

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CELSONILO DIDONÉ FILHO

AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA POR ELASTOGRAFIA EM  
PACIENTES OBESOS COM INDICAÇÃO DE CIRURGIA BARIÁTRICA

Curitiba

2022

CELSONILO DIDONÉ FILHO

AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA POR ELASTOGRAFIA EM  
PACIENTES OBESOS COM INDICAÇÃO DE CIRURGIA BARIÁTRICA

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, setor de Ciências da Saúde, com área de concentração em Gastroenterologia, na Universidade Federal do Paraná, como requisito para obtenção do título de doutor em Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Emilton Lima Júnior.

Co-orientadora: Dra. Cláudia Alexandra Pontes Ivantes.

Curitiba

2022

**D557 Didoné Filho, Celso Nilo**

**Avaliação do grau de fibrose hepática por elastografia em pacientes obesos com indicação de cirurgia bariátrica [recurso eletrônico] / Celso Nilo Didoné Filho. – Curitiba, 2021.**

**Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.**

**Orientador: Prof. Dr. Emilton Lima Júnior**

**Co-orientadora: Profa. Dra. Cláudia Alexandra Pontes Ivantes**

**1. Cirrose hepática. 2. Obesidade. 3. Hepatopatia gordurosa não alcoólica. 4. Fígado gorduroso. I. Lima Júnior, Emilton. II. Ivantes, Cláudia Alexandra Pontes. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.**

**NLM: WI 725**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA  
JORDÃO CRB 9/991**



## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **CELSONILO DIDONÉ FILHO** intitulada: "**AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA POR ELASTOGRAFIA EM PACIENTES OBESOS COM INDICAÇÃO DE CIRURGIA BARIÁTRICA.**", sob orientação do Prof. Dr. EMILTON LIMA JUNIOR, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 13 de Abril de 2022.

Assinatura Eletrônica

18/04/2022 11:06:24.0

**EMILTON LIMA JUNIOR**

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

13/04/2022 20:23:53.0

**EDUARDO JOSÉ BROMMELSTROET RAMOS**

Avaliador Externo (DEPTO DE ANATOMIA - UFPR)

Assinatura Eletrônica

13/04/2022 11:48:34.0

**MIGUEL MORITA FERNANDES DA SILVA**

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

13/04/2022 11:26:14.0

**HENRIQUE DE LACERDA SUPPLY**

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

13/04/2022 21:31:27.0

**ODERY RAMOS JUNIOR**

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

**Dedico este estudo a todos aqueles que participam do meu dia-a-dia, pois são eles que me trazem a alegria e o entusiasmo que sempre me fazem seguir em frente.**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos pacientes participantes deste trabalho, primeiramente, pois sempre se mostraram solícitos com o desenvolvimento da pesquisa e aceitaram de imediato participar da mesma. Se não fosse por eles e para eles, todo o estudo da Medicina seria em vão.

A Deus, por permitir que este trabalho fosse possível e por me fornecer mais esta oportunidade para crescer como pessoa e profissional.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Emílton Lima Júnior, por ter aceitado o convite feito de última hora para o prosseguimento de minha orientação e por fornecer valiosas dicas para a escrita e apresentação do mesmo, sempre se mostrando cordial nos contatos que fez para comigo.

A minha co-orientadora Dra. Cláudia Alexandra Pontes Ivantes, exemplo de profissional, que além de ter sido a base para minha formação na especialidade, que sugeriu este belíssimo tema de pesquisa, que sempre foi paciente e prestativa para comigo. Meu muito obrigado pelas oportunidades, incentivo e por todos os ensinamentos que me possibilitaram expandir meus horizontes. Meu obrigado ainda, por confiar na minha pessoa em outros trabalhos que dividimos juntos.

Aos Drs. Rodrigo Strobel, por me facilitar muito a coleta dos dados para o trabalho, incentivando os pacientes a participarem da pesquisa, e Ana Paula Percicote por sempre responder imediatamente minhas dúvidas e angústias e por sempre terem sido gentis comigo, o meu muito obrigado.

A Simone Carla Benincá, pela árdua tarefa de me guiar pelas nebulosas águas da estatística de forma a aprimorar o meu trabalho, o meu muito obrigado.

A minha família, por sempre estar ao meu lado, sempre estar presente durante as minhas conquistas e por sempre insistirem para a melhoria contínua da minha formação.

Ao meu amor, por facilitar muito a minha jornada de vida, sempre com carinho e sorriso no rosto, me apoiando e me aguentando, por ter ajudado muito na elaboração dos gráficos e tabelas deste projeto, bem como na formatação deste tese e por estar carregando o fruto de nosso amor que já perdura por mais de 10 anos.

Aos docentes, funcionários, mestres e doutores do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e do Hospital Nossa Senhora das Graças, os lares da minha formação, por se empenharem em seus trabalhos e por fazerem possível os

sonhos da especialidade médica e da pós-graduação, sempre buscando o aperfeiçoamento.

Aos docentes, funcionários, alunos, amigos, mestres e doutores do Centro Universitário Campo Real, atualmente minha segunda casa, por me mostrarem que a docência vale a pena e que ela me faz crescer como profissional e pessoa, algo que procurarei até o final dos meus dias, meu muito obrigado.

## RESUMO

A obesidade é uma doença multifatorial que se caracteriza por acúmulo de gordura corporal geralmente associado a síndrome metabólica e doença hepática gordurosa não alcoólica, a qual pode levar a cirrose e hepatocarcinoma. A cirurgia bariátrica é um tratamento aprovado para perda de peso em pacientes obesos selecionados, entretanto, complicações têm sido descritas em pacientes com fibrose hepática avançada e cirrose. Desta forma, torna-se importante esta avaliação em pacientes obesos antes de indicar a cirurgia bariátrica, preferencialmente com métodos não-invasivos. Nosso objetivo foi então avaliar estes métodos, com foco na elastografia hepática, para estabelecer o grau de fibrose hepática em pacientes com indicação de cirurgia bariátrica, comparando a performance destes métodos com a histologia. Foi realizado estudo individualizado, quantitativo e transversal, de outubro de 2016 a novembro de 2019, onde foi calculado o grau de fibrose hepática pelos escores APRI, FIB-4, NAFLD score e elastografia antes e 6 meses após a cirurgia bariátrica, sendo os resultados comparados com a histologia hepática adquirida por biópsia transoperatória. Foram incluídos no estudo 85 pacientes, 69,4% do sexo feminino, com mediana de idade de 36 anos, com índice de massa corporal média de  $41 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ . A alteração das transaminases não foi um parâmetro confiável para predizer presença de esteato-hepatite ou fibrose hepática. Os escores não-invasivos tiveram alto valor preditivo negativo para exclusão de fibrose clinicamente significativa em 85.9% dos pacientes, no caso do escore APRI e fibrose avançada em 96.5% e 96.7%, no caso dos escores FIB-4 e NAFLD, respectivamente, na análise pré-operatória. Quando comparada com os achados histológicos, a correlação da elastografia foi de 45.9% para o mesmo grau de fibrose, 67.1% para fibrose clinicamente significativa, com acurácia de 68.2%, e 83.5% para fibrose avançada, com acurácia de 83.5%, na avaliação pré-operatória. Na avaliação pós-operatória, a correlação com a histologia foi de 96.5% para fibrose avançada, com alto valor preditivo negativo para afastá-la, de 98.8%. Esta melhora de performance ocorreu provavelmente devido à perda de peso dos pacientes no pós-operatório. A elastografia hepática, portanto, não é um método adequado de detecção de fibrose hepática em pacientes obesos com indicação de cirurgia bariátrica.

