57%) as transaminases eram também normais.

A escolha realizada por este estudo justifica-se pelo fato de os modelos matemáticos de avaliação de fibrose hepática por meio do cálculo embasado em dados demográficos e parâmetros laboratoriais simples permitirem uma avaliação não invasiva fibrose hepática em pacientes com DHGNA, sendo prática, barata e reprodutível.

O resultado mais expressivo encontrado neste estudo com o emprego de métodos indiretos de avaliação de fibrose hepática em pacientes com DHGNA foi encontrar um elevado valor preditivo negativo (VPN) nos pacientes com fibrose hepática avançada ou cirrose. Os melhores VPN estimados foram encontrados nos modelos FIB4 e Escore de fibrose da Mayo Clinic, com VPN de 93,48% e 93,61% respectivamente, utilizando-se como ponto de corte os valores 1,743 e -0,037,

respectivamente. Ou seja, ao se aplicar esses valores de ponto de corte estimados, a biópsia hepática poderia ter sido evitada em 70% dos pacientes, permitindo que 93% dos casos fossem classificados corretamente como não tendo fibrose hepática avançada ou cirrose, conforme demonstrado na tabela 7. Este bom desempenho dos modelos FIB4 e Escore de fibrose da Mayo também foi encontrado em outros trabalhos (SHAH, A. et al., 2009; SHAH, A. G. et al., 2009; CHEUNG; SANYAL, 2010; MCPHERSON et al., 2010; DOWMAN et al., 2011; ADAMS et al., 2011; SUMIDA et al., 2012), enfatizando assim a capacidade destes dois testes de afastar a presença de fibrose avançada.

TABELA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES DO GRUPO C NA BIÓPSIA HEPÁTICA

	PONTO DE CORTE UTILIZADO	VPN ESTIMADO	PACIENTES QUE EVITARIAM BIÓPSIA	FALSOS-NEGATIVOS ESTIMADOS
APRI	0,4467	90,48	32/67 (52,23%)	3 (9,52%)
FIB4	1,7432	93,48	45/67 (67,16%)	3 (6,52%)
FORNS	6,6024	89,73	37/51 (72,54%)	4 (10,27%)
Mayo	-0,037	93,61	36/51 (70,58%)	2 (6,39%)

Já o desempenho diagnóstico dos modelos analisados nos pacientes com fibrose hepática de grau moderado, avançado ou cirrose, não se mostrou uniforme. Entre os diferentes modelos, o melhor desempenho foi do teste FIB4, que apresentou especificidade de 94,59% e VPP estimado de 90,47% nesta população, utilizando-se como ponto de corte o valor de 1,743. Dessa forma, ao se aplicar este ponto de corte, 22 casos dos 67 analisados seriam classificados como tendo fibrose hepática de moderada até cirrose, com uma probabilidade superior a 90% de terem sido classificados corretamente e com baixo risco de haver casos falso-positivos, conforme mostra a tabela 8. Os demais modelos não poderiam ser aplicados para este fim, pois tiveram desempenho inferior. Este achado do bom desempenho do modelo FIB4 não foi descrito ainda em outros estudos, deverá, portanto, ser reavaliado posteriormente, numa população maior.

TABELA 8 - COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES DO GRUPO B NA BIÓPSIA HEPÁTICA

	PONTO DE CORTE UTILIZADO	VPN ESTIMADO	PACIENTES QUE EVITARIAM BIÓPSIA	FALSOS-NEGATIVOS ESTIMADOS
APRI	0,518	78,94	26/67 (38,80%)	14 (21,06%)
FIB4	1,7432	90,47	22/67 (32,83%)	6 (9,53%)
FORNS	5,3097	72,76	21/51 (41,17%)	14 (27,24%)
Mayo	-0,054	74,61	16/51 (31,37%)	13 (25,39%)

Ao se aplicar modelos não invasivos de avaliação de fibrose hepática no atendimento dos pacientes ambulatoriais portadores de DHGNA, será possível gerenciar melhor os recursos dispensados aos cuidados da população. Especialmente, ao se utilizar o benefício de que estes marcadores indiretos têm um VPN elevado, a biópsia hepática poderá ser oferecida somente para aqueles casos com dúvida diagnóstica quanto à severidade da doença. Assim, ao se confirmar a gravidade da doença, estes casos passarão a ser monitorizados mais de perto devido ao risco mais elevado de insuficiência hepática, presença de varizes esofágicas e aparecimento de hepatocarcinoma.