**Palavras-chave:** obesidade; doença hepática gordurosa não alcoólica; elastografia; esteatose; cirrose.

## **ABSTRACT**

Obesity is a multifactorial disease characterized by fat accumulation, usually associated with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease, which can lead to cirrhosis and hepatocarcinoma. Bariatric surgery is an approved treatment for weight loss in selected obese patients; however, complications have been described in patients with advanced liver fibrosis and cirrhosis. So, it's important to evaluate the degree of liver fibrosis in obese patients before indicating bariatric surgery, preferably with non-invasive methods. Our objective was to evaluate these methods, with focus on hepatic elastography, to establish the degree of liver fibrosis in patients submitted to bariatric surgery, comparing their performance with liver histology. We performed an individualized, observational and transversal study, from October 2016 to November 2019, where we calculated liver fibrosis by non-invasive scores APRI, FIB-4, NAFLD score and hepatic elastography before and 6 months after bariatric surgery. The results were compared to liver histology acquired by intraoperative biopsy. We included 85 patients, 69.4% females, with a mean age of 36 years, with a mean body mass index of  $41 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ . The non-invasive scores had high negative predictive value to exclude clinically significant fibrosis in 85.9% of patients, using APRI score and advanced fibrosis in 96.5% and 96.7%, using FIB4 and NAFLD scores, respectively, in the pre-operative analysis. When comparing with the histological findings, the correlation of the elastography was 45.9% for the same degree of fibrosis, 67.1% for clinically significant fibrosis, with 68.2% of accuracy, and 83.5% for advanced fibrosis, with 83.5% of accuracy, in the pre-operative analysis. In the post-operative analysis, the correlation with histology was 96.5% for advanced fibrosis, with high negative predictive value to exclude it, of 98.8%. This improvement in performance probably occurred due to weight loss from patients in the post-operative analysis. Therefore, hepatic elastography is not an adequate method to establish liver fibrosis in obese patients with indication to bariatric surgery.

**Keywords:** obesity; non-alcoholic fatty liver disease; elastography; steatosis; cirrhosis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TABELA 1 – Aspectos clínicos pré-operatórios .....	23
TABELA 2 – Comorbidades dos pacientes .....	23
TABELA 3 – Resultados laboratoriais pré-operatórios .....	24
TABELA 4 – Concordância entre os níveis de transaminases e histologia hepática .....	25
GRÁFICO 1 – Curva ROC de TGP e TGO para esteato-hepatite .....	26
GRÁFICO 2 – Curva ROC de TGP e TGO para fibrose hepática clinicamente significativa .....	27
GRÁFICO 3 – Curva ROC de TGP e TGO para fibrose hepática avançada .....	28
TABELA 5 – Achados de histologia hepática .....	29
TABELA 6 – Concordância entre métodos não invasivos pré-operatórios e histologia .....	29
TABELA 7 – Aspectos clínicos pré e pós operatórios .....	30
TABELA 8 – Resultados laboratoriais pré e pós operatórios .....	31
TABELA 9 – Concordância entre métodos não-invasivos pós-operatórios e histologia .....	32

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APRI	AST to platelet ratio index
ATP – III	Adult treatment panel III
CAP	Parâmetro de atenuação controlado
CGA	Campo de grande aumento
CT	Colesterol total
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EASL	European Association for the study of the liver
EHNA	Esteato-hepatite não alcoólica
EHT	Elastografia hepática transitória
FIB-4	Fibrosis-4 score
Gama-GT	Gama-glutamil transferase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	High density lipoprotein
HNSG	Hospital Nossa Senhora das Graças
HOMA	Homeostasis model assessment
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
IQR	Medida interquartil
kPa	Kilo pascal
LDL	Low density lipoprotein
MHz	Mega Hertz
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NCEP	National cholesterol education program
RNM	Ressonância nuclear magnética
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triglicerídeos
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
US	Ultrassom

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1	CONTEXTO .....	1
1.2	OBJETIVOS .....	2
1.2.1	Objetivo geral .....	2
1.2.2	Objetivos específicos.....	2
1.3	JUSTIFICATIVA .....	2
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
2.1	OBESIDADE E TRATAMENTO .....	13
2.2	PORQUE AVALIAR FIBROSE HEPÁTICA? .....	13
2.3	MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA.....	14
2.4	ELASTOGRAFIA HEPÁTICA TRANSITÓRIA .....	16
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>18</b>
3.1	MATERIAIS.....	18
3.1.1	Desenho do estudo .....	18
3.1.2	Critérios de elegibilidade .....	18
3.2	MÉTODOS .....	19
3.2.1	Questionário sobre características gerais dos pacientes .....	19
3.2.2	Análise estatística .....	21
3.2.3	Aspectos éticos .....	22
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS PRÉ-OPERATÓRIOS .....	23
4.2	ASPECTOS LABORATORIAIS PRÉ-OPERATÓRIOS .....	24
4.3	CONCORDÂNCIA ENTRE TRANSAMINASES E HISTOLOGIA.....	25
4.4	MÉTODOS NÃO-INVASIVOS PRÉ-OPERATÓRIOS E HISTOLOGIA .....	28
4.5	ASPECTOS CLÍNICOS PÓS-OPERATÓRIOS .....	30
4.6	ASPECTOS LABORATORIAIS PÓS-OPERATÓRIOS .....	31
4.7	MÉTODOS NÃO-INVASIVOS PÓS-OPERATÓRIOS E HISTOLOGIA .....	32
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>34</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>39</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>40</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>44</b>
	<b>APÊNDICE 1 – PROTOCOLO DE PESQUISA</b> .....	<b>44</b>

APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO....	46
APÊNDICE 3 – ARTIGO 1 .....	48
APÊNDICE 4 – ARTIGO 2 .....	53

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 CONTEXTO

A obesidade tem crescido em prevalência nos últimos anos em todo o mundo e afeta tanto a qualidade quanto a expectativa de vida (KARLAS *et al.* 2015).

O Brasil tem acompanhado esta tendência, sendo que as prevalências de sobrepeso e obesidade aumentaram de maneira importante nos últimos 30 anos. Neste cenário a obesidade se destaca por simultaneamente ser uma doença e um fator de risco para outras doenças, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), todas com taxas de elevação crescentes no país (BRASILIA, 2019).

A DHGNA abrange um grande espectro de lesões hepáticas que vão desde esteatose, inflamação hepática em um processo chamado de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), podendo evoluir com fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular, sendo que todos esses estágios podem coexistir em um mesmo paciente, não sendo obrigatória a presença de cirrose para o desenvolvimento do hepatocarcinoma (ADAMS *et al.* 2005; BRENER, 2015; GEH, ANSTEE e REEVES, 2021).

É provado, porém, que a cirurgia bariátrica altera o curso natural da doença em pacientes obesos, pois está associada com a resolução da esteatose e/ou da EHNA na maioria dos pacientes, sendo que, até mesmo estágios II e III de fibrose hepática podem melhorar ou resolver em até 60% dos pacientes. Estes pacientes, porém, podem apresentar maiores taxas de complicação e mortalidade perioperatória em pacientes com doença hepática já estabelecida (MAHAWAR, *et al.* 2016).

Pelo fato de a DHGNA ser uma doença progressiva, um diagnóstico precoce pode ajudar a focar em terapias de prevenção, evitar a evolução da doença com surgimento de complicações e até mesmo reverter um quadro já estabelecido. Para isso, dispomos de técnicas de avaliação não-invasivas (escores e elastografia) e invasivas (biópsia hepática) (BRENER, 2015).

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo geral

Avaliar a elastografia hepática por FibroScan® como método de detecção de fibrose hepática em pacientes obesos com indicação de cirurgia bariátrica.

### 1.2.2 Objetivos específicos

Comparar resultados da elastografia por FibroScan® com os de histologia obtidos por biópsia hepática transoperatória em cunha em pacientes com obesidade submetidos a cirurgia bariátrica.

Comparar resultados da elastografia por FibroScan® pré-operatória com os resultados obtidos 6 meses após a cirurgia bariátrica e da sua correlação com a histologia hepática.

Comparar os resultados dos escores não-invasivos pré-operatórios com os resultados obtidos 6 meses após a cirurgia bariátrica e da sua correlação com a histologia hepática.

## 1.3 JUSTIFICATIVA

Em pacientes que serão submetidos a cirurgia bariátrica, a caracterização não-invasiva do nível de fibrose hepática é de grande importância, pois ajuda a estabelecer uma estratificação do risco cirúrgico, separar os pacientes que precisarão de avaliação histológica e avaliar o real impacto da DHGNA nestes pacientes, demonstrando aqueles que precisarão de acompanhamento pós-operatório em relação à doença hepática. Neste contexto, uma vez que a estratégia de avaliação pré-operatória destes pacientes em relação a doença hepática não está bem definida, as técnicas de elastografia hepática despontam como opções, principalmente por serem bons métodos para afastar fibrose avançada.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 OBESIDADE E TRATAMENTO

O excesso de peso, que compreende o sobrepeso e a obesidade, atualmente acomete 67.1% e 26.8% dos brasileiros, respectivamente (BRASILIA, 2019).

Há diversos métodos para avaliar se o peso de uma pessoa é excessivo. Na prática clínica cotidiana e para avaliação em nível populacional, recomenda-se o uso do Índice de Massa Corporal (IMC) por sua facilidade de mensuração e por ser uma medida não invasiva e de baixo custo (BRASILIA, 2014).

A DHGNA, por sua vez, é frequentemente associada com obesidade, sendo caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no fígado e definida como a presença de esteatose em mais do que 5% dos hepatócitos de acordo com a análise histológica, uma vez que já tenham sido excluídas causas secundárias de esteatose e um consumo de álcool diário superior a 30g em homens e 20g em mulheres (EASL, 2016).

É estimado que a DHGNA afete até 20% da população geral, podendo estar presente em até 90% dos indivíduos com obesidade mórbida, sendo que 75% daqueles que serão submetidos a cirurgia bariátrica podem ter esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) e 5% podem ter cirrose (NAHNES, 2004; CHALASANI *et al.* 2012; MAHAWAR *et al.* 2016).

Dentre as diversas estratégias de tratamento da obesidade, incluindo medidas não-farmacológicas, farmacológicas e cirúrgicas, a cirurgia bariátrica é uma modalidade que, independente da técnica a ser utilizada, está indicada em pacientes com IMC  $>40\text{kg/m}^2$  isoladamente e  $>35\text{kg/m}^2$  na presença de alguma comorbidade, como síndrome metabólica, HAS, DM2, DHGNA, cardiopatias, entre outras (BRASIL, 2015).

### 2.2 PORQUE AVALIAR FIBROSE HEPÁTICA?

A cirurgia bariátrica desponta como o método mais eficaz de redução de peso e diminuição da esteatose hepática. No entanto, doença hepática avançada e cirrose são fatores de risco para complicações intra e pós operatórias e, portanto, devem ser

excluídas primariamente a esta intervenção (KARLAS *et al.* 2015; FRANQUE *et al.* 2021).

Os pacientes que possuem fibrose hepática avançada ou cirrose, e que serão submetidos a cirurgia intra-abdominal, possuem taxas de mortalidade intra-hospitalares que variam de 8.3 a 25%. A mortalidade geralmente está relacionada com a descompensação da doença hepática (dependente do grau de disfunção do órgão), bem como da presença de hipertensão portal (com desenvolvimento de ascite e sangramentos) e uma maior taxa de infecção (BHANGUI *et al.* 2012).

Na fase pré-operatória de cirurgia bariátrica a DHGNA é frequentemente avaliada somente por US de abdome, exame operador dependente, e dosagem de transaminases, que não fornecem informações suficientes sobre a gravidade da lesão hepática, principalmente a respeito das fases iniciais da fibrose hepática. Para tanto, é necessário dispormos de métodos que avaliem este grau de fibrose (CAZZO *et al.* 2014; SAADEH *et al.* 2002).

### 2.3 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA

Diversos exames como ultrassom (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) podem mostrar esteatose no parênquima hepático. A habilidade destes exames, no entanto, em distinguir diferentes formas de DHGNA é incerta e os achados podem ser inespecíficos, levando a uma grande variabilidade de interpretação entre os radiologistas e impossibilitando o diagnóstico de EHNA e quadros de fibrose hepática (SAADEH *et al.* 2002). Para este fim os métodos de avaliação de fibrose hepática são divididos em métodos não-invasivos, representados pelos escores não-invasivos e pela elastografia, e método invasivo, representado pela histologia hepática, sendo esta última, a única possível de determinar o diagnóstico de EHNA (CHALASANI *et al.* 2012).

Os escores não-invasivos têm papel definido em pacientes com DHGNA, principalmente para identificar aqueles com pior prognóstico e para monitorar a progressão da doença já tendo sido validados em grandes estudos populacionais. Eles possuem uma boa acurácia para descartar fibrose avançada em pacientes com DHGNA, próxima de 90% na comparação com a avaliação histológica (EASL, 2016).

São representados pelos índices de:

- NAFLD, calculado pela fórmula  $[-1.675 + 0.037 \times \text{idade (anos)} + 0.094 \times \text{índice de massa corporal (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{intolerância à glicose/diabetes (sim = 1, não = 0)} + 0.99 \times \text{TGO/TGP ratio} - 0.013 \times \text{plaquetas (}\times 10^9/\text{l)} - 0.66 \times \text{albumina (g/dl)}]$ , assumindo os intervalos de  $< - 1.455$  para escore de fibrose F0-F2,  $- 1.455$  a  $+ 0.675$  para escore de fibrose indeterminado e  $> + 0.675$  para escore de fibrose F3-F4.
- FIB4, calculado pela fórmula  $[\text{idade (anos)} \times \text{TGO em U/L}] / (\text{plaquetas} \times 10^9/\text{L}) \times (\text{TGP em U/L})$ , assumindo valores  $>2,7$  para presença de fibrose avançada.
- APRI (AST to platelet ratio index), calculado pela fórmula  $[(\text{TGO/Limite superior da normalidade}) / \text{Plaquetas (10}^9/\text{L)}] \times 100$ , assumindo valores  $>1,5$  para presença de fibrose clinicamente significativa (ANGULO *et al.* 2007; WILSON e CHALASANI, 2007).

A elastografia baseada em exames de imagem é uma tecnologia que acessa de maneira não-invasiva propriedades teciduais. Estas técnicas evoluíram significativamente nas últimas duas décadas e têm sido implementadas em sistemas de US e RNM. No geral, elas medem a elasticidade hepática indiretamente, através da determinação da velocidade das ondas de propagação pelos tecidos. As ondas transitam mais rapidamente em tecidos mais endurecidos e mais lentamente em tecidos moles, tendo o resultado correlação com o grau de fibrose hepática, com acurácia também próxima de 90% quando da correlação histológica (TANG *et al.* 2015).