Este é o primeiro estudo de dados brasileiros de análise do desempenho de diversos modelos não invasivos de avaliação da fibrose hepática em pacientes ambulatoriais portadores de DHGNA.

Este trabalho indica que se deve aprofundar o conhecimento sobre o assunto, ampliando a população estudada e se possível combinando outros métodos de avaliação de fibrose não invasivos, como, por exemplo, modelos matemáticos laboratoriais e exames de imagem, tal como proposto por outros autores (DOWMAN et al., 2011; MUSSO et al., 2011). Isso poderá melhorar ainda mais a avaliação do paciente com DHGNA sem necessidade da realização de biópsia hepática.

Outra questão a ser pesquisada também é a verificação das vantagens do uso sequencial destes marcadores no acompanhamento evolutivo da DHGNA nestes doentes.

## 5 CONCLUSÃO

Neste estudo, somente os modelos FIB4 e Escore de Fibrose da Mayo Clinic mostraram benefício na avaliação de pacientes com DHGNA, pois conseguiram excluir os casos de DHGNA com fibrose avançada ou cirrose. Assim muitos pacientes poderiam ter evitado a biópsia hepática.

## REFERÊNCIAS

ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 35 Suppl 1, p. S64-71, 2012.

ADAMS, L. A.; GEORGE, J.; BUGIANESI, E.; et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 26, n. 10, p. 1536–43, 2011.

ANGULO, P.; HUI, J. M.; MARCHESINI, G.; et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 45, n. 4, p. 846–54, 2007.

ARULANANDAN, A.; ANG, B.; BETTENCOURT, R.; et al. Association Between Quantity of Liver Fat and Cardiovascular Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Independent of Nonalcoholic Steatohepatitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 8, p. 1513–1520, 2015. Elsevier, Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.01.027>>. .

BAYARD, M.; HOLT, J.; BOROUGHS, E. Nonalcoholic fatty liver disease. **American family physician**, v. 73, n. 11, p. 1961–8, 2006.

BELLENTANI, S.; SCAGLIONI, F.; MARINO, M.; BEDOGNI, G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. **Digestive diseases (Basel, Switzerland)**, v. 28, n. 1, p. 155–61, 2010.

BRUNT, E. M. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, v. 7, n. 4, p. 195–203, 2010. Nature Publishing Group.

BYRNE, C. D.; OLUFADI, R.; BRUCE, K. D.; CAGAMPANG, F. R.; AHMED, M. H. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. **Clinical science (London, England : 1979)**, v. 116, n. 7, p. 539–64, 2009.

CHEUNG, O.; SANYAL, A. J. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. **Current opinion in gastroenterology**, v. 26, n. 3, p. 202–8, 2010.

CLARK, P. J.; PATEL, K. Noninvasive tools to assess liver disease. **Current opinion in gastroenterology**, v. 27, n. 3, p. 210–6, 2011.

COTRIM, H. P.; PARISE, E. R.; OLIVEIRA, C. P. M. S.; et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. **Annals of hepatology : official journal of the Mexican Association of Hepatology**, v. 10, n. 1, p. 33–7, 2011.

DOWMAN, J. K.; TOMLINSON, J. W.; NEWSOME, P. N. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 33, n. 5, p. 525–40, 2011.

ESTEP, J. M.; BIRERDINC, A.; YOUNOSSI, Z. Non-invasive diagnostic tests for non-alcoholic fatty liver disease. **Current molecular medicine**, v. 10, n. 2, p. 166–72, 2010.

FARRELL, G. C. The liver and the waistline: Fifty years of growth. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 24 Suppl 3, p. S105-18, 2009.

FARRELL, G. C.; LARTER, C. Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 43, n. 2 Suppl 1, p. S99–S112, 2006.

FIERBINTEANU-BRATICEVICI, C. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 38, p. 4784–4791, 2010.

FORNS, X.; AMPURDANÈS, S.; LLOVET, J. M.; et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 36, n. 4 Pt 1, p. 986–92, 2002.

GRUNDY, S. M.; BECKER, D.; CLARK, L. T.; et al. Executive Summary of the Third Report (NCEP) Expert Panel on Detection , Evaluation , and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA - The Journal of the American Medical Association**, v. 285, n. 19, p. 2486–2497, 2001.