A biópsia hepática, apesar de ser um método invasivo, ainda é o padrão-ouro para a avaliação de pacientes com DHGNA. Uma biópsia hepática de rotina durante a cirurgia bariátrica pode ajudar a diagnosticar fases iniciais de EHNA e cirrose nestes pacientes, alterações muitas vezes apenas perceptíveis com a avaliação da histologia hepática (MAHAWAR *et al.* 2016). Ela possui, entretanto, custo elevado, morbidade (dor, sangramento) e uma pequena taxa de mortalidade, inferior a 1%, devendo ser reservada para os casos de dúvida diagnóstica, para guiar a terapêutica e fornecer informações prognósticas, uma vez que a mesma é passível de erros, sendo o mais comum deles uma amostra insatisfatória (CHALASANI *et al.* 2012; BRENER, 2015).

A biópsia hepática em pacientes com DHGNA pode ser avaliada através de diversos sistemas de escores, sendo um deles quantitativo desenvolvido por KLEINER *et al.* (2005) visando o diagnóstico da EHNA, levando em consideração a presença de esteatose (0-3 pontos), inflamação lobular (0-3 pontos) e balonização (0-

2 pontos), resultando em um somatório total que varia de 0-8 pontos, sendo que valores  $\geq 5$  são altamente sugestivos de EHNA e valores  $\leq 2$  a descartam.

Já para o diagnóstico de fibrose também são utilizados escores, sendo o mais comum o de METAVIR, escore criado inicialmente para avaliação de doenças hepáticas virais e extrapolado para outras etiologias, que gradua a fibrose de 0 a 4, sendo o estágio 0 ausência de fibrose e o estágio 4 definido como cirrose hepática. A presença de fibrose clinicamente significativa é aquela em que está presente grau de fibrose  $\geq 2$  e fibrose avançada, por sua vez, é aquela em que está presente grau de fibrose  $\geq 3$ , sendo esta classificação de extrema relevância clínica, uma vez que denota aumento do risco de complicações relacionadas à doença, bem como de evolução para cirrose e hepatocarcinoma (BRENER, 2015).

## 2.4 ELASTOGRAFIA HEPÁTICA TRANSITÓRIA

As técnicas de elastografia podem ser classificadas de acordo com a fonte (estática, semi-estática ou dinâmica), duração da deformação tecidual (transitória ou contínua) e modalidade utilizada para a avaliação (US ou RNM) (TANG *et al.* 2015).

A primeira técnica de medidas de ondas elásticas por US no conceito da elastografia hepática transitória (EHT) foi comercializada como FibroScan® (Echosens®, Paris, France). Um transdutor de US único conectado a um aparelho de vibração gera uma vibração transitória ("punch") de curta duração (<30ms) a uma frequência de 50Hz. O impulso mecânico produz uma onda que se propaga simetricamente em relação ao eixo do transdutor. Os transdutores disponíveis visam avaliação em populações pediátricas (S1 e S2), adultos não-obesos (M) e adultos obesos (XL). A sonda M utiliza uma frequência de pulso de 3.5MHz a uma janela de profundidade de 20-60mm e a sonda XL utiliza uma menor frequência de pulso, de 2.5MHz, porém a uma janela de profundidade de 35-75mm (TANG *et al.* 2015). A sonda XL deve ser utilizada em pacientes com sobrepeso e obesidade, reduzindo as taxas de insucesso do exame (MYERS *et al.* 2012).

A EHT não fornece uma imagem anatômica, mas fornece gráficos para localizar o melhor local para se realizar as medidas. Os dados obtidos são utilizados para medir a velocidade da área examinada e os resultados descritos em kiloPascals (kPa) (TANG *et al.* 2015). Os valores destas medidas podem variar de 3,5 a 75kPa, tendo sua correlação com estágios de fibrose segundo a classificação de METAVIR,

e tem sido recentemente avaliada em pacientes obesos com uma boa correlação com os dados da histologia hepática (WONG *et al.* 2010).

As vantagens da avaliação por EHT incluem o fato de ser método não-invasivo, de baixo custo, facilidade de mobilidade do aparelho e validação do método em diversos centros ao redor do mundo. A técnica é de fácil aprendizado e as medidas são padronizadas e rápidas de realizar. As desvantagens incluem contraindicações à sua realização como ascite e gravidez, condições que superestimam os graus de fibrose hepática como inflamação acentuada, colestase e congestão hepática, e condições que dificultam a técnica, como pacientes com espaços intercostais estreitos e obesidade, com uma taxa de falha descrita, mesmo com o advento da sonda XL, de 16% contra 1% em pacientes não-obesos, habitualmente superestimando os graus de fibrose hepática (TANG *et al.* 2015; SEREJO, 2014).

Quando comparado com a biópsia hepática o FibroScan® mede uma área maior de interesse, um segmento cilíndrico hepático de cerca de 1cm de largura por 4 cm de profundidade, o que corresponde a um volume de 3cm<sup>3</sup>, equivalente a cerca de 100 vezes o volume de tecido hepático avaliado pela biópsia. Por outro lado a informação não pode ser obtida através de apenas uma medida, e sim da média de pelo menos 10 medidas. O procedimento é dito falho quando não podem ser obtidas 10 medidas válidas, a porcentagem de medidas válidas em relação às inválidas é inferior a 60% e a medida interquartil (IQR) média excede 30%, o que representaria medidas discrepantes umas às outras (MIKOLASEVIC, *et al.* 2016).

Em pacientes com DHGNA a elastografia hepática possui alta acurácia em detectar fibrose avançada e cirrose (especialmente para detecção de fibrose 4), com taxas de 97% em pacientes com IMC abaixo de 30kg/m<sup>2</sup> e de cerca de 75% em obesos, possuindo melhor desempenho que qualquer outro teste não-invasivo no diagnóstico de fibrose avançada ou cirrose, sendo essa sua principal função. Devido a este fato, estima-se que a elastografia hepática possa poupar 2/3 dos pacientes com DHGNA da realização da biópsia hepática, resultando em economia de custos (WONG *et al.* 2010; BRENER, 2015).

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 MATERIAIS**

##### **3.1.1 Desenho do estudo**

Estudo quantitativo, transversal, descritivo e individualizado onde foram avaliados pacientes em acompanhamento no Centro de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do Hospital Nossa Senhora das Graças de Curitiba (HNSG), no período de outubro de 2016 a novembro de 2019.

##### **3.1.2 Critérios de elegibilidade**

Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram determinados para seleção dos pacientes deste estudo:

**Critérios de inclusão:**

- Obesidade com indicação de cirurgia bariátrica, independente da técnica cirúrgica realizada
- Idade superior a 18 anos
- Realização de exames laboratoriais e biópsia hepática transoperatória com aquisição de amostra satisfatória para análise histopatológica

**Critérios de exclusão:**

- Não concordância em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
- Uso de álcool >30g/dia para homens e >20g/dia para mulheres
- Sorologias para hepatites virais B e/ou C positivas
- Pacientes grávidas, usuários de marcapasso, com sinais de ascite ou colestase ou com jejum inferior a 4 horas no momento da realização do exame de elastografia
- Resultado de biópsia hepática compatível com outra etiologia que não esteatose hepática

## 3.2 MÉTODOS

### 3.2.1 Questionário sobre características gerais dos pacientes (Apêndice 1)

Todos os casos deste estudo foram avaliados, de acordo com o questionário elaborado pelo investigador, além de análise de informações contidas no prontuário médico dos pacientes e de entrevista direta com o investigador. Os pacientes foram avaliados em relação a: aspectos clínicos, aspectos laboratoriais, realização de elastografia por FibroScan® e análise histopatológica (Apêndice 1).