HARRISON, S. A; BISCEGLIE, A. M. DI. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **Drugs**, v. 63, n. 22, p. 2379–94, 2003.

HU, K. C.; WANG, H. Y.; LIU, S. C.; et al. Nonalcoholic fatty liver disease: updates in noninvasive diagnosis and correlation with cardiovascular disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 24, p. 7718–7729, 2014.

IBGE. POF 2008-2009 - Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia\\_visualiza.php?id\\_noticia=1](http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1)

699&id\_pagina=1>. Acesso em: 11/3/2012.

KLEINER, D. E.; BRUNT, E. M.; NATTA, M. VAN; et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 41, n. 6, p. 1313–21, 2005.

KRAWCZYK, M.; BONFRATE, L.; PORTINCASA, P. Nonalcoholic fatty liver disease. **Best practice & research. Clinical gastroenterology**, v. 24, n. 5, p. 695–708, 2010. Elsevier Ltd.

LEMBRANÇA, L.; MEDINA, J.; PORTUGAL, M.; et al. Epidemiological assessment of liver disease in northeastern Brazil by means of a standardized liver biopsy protocol. **Annals of hepatology : official journal of the Mexican Association of Hepatology**, v. 10, n. 1, p. 43–9, 2011.

LONARDO, A.; LOMBARDINI, S.; RICCHI, M.; SCAGLIONI, F.; LORIA, P. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 22 Suppl 2, p. 64–70, 2005.

LORIA, P.; LONARDO, A.; CARULLI, N. Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed? **Digestive diseases (Basel, Switzerland)**, v. 23, n. 1, p. 72–82, 2005.

MCPHERSON, S.; STEWART, S. F.; HENDERSON, E.; BURT, A. D.; DAY, C. P. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Gut**, v. 59, n. 9, p. 1265–9, 2010.

MUSSO, G.; GAMBINO, R.; CASSADER, M.; PAGANO, G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. **Annals of medicine**, v. 43, n. 8, p. 617–49, 2011.

NEUSCHWANDER-TETRI, B. A.; CLARK, J. M.; BASS, N. M.; et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 52, n. 3, p. 913–24, 2010.

OLIVEIRA, C. P. DE; MELLO, E. S. DE; ALVES, V. A F.; SAVIERO, S. M.; STRAUSS, E. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. **Annals of hepatology**, v. 6, n. 4, p. 255–61, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18007556>>. .

PIMENTEL, S. K.; STROBEL, R.; GONÇALVES, C. G.; et al. Evaluation of the nonalcoholic fat liver disease fibrosis score for patients undergoing bariatric

surgery. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, n. 2, p. 170–173, 2010.

PREISS, D.; SATTAR, N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. **Clinical science (London, England : 1979)**, v. 115, n. 5, p. 141–50, 2008.

RATZIU, V.; BELLENTANI, S.; CORTEZ-PINTO, H.; DAY, C.; MARCHESINI, G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. **Journal of hepatology**, v. 53, n. 2, p. 372–84, 2010. European Association for the Study of the Liver.

SHAH, A. G.; LYDECKER, A.; MURRAY, K.; et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association**, v. 7, n. 10, p. 1104–12, 2009. Elsevier Inc.

SHAH, A.; LYDECKER, A.; MURRAY, K.; et al. Use of the Fib4 Index for Non-Invasive Evaluation of Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 7, n. 10, p. 1104–1112, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3079239/>>. .

STARLEY, B. Q.; CALCAGNO, C. J.; HARRISON, S. A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 51, n. 5, p. 1820–32, 2010.

SUMIDA, Y.; NAKAJIMA, A.; ITOH, Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 2, p. 475–485, 2014.

SUMIDA, Y.; YONEDA, M.; HYOGO, H.; et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. **BMC gastroenterology**, v. 12, n. 1, p. 2, 2012. BioMed Central Ltd.

SUN, B.; KARIN, M. Obesity, inflammation, and liver cancer. **Journal of hepatology**, v. 56, n. 3, p. 704–13, 2012. European Association for the Study of the Liver.

TAKAHASHI, Y.; FUKUSATO, T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. **World journal of gastroenterology**, v. 20, n. 42, p. 15539–48, 2014.

USLUSOY, H. S. Non-alcoholic steatohepatitis with normal aminotransferase

values. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 15, p. 1863, 2009.