Os aspectos epidemiológicos e clínicos analisados foram: sexo, idade, peso, altura, IMC, circunferência abdominal (medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca anterossuperior), presença de diabetes mellitus tipo 2 (diagnóstico prévio ou em terapia medicamentosa) e o tempo de diagnóstico do diabetes, presença de hipertensão arterial sistêmica (diagnóstico prévio ou em terapia medicamentosa), presença de dislipidemia (em terapia medicamentosa ou alteração de exames laboratoriais), histórico de uso de bebidas alcoólicas (tipo, quantidade e tempo) e histórico de uso de medicações ou drogas hepatotóxicas.

Dislipidemia foi considerada utilizando os critérios diagnósticos da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias (RIO DE JANEIRO, 2013) em: hipercolesterolemia isolada, quando aumento isolado do LDL-colesterol dosado (LDL)  $\geq 160$  mg/dl; hipertrigliceridemia isolada, quando aumento isolado dos triglicerídeos (TG)  $\geq 150$  mg/dl; hiperlipidemia mista, quando aumento do LDL  $\geq 160$  mg/dl e dos TG  $\geq 150$  mg/dl; HDL-colesterol (HDL) baixo, quando redução do HDL (homens  $< 40$  mg/dl e mulheres  $< 50$  mg/dl) isolada ou em associação ao aumento de LDL ou de TG.

A glicemia de jejum foi considerada alterada quando resultou em um valor  $\geq 100$ mg/dl e a insulina em jejum quando resultou em um valor  $> 19$ mU/l quando o IMC fosse maior que  $25\text{kg/m}^2$  e um valor  $> 23$  quando o IMC fosse maior que  $30\text{kg/m}^2$  (ADA, 2004).

Os aspectos laboratoriais analisados foram: contagem de plaquetas, TGO, TGP, Gama-GT, glicemia, insulinemia, hemoglobina glicada, colesterol total (CT), TG, LDL, HDL, albumina, tempo de protrombina, ferritina, sorologias Anti-HCV e Anti-Hbc total (estes dois últimos para exclusão de concomitância com hepatite viral B e C).

A partir da análise dos dados laboratoriais e dos dados clínicos, foi avaliada a presença de síndrome metabólica. Os critérios empregados para diagnóstico de

síndrome metabólica foram os critérios definidos pelo National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP, 2005). São eles: aumento de circunferência abdominal para homens acima de 102cm e mulheres acima de 88cm, triglicerídeos acima de 150mg/dl, HDL abaixo de 40mg/dl para homens e abaixo de 50mg/dl para mulheres, níveis pressóricos acima de 135x85mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva e glicemia de jejum acima de 100mg/dl, sendo que foi considerado diagnóstico de síndrome metabólica quando 3 ou mais dos critérios estivessem presentes.

Todos os casos tiveram cálculo dos índices HOMA-IR, NAFLD, APRI e FIB4. O índice de Modelo de avaliação da homeostase (HOMA-IR) foi calculado pela fórmula  $[(\text{Glicemia jejum em mg/dl} \times 0,0555) \times \text{Insulina jejum em } \mu\text{UI/ml}] / 22,5$  (assumindo valores normais  $\leq 2.5$ ) (SALGADO *et al.* 2010).

Foi realizada elastografia hepática por FibroScan® em todos os pacientes em até trinta dias antes da cirurgia bariátrica de acordo com as instruções do fabricante. Todos os exames foram realizados por 2 gastroenterologistas (sendo um deles sempre o pesquisador principal deste estudo) com experiência na execução do procedimento (tendo realizado pelo menos 100 exames previamente como definido pelo fabricante) e com o paciente respeitando o tempo de pelo menos 4 horas de jejum antes do exame. Os pesquisadores desconheciam os aspectos clínicos, laboratoriais e de diagnóstico dos pacientes durante a realização dos exames, dados estes que foram obtidos após a realização da elastografia. As medidas foram realizadas no lobo hepático direito do fígado, através do nono espaço intercostal com o paciente em decúbito dorsal e com o membro superior direito em máxima abdução. Foram realizadas dez medidas em cada paciente, com a sonda M e após com a sonda XL e considerado o exame de melhor qualidade, após a obtenção de 10 medidas válidas com IQR  $\leq 20\%$  e taxa de sucesso  $\geq 70\%$ . Foi realizado o coeficiente de correlação intraclasse para comparação dos resultados obtidos pelos pesquisadores e uma vez que este gerou um valor de concordância maior que 94%, o resultado utilizado foi sempre o do pesquisador principal.

Foram utilizadas medidas do kPa já validadas na literatura para estratificação do grau de fibrose, sendo classificadas em grau F0, quando o valor de kPa foi menor que 6,1, F1 quando o valor de kPa foi entre 6 e 7,1, F2 quando o valor de kPa foi entre 7,1 e 8,9, F3 quando o valor de kPa foi entre 8,9 e 11,8 e F4 quando o valor de kPa foi maior que 11,7 (SASSO *et al.* 2012; DE LEDINGHEN *et al.* 2012).

Todos os pacientes foram submetidos à biópsia hepática em cunha, durante o transoperatório da cirurgia bariátrica, para correlação com achados dos escores não-invasivos e do FibroScan® pré e pós operatórios. A cirurgia foi realizada sempre no HNSG, sempre pelo mesmo cirurgião especialista em cirurgia do aparelho digestivo, com experiência em cirurgia bariátrica e sempre pelas técnicas de bypass em Y de Roux ou gastrectomia por Sleeve. O cirurgião desconhecia o resultado da elastografia pré-operatória no momento da cirurgia.

O material da biópsia foi imediatamente fixado no formol em salina a 10% e encaminhado ao laboratório de anatomia patológica do HNSG.

A histologia hepática foi avaliada pelo mesmo patologista empregando-se os critérios de KLEINER, para diagnóstico de EHNA, e de METAVIR, para estratificação do grau de fibrose. O patologista foi cegado em relação aos parâmetros clínicos, laboratoriais e em relação ao resultado da elastografia hepática durante a avaliação histológica. A amostra histológica foi considerada satisfatória quando possuísse no mínimo 1,5cm e no mínimo seis espaços-porta.

### 3.2.2 Análise estatística

Os dados obtidos foram analisados com o auxílio dos softwares Microsoft Word® e Microsoft Excel®, versão 2000. Foi realizada dupla digitação para minimização dos erros.

Para descrição das variáveis quantitativas foram consideradas as estatísticas de desvio padrão, média, mediana, valor mínimo e valor máximo. Para variáveis categóricas foram apresentadas frequências e percentuais. Para avaliação da qualidade dos marcadores foram estimadas as medidas de sensibilidade, especificidade e acurácia. Para avaliação da associação entre variáveis quantitativas foi estimado o coeficiente de correlação de Pearson ou de Spearman. Para comparação dos resultados obtidos entre os pesquisadores quanto ao resultado da elastografia foi utilizado o coeficiente de correlação intraclasse. Para avaliação da reprodutibilidade de medidas foi estimada a estatística de Kappa. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

### 3.2.3 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos do Hospital de Clínicas da UFPR com o número do CAAE 65889216.7.0000.0096 (Apêndice 2), tendo-se acordado a apresentação do TCLE (Apêndice 3).

## 4 RESULTADOS

No período do estudo foram avaliados 96 pacientes, sendo que após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 85 indivíduos. Dos 11 pacientes excluídos, 9 deles não completaram a avaliação laboratorial e histológica (5 deles por amostragem histológica inadequada) e 2 foram excluídos porque abandonaram o acompanhamento. Nenhum paciente apresentou contraindicações à cirurgia ou complicações intra ou pós-operatórias, tanto relacionadas à biópsia hepática quanto ao procedimento cirúrgico em si.

### 4.1 ASPECTOS CLÍNICOS PRÉ-OPERATÓRIOS

As características demográficas e clínicas dos pacientes, na avaliação pré-cirúrgica, estão demonstradas na Tabela 1. Dos 85 pacientes avaliados, 69.4% era do sexo feminino, com idade variando de 20 a 67 anos, com uma mediana de idade de  $36 \pm 10$  anos. O peso variando de 82 a 183kg, com uma média de  $113.6 \pm 19.6$ kg e IMC variando de 35 a  $52.8 \text{ kg/m}^2$ , com uma média de  $41 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ . E quanto a circunferência abdominal, a mesma variou de 92 a 160cm, com média de 119.2cm.

Tabela 1 – Aspectos clínicos pré-operatórios

Variável	Média $\pm$ DP	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	$36 \pm 10$	20	67
Peso (kg)	$113.6 \pm 19.6$	82	183
IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	$41 \pm 4.1$	35	52.8
CA (cm)	$119.2 \pm 14$	92	160

IMC: Índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; DP: desvio padrão  
Fonte: Próprio Autor, 2022.

Quanto a presença de comorbidades, 16 pacientes (18.8%) tinham diabetes mellitus tipo 2, 40 (47.1%) tinham hipertensão arterial e 60 (70.6%) preenchiam os critérios para síndrome metabólica (Tabela 2).

**Tabela 2 – Comorbidades dos pacientes**

<b>Variável</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>DM2</b>	16	18.8%
<b>HAS</b>	40	47.1%
<b>Síndrome Metabólica</b>	60	70.6%

DM2: Diabetes mellitus tipo 2; HAS: Hipertensão arterial sistêmica

Fonte: Próprio Autor, 2022.

#### 4.2 ASPECTOS LABORATORIAIS PRÉ-OPERATÓRIOS

Em relação aos exames laboratoriais, nenhum paciente apresentou plaquetopenia, sendo que 25 (29.4%) demonstraram alteração do exame de gama-GT. Apenas 25 pacientes (29.4%) apresentaram alteração do exame de ferritina, sendo que a média de todos os valores se manteve dentro do valor de referência.

Em relação a enzimas hepáticas, 16 pacientes (18.8%) tiveram elevação isolada do exame de TGO, com média de  $28.6 \pm 23.1$  mg/dl, 21 pacientes (24.7%) com elevação isolada do exame de TGP, com média de  $41.4 \pm 41.8$  mg/dl, e 13 pacientes (15.3%) tiveram elevação de ambas as transaminases. Quando esta elevação ocorreu, somente 2 pacientes (2.4%) tiveram um aumento maior do que 2 vezes o valor superior da normalidade.

Em relação aos aspectos metabólicos, 41 pacientes (48.2%) tinham alteração da glicemia de jejum, 35 pacientes (41.2%) apresentando alteração dos níveis de insulina de jejum, resultando em um índice de HOMA médio de  $7.9 \pm 7.3$ . 68 pacientes (80%) dos pacientes tinham dislipidemia, com 69.1% deles apresentando hipertrigliceridemia isolada. A tabela 3 resume os dados laboratoriais dos pacientes.

**Tabela 3 – Resultados laboratoriais pré-operatórios**

<b>Variáveis laboratoriais</b>	<b>Média <math>\pm</math> DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>% Alterada</b>
Plaquetas (mm <sup>3</sup> /L)	277.5 $\pm$ 63.7	155	416	0
TGO (mg/dl)	28.6 $\pm$ 23.1	8	177	18.8
TGP (mg/dl)	41.4 $\pm$ 41.8	5	330	24.7
GAMA-GT (mg/dl)	48.6 $\pm$ 43.2	12	362	29.4
GLICEMIA (mg/dl)	112.9 $\pm$ 45.3	76	359	48.2
HB GLICADA (mg/dl)	5.9 $\pm$ 1.1	4.8	11.2	14.1
ALBUMINA (g/dl)	4.2 $\pm$ 0.3	3.5	4.9	0
INSULINA (mg/dl)	27.2 $\pm$ 17.6	8.6	98.7	41.2
CT (mg/dl)	193.5 $\pm$ 38.9	112	310	38.8
HDL (mg/dl)	45.5 $\pm$ 11	26	80	65.9
TG (mg/dl)	178.4 $\pm$ 75.1	48	383	62.4

LDL (mg/dl)	117.8 ± 33.4	47	211	-
HOMA	7.9 ± 7.3	2.1	54.5	92.9
Ferritina (mg/dl)	234.5 ± 241.2	6	1143	31.8

TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; GAMA-GT: Gamaglutamil transferase; HB GLICADA: hemoglobina glicada; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; HOMA: modelo de avaliação da homeostase; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; DP: desvio padrão

Fonte: Próprio Autor, 2022.

#### 4.3 CONCORDÂNCIA ENTRE TRANSAMINASES E HISTOLOGIA

No geral, sobre os níveis de TGO e fibrose hepática, o aumento em seus níveis produziu 50% de sensibilidade e 83.5% de especificidade para detectar fibrose clinicamente significativa, com um valor preditivo negativo de 95.7%, e 66.7% de sensibilidade e 82.9% de especificidade para detectar fibrose avançada, com um valor preditivo negativo de 98.5%. Quando comparado os níveis de TGO com a presença de esteato-hepatite, o aumento em seus níveis produziu 29% de sensibilidade e 88.9% de especificidade para detectar a presença de inflamação, com valores preditivos positivo e negativo baixos.

Sobre os níveis de TGP e fibrose hepática, o aumento em seus níveis produziu 50% de sensibilidade e 77.2% de especificidade para detectar fibrose clinicamente significativa, com um valor preditivo negativo de 95.3%, e 66.7% de sensibilidade e 76.8% de especificidade para detectar fibrose avançada, com um valor preditivo negativo de 98.4%. Quando comparado os níveis de TGP com a presença de esteato-hepatite, o aumento em seus níveis produziu 48.4% de sensibilidade e 88.9% de especificidade para detectar a presença de inflamação, com valores preditivos positivo e negativo baixos.

A tabela 4 resume estes achados.

**Tabela 4 – Concordância entre os níveis de transaminases e histologia hepática**

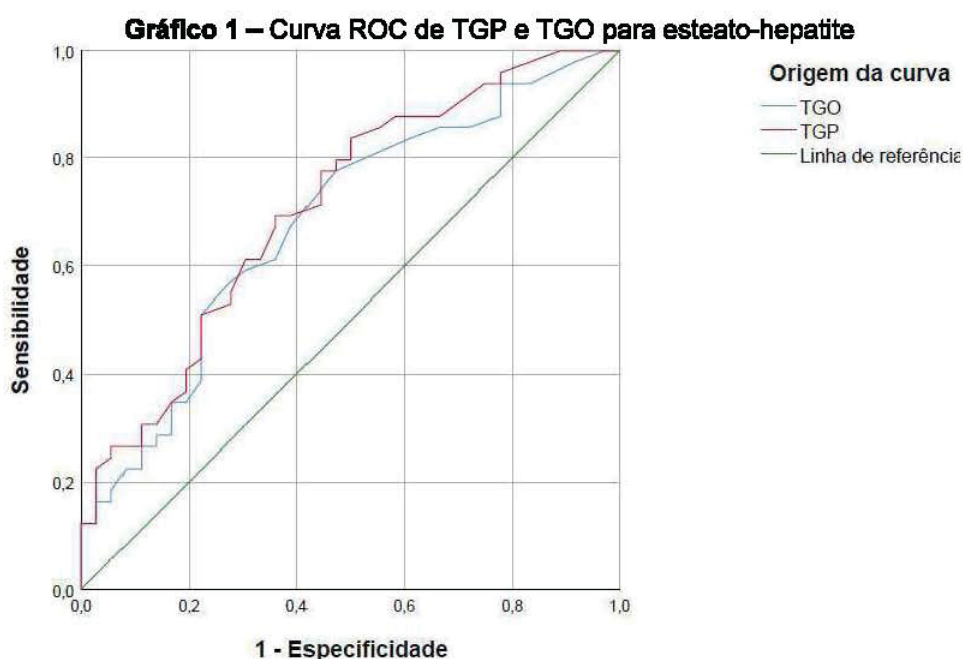
Exame	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
<b>TGO</b>					
Fibrose clinicamente significativa	50%	83.5%	18.7%	95.7%	81.2%
Fibrose avançada	66.7%	82.9%	12.5%	98.5%	82.4%