USLUSOY, H. S.; NAK, S. G.; GÜLTEN, M. Noninvasive predictors for liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **World journal of hepatology**, v. 3, n. 8, p. 219–27, 2011.

VALLET-PICHARD, A.; MALLET, V.; NALPAS, B.; et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 46, n. 1, p. 32–6, 2007.

VUPPALANCHI, R.; CHALASANI, N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 49, n. 1, p. 306–17, 2009.

WAI, C.-T.; GREENSON, J. K.; FONTANA, R. J.; et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 38, n. 2, p. 518–26, 2003.

WIDHALM, K.; GHODS, E. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. **International journal of obesity (2005)**, v. 34, n. 10, p. 1451–67, 2010.

WREE, A.; KAHRAMAN, A.; GERKEN, G.; CANBAY, A. Obesity affects the liver - the link between adipocytes and hepatocytes. **Digestion**, v. 83, n. 1–2, p. 124–33, 2011.

YONEDA, M.; IMAJO, K.; EGUCHI, Y.; et al. Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. **Journal of gastroenterology**, v. 48, n. 9, p. 1051–60, 2013.

## **ANEXOS**

**ANEXO 1**  
**APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA NO COMITÊ**  
**DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS**



Curitiba, 01 de abril de 2010.

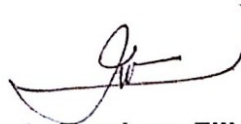
Ilmo (a) Sr. (a)  
**Cláudia Ivantes**  
Neste

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que a **Emenda e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, datado de 10 de março de 2010, referente ao Projeto de Pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓLICA (DHGNA) E CORRELAÇÃO COM DADOS CLÍNICOS - LABORATÓRIAS", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos em reunião realizada em 30 de março de 2010. O referido documento atende os aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

**CAAE: 0058.0.208.000-06**  
**Registro CEP: 1217.065/2006-05**

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Renato Tambara Filho".

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

**ANEXO 2**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO**

## TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título do Projeto:** Avaliação Histológica de Pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Correlação com Dados Clínico–Laboratoriais.

**Investigador:** Dr.<sup>a</sup> Cláudia Ivantes, Dr.<sup>a</sup> Maria Lúcia Pedroso e Dr. Rodrigo Bremer Nones.

Telefone: (41) 88480117

**Local da Pesquisa:** Hospital de Clínicas da UFPR

**Endereço e Telefone:** Rua General Carneiro, 181 – Centro

Curitiba-PR CEP: 80060-900

Telefone: (41) 33601896

### Propósito da Informação ao Paciente e Documento de Consentimento

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entenda. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não compreenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

**Introdução:** Este estudo irá pesquisar a Doença Gordurosa do Fígado que está presente em 70-95% nos obesos e em 50% nos diabéticos. A doença engloba desde um depósito simples de gordura no fígado até uma hepatite ou cirrose. A ecografia ajuda no diagnóstico, mas não informa se a doença está mais avançada ou não. Por este motivo, a biópsia do fígado é indispensável. Ao final do estudo saberemos se você tem risco de evoluir para uma cirrose e o efeito do tratamento na doença do fígado.

**Propósito do Estudo:** Este estudo irá identificar indivíduos com diabetes e/ou obesidade que apresentem doença no fígado mais grave, com risco de progressão para cirrose e acompanhar a evolução da doença durante o tratamento da obesidade e/ou diabetes, tentando identificar o tratamento com melhor resultado na doença do fígado.

**Critérios de Inclusão:** Irão participar do estudo

- Pacientes que apresentem alterações ecográficas compatíveis com doença gordurosa no fígado.

**Critérios de Exclusão:** Não irão participar do estudo

- Pacientes com idade inferior a 21 anos.
- História de ingestão atual ou nos últimos 5 anos de ingestão de álcool superior a 20g de etanol/dia.
- Presença de hepatite B e/ou C.
- Presença de outras causas para doença no fígado (doença auto-imune, cirrose biliar primária, hemocromatose, doença de Wilson).
- Uso atual ou nos últimos seis meses de medicamentos sabidamente causadores de fígado gorduroso.
- Pacientes que se recusem a assinar o termo de consentimento para participação no estudo.

**Procedimentos:** Os pacientes com diabetes e/ou obesidade que concordarem em participar do estudo serão submetidos a consulta médica, exame físico, coleta de sangue para realização de exames de laboratório e ecografia de abdome. Caso a ecografia de abdome mostre um fígado gorduroso (esteatose hepática), será realizada uma biópsia do fígado. Se a ecografia for normal, o indivíduo será excluído do estudo.

A biópsia do fígado é um procedimento que o paciente deverá fazer internado (um dia de internamento) e em jejum de 12 horas. É feita uma anestesia no local da biópsia e introduzido uma agulha especial para aspirar um pequeno fragmento do fígado. Não há necessidade de realizar pontos de sutura. O procedimento apresenta um risco de complicação de aproximadamente 5,9%. As principais complicações são: dor intensa e sangramento que necessite de intervenção cirúrgica. Um desconforto passageiro em região do estômago ou ombro direito logo após a biópsia pode acontecer. Com o objetivo de reduzir os riscos de complicações, a biópsia será sempre feita após avaliação da coagulação do sangue e com o paciente internado. Além disso, o local da biópsia será orientado por exame de ecografia. Após a realização da biópsia, o paciente permanecerá em repouso absoluto e jejum por mais 3 horas. Caso seja necessário, medicamentos para dor serão administrados. Um atestado referente ao dia do internamento será fornecido pelo médico.

Durante o tratamento, o paciente deverá consultar a cada 3 meses e caso a biópsia hepática tenha mostrado algum grau de fibrose ou inflamação, a biópsia deverá ser repetida após um ano do início do tratamento.

O benefício que você terá em participar deste estudo será em identificar se você tem uma doença no fígado com risco de progredir para cirrose e avaliar se o tratamento da obesidade e/ ou diabetes está trazendo melhoras para o seu fígado.

Parte do seu sangue coletado quando da realização de exames ficará armazenado em um freezer para eventuais futuros estudos.

**Participação Voluntária:** Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar do estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito. Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

**Pagamento pela Participação:** Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

**Permissão para Revisão de Registros, Confidencialidade e Acesso aos Registros:** O investigador responsável pelo estudo e equipe irão coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância. Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

**Contato para Perguntas:** Se você tiver alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (Dr.<sup>a</sup> Cláudia Ivantes) pelo telefone (41) 88480117. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científico e não científico que realizam revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

## DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

---

NOME DO PACIENTE

ASSINATURA

DATA

---

NOME DO INVESTIGADOR  
(pessoa que tomou o TCLE)

ASSINATURA

DATA

---

NOME DA TESTEMUNHA

ASSINATURA

DATA

Endereço \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ANEXO 3**  
**QUADRO DE DADOS DEMOGRÁFICOS, LABORATORIAIS, HISTOLÓGICOS E**  
**RESULTADOS DE MODELOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO DE FIBROSE**  
**HEPÁTICA DE TODOS OS PACIENTES**