Esteato-hepatite	29%	88.9%	60%	68.6%	67.1%
<b>TGP</b>					
Fibrose clinicamente significativa	50%	77.2%	14.3%	95.3%	75.3%
Fibrose avançada	66.7%	76.8%	9.5%	98.4%	76.5%
Esteato-hepatite	48.4%	88.9%	71.4%	75%	74.1%

TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Fonte: Próprio Autor, 2022.

Curvas características de operação do receptor (ROC) foram criadas para avaliar a acurácia dos valores séricos de TGO e TGP para prever a presença de esteato-hepatite e fibrose hepática clinicamente significativa e avançada, uma vez que os valores séricos são muito variáveis. No contexto de esteato-hepatite, a área sob a curva foi de 0.71 (95% intervalo de confiança [IC] 0.60, 0.82) para TGP, com um valor ideal de cut-off de 16.5mg/dl, com uma sensibilidade de 0.87 e especificidade de 0.66. A área sob a curva foi de 0.68 (95% intervalo de confiança [IC] 0.56, 0.79) para TGO, com um valor ideal de cut-off de 16.5mg/dl, com uma sensibilidade de 0.85 e especificidade de 0.72. Estes resultados são demonstrados no gráfico 1.

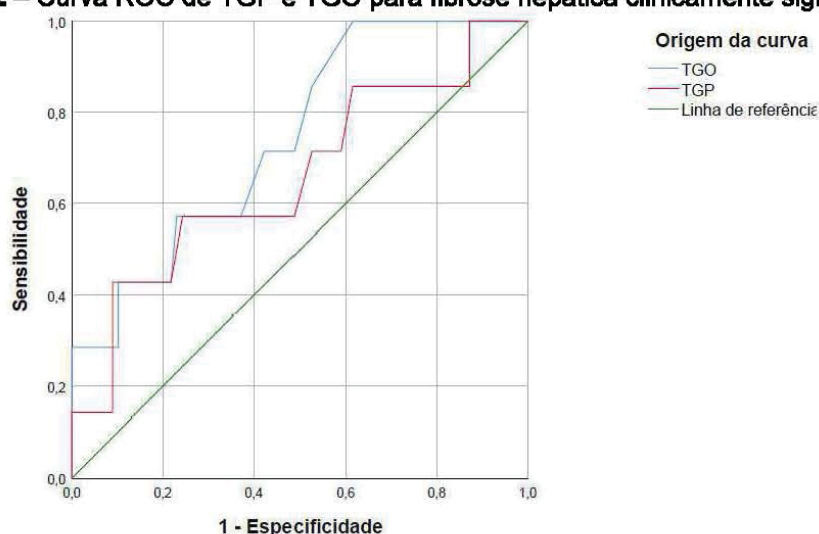


TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica

Fonte: Próprio autor, 2022.

No contexto de fibrose clinicamente significativa, a área sob a curva foi de 0.65 (95% intervalo de confiança [IC] 0.42, 0.88) para TGP, com um valor ideal de cut-off de 18.5mg/dl, com uma sensibilidade de 0.85 e especificidade de 0.71. A área sob a curva foi de 0.74 (95% intervalo de confiança [IC] 0.56, 0.91) para TGO, com um valor ideal de cut-off de 20.5mg/dl, com uma sensibilidade de 0.85 e especificidade de 0.52. Estes resultados são demonstrados no gráfico 2.

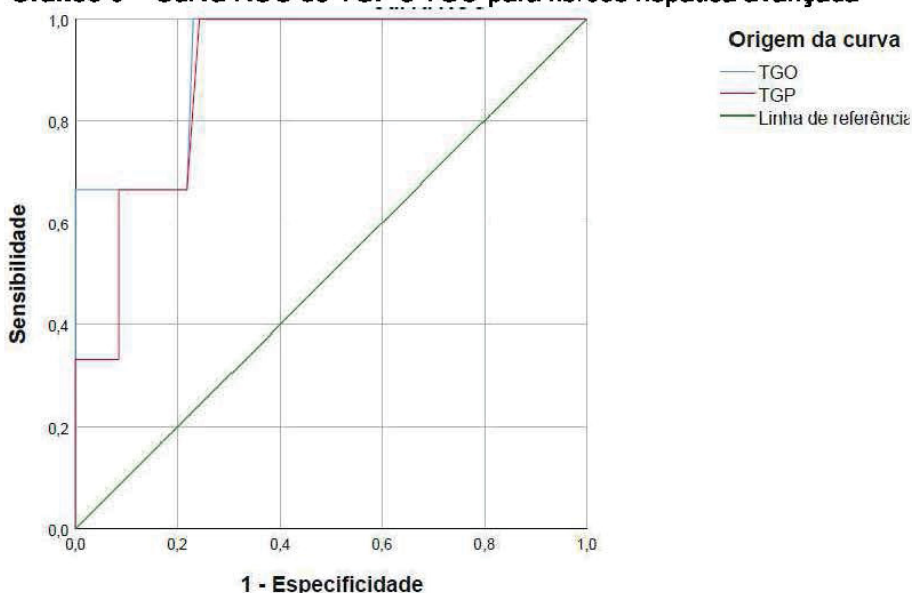
**Gráfico 2 – Curva ROC de TGP e TGO para fibrose hepática clinicamente significativa**



TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica

Fonte: Próprio autor, 2022.

No contexto de fibrose avançada, a área sob a curva foi de 0.89 (95% intervalo de confiança [IC] 0.77, 1) para TGP, com um valor ideal de cut-off de 19.5mg/dl, com uma sensibilidade de 1 e especificidade de 0.68. A área sob a curva foi de 0.92 (95% intervalo de confiança [IC] 0.79, 1) para TGO, com um valor ideal de cut-off de 18.5mg/dl, com uma sensibilidade de 1 e especificidade de 0.73. Estes resultados são demonstrados no gráfico 3.

**Gráfico 3 – Curva ROC de TGP e TGO para fibrose hepática avançada**

TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica

Fonte: Próprio autor, 2022.

#### 4.4 MÉTODOS NÃO-INVASIVOS PRÉ-OPERATÓRIOS E HISTOLOGIA

Usando os escores não-invasivos, o APRI excluiu fibrose clinicamente significativa (F2, F3 ou F4) em 85.9% dos pacientes, o escore FIB-4 score excluiu fibrose avançada (F3 ou F4) em 96.5% dos pacientes e o escore NAFLD excluiu fibrose avançada em 96.7% dos pacientes.

Pela EHT, 27.1% dos resultados foram considerados inválidos, mesmo com o uso do probe XL, sendo estas medidas excluídas da análise. O resultado médio do índice kPa foi  $7.2 \pm 2.2$  (variando entre 3.3-28.1). A EHT identificou 27 pacientes (31.8%) com fibrose clinicamente significativa e 15 pacientes (17.6%) com fibrose avançada.