continua

Paciente	Sexo	Idade	IMC	CA	SM	Glicose	Colesterol	Plaquetas	AST	ALT	GGT	Albumina	Esteatose	Balonização	Inflamação	Fibrose	Índice	APRI	FIB4	FORNS	Mayo
1	f	54	28	89	sim	107	ND	172	55	68	129	3,6	1	1	1	3	3	0,80	2,09	ND	0,22
2	m	45	30	106	não	95	109	263	71	116	77	4,8	3	2	2	2	7	0,67	1,12	5,42	-2,04
3	f	68	28	97	sim	111	205	329	28	38	32	ND	1	3	1	2	5	0,21	0,93	4,12	ND
4	f	43	19	82	sim	107	277	295	43	43	379	5,2	2	2	1	1	5	0,36	0,95	3,80	-3,42
5	f	52	38	109	sim	117	155	207	29	34	ND	5,0	3	3	1	1	7	0,35	1,24	ND	-0,22
6	f	42	30	99	não	100	144	423	31	60	57	4,0	3	3	2	1	8	0,18	0,39	2,97	-4,94
7	m	38	28	99	não	95	113	78	68	78	71	ND	2	2	1	2	5	2,18	3,75	8,52	ND
8	f	56	28	93	sim	102	178	199	24	27	16	ND	1	2	0	1	3	0,30	1,29	4,86	ND
9	f	59	33	115	sim	155	139	197	48	55	83	4,7	3	3	2	2	8	0,61	1,93	6,91	-0,04
10	f	37	37	124	sim	152	190	230	92	113	121	4,5	3	3	2	2	8	1,00	1,39	4,38	-0,82
11	m	59	30	105	sim	229	183	191	21	24	25	4,6	3	3	2	1	8	0,27	1,32	5,45	-0,15
12	f	63	27	98	sim	110	218	219	28	29	ND	ND	3	2	1	1	6	0,32	1,49	ND	ND
13	f	69	26	99	não	95	267	285	31	21	31	4,4	2	2	2	1	6	0,27	1,63	3,73	-1,78
14	f	57	28	91	sim	94	179	268	20	22	25	5,1	1	2	2	2	5	0,19	0,90	4,33	-2,92
15	f	47	30	84	sim	104	168	289	17	9	24	4,7	1	1	1	0	3	0,15	0,92	3,54	-0,98
16	f	40	37	95	não	108	207	293	13	13	34	4,8	0	0	1	1	1	0,11	0,49	2,67	-2,74
17	m	53	31	105	sim	238	204	224	32	58	35	5,1	3	3	2	1	8	0,36	0,99	4,55	-1,44
18	f	44	26	94	sim	173	282	298	88	80	107	5,5	2	3	2	2	7	0,74	1,45	2,79	-2,86
19	f	59	47	129	sim	252	306	206	40	104	ND	ND	3	3	2	1	8	0,49	1,12	ND	ND
20	m	45	30	102	sim	116	179	217	40	77	31	4,2	3	2	2	1	7	0,46	0,94	4,34	-1,09
21	f	56	34	117	sim	124	189	324	21	24	30	5,0	2	2	1	0	5	0,16	0,74	3,67	-1,96
22	m	63	28	99	sim	111	128	200	35	40	155	5,1	2	2	2	1	6	0,44	1,74	7,73	-0,67
23	f	53	24	85	sim	153	290	253	83	123	113	4,8	3	2	1	2	6	0,82	1,56	3,88	-2,11
24	f	37	30	ND	ND	93	222	305	192	200	204	4,5	3	3	1	1	7	1,57	1,64	3,46	-3,42
25	m	61	34	115	sim	133	177	242	103	80	80	4,3	2	2	1	2	5	1,06	2,90	5,81	0,19
26	m	49	39	ND	sim	121	132	211	22	25	18	4,7	1	2	1	0	4	0,26	1,02	4,95	-0,06
27	f	58	33	ND	sim	119	294	290	20	40	179	5,3	2	2	1	1	5	0,17	0,63	4,07	-2,02
28	f	70	38	118	sim	141	208	102	28	32	36	5,0	1	2	1	4	4	0,69	3,39	7,94	1,88
29	m	55	33	118	sim	ND	ND	115	41	78	424	ND	2	2	1	3	5	0,89	2,22	ND	ND
30	f	60	34	111	sim	122	162	211	21	20	ND	ND	1	1	0	0	2	0,25	1,33	ND	ND
31	f	47	41	117	sim	118	262	350	16	18	20	4,8	2	2	1	0	5	0,11	0,50	1,48	-1,77
32	m	45	31	109	sim	291	220	228	59	87	311	5,5	3	3	2	3	8	0,65	1,24	5,41	-1,87
33	f	41	26	93	sim	115	194	269	18	23	19	5,1	3	2	1	0	6	0,17	0,57	2,75	-2,66
34	f	57	43	120	sim	137	183	388	18	25	107	5,0	1	1	1	0	3	0,12	0,52	4,25	-2,05
35	f	46	41	125	sim	123	199	340	68	87	110	4,4	3	2	1	3	6	0,50	0,98	3,71	-1,49
36	f	45	38	117	sim	162	219	204	15	24	29	5,1	3	2	1	1	6	0,18	0,67	3,92	-0,68
37	f	56	26	91	sim	260	168	176	66	56	ND	4,4	1	2	2	4	5	0,94	2,80	ND	-0,03
38	m	65	31	105	sim	122	111	279	24	37	48	5,0	2	2	1	2	5	0,22	0,91	6,12	-1,48
39	m	40	28	108	não	105	ND	211	94	204	ND	ND	3	2	1	1	6	1,11	1,24	ND	ND
40	m	40	33	ND	não	101	175	118	49	30	25	5,6	2	2	1	2	5	1,04	3,03	5,72	-0,75
41	f	58	ND	82	não	106	182	269	52	78	43	4,7	3	2	1	1	6	0,48	1,26	4,76	ND
42	m	63	28	95	não	96	401	208	22	12	28	2,3	1	2	1	1	4	0,26	1,92	2,45	0,91
43	f	56	23	ND	ND	ND	ND	143	93	72	1373	4,0	2	3	2	4	7	1,63	4,29	ND	0,47
44	m	44	23	90	não	103	227	185	50	93	293	5,0	2	2	1	0	5	0,68	1,23	5,84	-3,04
45	f	48	26	88	sim	109	164	261	17	24	26	3,8	2	3	1	1	6	0,16	0,63	4,05	-1,51
46	f	62	37	111	sim	126	174	197	13	13	ND	ND	1	2	1	1	4	0,16	1,13	ND	ND
47	m	58	34	ND	sim	87	134	115	22	30	45	3,9	1	2	0	4	3	0,48	2,02	8,12	1,47
48	m	43	32	ND	não	91	174	273	61	130	124	4,3	3	2	1	0	6	0,56	0,84	4,61	-3,01
49	f	59	40	120	sim	137	196	255	31	49	46	4,1	2	2	1	4	5	0,30	1,02	4,84	0,04

conclusão

Paciente	Sexo	Idade	IMC	CA	SM	Glicose	Colesterol	Plaquetas	AST	ALT	GGT	Albumina	Esteatose	Balonização	Inflamação	Fibrose	Índice	APRI	FIB4	FORNS	Mayo
50	m	63	33	117,5	sim	123	131	115	53	72	8,9	3,8	3	2	1	1	6	1,15	3,42	7,19	1,61
51	m	60	28	105	sim	227	149	161	15	23	44	3,9	1	2	0	1	3	0,23	1,16	6,95	0,24
52	f	64	26	95	sim	91	131	375	14	13	21	3,7	2	2	1	1	5	0,09	0,66	4,21	-1,94
53	m	59	33	110	sim	140	191	221	16	8	43	3,9	2	2	0	0	4	0,18	1,51	5,30	1,24
54	f	53	40	125	sim	117	188	281	19	21	17	3,9	3	3	1	1	7	0,17	0,78	3,50	-0,16
55	f	65	26	94	sim	162	172	193	39	38	65	4,1	1	3	1	4	5	0,51	2,13	6,65	0,07
56	f	62	25	75	não	257	ND	354	52	94	101	3,9	2	2	2	2	6	0,37	0,93	ND	-2,53
57	f	49	34	104	sim	103	ND	440	14	40	87	3,7	1	2	1	1	4	0,08	0,24	ND	-4,48
58	m	66	26	109	sim	254	202	233	21	35	206	4,0	3	2	1	1	6	0,23	1,00	6,60	-0,72
59	m	47	27	88	não	82	212	269	27	53	ND	ND	3	2	1	1	6	0,25	0,64	ND	ND
60	f	63	ND	ND	ND	98	156	121	46	32	77	3,6	ND	ND	ND	4	ND	0,95	4,23	8,36	ND
61	f	69	28	93	sim	118	177	140	24	23	69	4,1	ND	ND	ND	4	ND	0,43	2,46	7,84	1,08
62	m	61	ND	ND	ND	91	184	142	34	61	ND	4,5	ND	ND	ND	4	ND	0,60	1,87	ND	ND
63	m	80	ND	ND	ND	144	ND	78	101	141	219	4,4	ND	ND	ND	4	ND	3,24	8,72	ND	ND
64	f	66	28	97	sim	189	183	78	52	42	576	4,2	ND	ND	ND	4	ND	1,67	6,78	11,09	1,96
65	f	66	ND	ND	ND	120	233	178	41	43	192	4,2	ND	ND	ND	4	ND	0,58	2,31	6,95	ND
66	m	49	42	ND	ND	83	ND	109	56	62	460	4,0	ND	ND	ND	4	ND	1,28	3,19	ND	0,89
67	f	62	32	ND	ND	146	153	179	49	35	60	ND	ND	ND	ND	4	ND	0,68	2,86	6,93	ND

NOTA: IMC = índice de massa corporal; CA = cintura abdominal; SM = síndrome metabólica; Mayo = Escore de fibrose hepática na DHGNA da Mayo Clinic; ND = não disponível.