A análise histológica demonstrou 59 pacientes (69.4%) sem fibrose, 20 pacientes (23.5%) com fibrose grau 1, 3 pacientes (3.5%) com fibrose grau 2, 2 pacientes (2.4%), com fibrose grau 3 e um paciente (1.2%) com fibrose grau 4. No geral, 6 pacientes (7.1%) tiveram grau de fibrose clinicamente significativa e 3 pacientes (3.6%) com fibrose avançada. Considerando o diagnóstico de esteato-hepatite, 36 pacientes (42.3%) não fechavam critérios para o diagnóstico e 31 pacientes (36.5%) confirmaram o diagnóstico, resultando em mais de 20% dos sujeitos sem confirmação ou exclusão do diagnóstico de esteato-hepatite pelos critérios de Kleiner na avaliação histológica. A tabela 5 resume estes achados.

**Tabela 5 – Achados de histologia hepática**

<b>Esteatose</b>	<5%	5-33%	33-66%	>66%	
Amostra	8.2%	36.5%	29.4%	25.9%	
<b>Inflamação</b>	Ausente	Até 1 foco/CGA	1-2 focos/CGA	>2 focos/CGA	
Amostra	56.5%	35.2%	7.1%	1.2%	
<b>Balonização</b>	Ausente	Poucas células = 1	Muitas células = 2		
Amostra	30.6%	27.1%	42.3%		
<b>Esteato-hepatite</b>	Ausente	Indeterminada	Presente		
Amostra	42.3%	21.2%	36.5%		
<b>Fibrose</b>	Ausente	F1	F2	F3	F4
Amostra	69.4%	23.5%	3.5%	2.4%	1.2%

CGA: campo de grande aumento

Fonte: Próprio Autor, 2022.

A correlação entre os métodos não invasivos e a análise histológica está demonstrado na tabela 6, sendo que para a EHT foram calculados os valores considerado o mesmo grau de fibrose hepática, para exclusão de fibrose clinicamente significativa e para exclusão de fibrose avançada na concordância com a avaliação histológica.

**Tabela 6 – Concordância entre métodos não invasivos pré-operatórios e histologia**

<b>Métodos</b>	<b>Concordância com METAVIR</b>
Escore APRI	85.9%
Escore FIB4	96.5%
Escore NAFLD	96.7%
EHT – mesmo grau fibrose	45.9%
EHT – fibrose clinicamente significativa	67.1%
EHT – fibrose avançada	83.5%

APRI: AST to platelet index ratio; FIB4: fibrosis-4; escore NAFLD: escore non alcoholic fatty liver disease; EHT: elastografia hepática transitória  
 Fonte: Próprio Autor, 2022.

Na correlação entre os resultados da EHT pré-operatória e análise histológica, a EHT teve 50% de sensibilidade e 69.6% de especificidade para detectar fibrose clinicamente significativa, com um valor preditivo negativo de 94.8% e acurácia de 68.2%, enquanto teve uma sensibilidade de 66.7% e especificidade de 84.1% para detectar fibrose avançada, com um valor preditivo negativo de 98.6% e acurácia de 83.5%. Já para as correlações de kappa a concordância foi de 0.025, com valor de p não significativo ( $p = 0.3$ ) para o mesmo grau de fibrose, concordância de 0.012, com valor de p não significativo ( $p = 0.88$ ) para fibrose clinicamente significativa e concordância de 0.17, com valor de p significativo ( $p = 0.02$ ).

#### 4.5 ASPECTOS CLÍNICOS PÓS-OPERATÓRIOS

As características demográficas e clínicas dos pacientes, na avaliação pós-cirúrgica, estão demonstradas na Tabela 7. O peso pós-operatório variou de 56 a 136kg, com uma média de  $81.8 \pm 14.7$ kg e o IMC variou de 22.1 a 40.9kg/m<sup>2</sup>, com uma média de  $29.4 \pm 3.8$ kg/m<sup>2</sup>.

**Tabela 7 – Aspectos clínicos pré e pós operatórios**

<b>Parâmetros</b>	<b>Média Pré <math>\pm</math> DP</b>	<b>Média Pós <math>\pm</math> DP</b>
Peso (kg)	113.6 $\pm$ 19.6	81.8 $\pm$ 14.7
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	41 $\pm$ 4.1	29.4 $\pm$ 3.8
CA (cm)	118.5 $\pm$ 14	94.3 $\pm$ 11.7
DM2 (%)	18.8	10.6
HAS (%)	47.1	0
SM (%)	70.6	8.2

IMC: Índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensão arterial sistêmica; SM: síndrome metabólica; DP: desvio padrão

Fonte: Próprio Autor, 2022.

Estes resultados pós cirúrgicos representam uma média de perda de peso de 29.7kg e 21.5cm de circunferência abdominal 6 meses após a cirurgia bariátrica. Somente nove pacientes (10.6%) na análise pós cirúrgica mantiveram a necessidade de tratamento do DM2 e todos os pacientes normalizaram seus níveis pressóricos,

mesmo com a parada das medicações anti-hipertensivas. Somente sete pacientes (8.2%) ainda preenchiam critérios para síndrome metabólica 6 meses após a cirurgia.

#### 4.6 ASPECTOS LABORATORIAIS PÓS-OPERATÓRIOS

Em relação aos exames laboratoriais pós cirúrgicos, nenhum paciente apresentou plaquetopenia, sendo que 6 (7.1%) demonstraram alteração do exame de gama-GT. Apenas 12 pacientes (14.1%) não normalizaram o exame de ferritina 6 meses após a cirurgia bariátrica.

Em relação a enzimas hepáticas, 8 pacientes (9.4%) tiveram elevação isolada do exame de TGO, com média de  $21.5 \pm 9.4$ mg/dl, 8 pacientes (9.4%) com elevação isolada do exame de TGP, com média de  $24.2 \pm 14.6$ mg/dl, e 6 pacientes (7.1%) tiveram elevação de ambas as transaminases. Estas alterações, quando presentes, não eram maiores que duas vezes o limite superior da normalidade.

Em relação aos aspectos metabólicos pós cirúrgicos, o índice de HOMA médio foi de  $1.8 \pm 1.3$ . 52 pacientes (61.2%) tinham dislipidemia, com 73.1% deles apresentando HDL baixo isoladamente. A tabela 8 resume os dados laboratoriais dos pacientes, na comparação pré e pós cirurgia bariátrica.

**Tabela 8 – Resultados laboratoriais pré e pós operatórios**

<b>Parâmetros</b>	<b>Média Pré <math>\pm</math> DP</b>	<b>Média Pós <math>\pm</math> DP</b>	<b>% Alterada Pós</b>
Plaquetas (mm <sup>3</sup> /L)	277.5 $\pm$ 63.7	265.3 $\pm$ 59.2	0
TGO (mg/dl)	28.6 $\pm$ 23.1	21.5 $\pm$ 9.4	9.4
TGP (mg/dl)	41.4 $\pm$ 41.8	24.2 $\pm$ 14.6	9.4
GAMA-GT (mg/dl)	48.6 $\pm$ 43.2	32.2 $\pm$ 16.2	7.1
GLICEMIA (mg/dl)	112.9 $\pm$ 45.3	90 $\pm$ 17.9	10.6
HB GLICADA (mg/dl)	5.9 $\pm$ 1.1	5.4 $\pm$ 0.5	2.4
ALBUMINA (g/dl)	4.2 $\pm$ 0.3	4.2 $\pm$ 0.2	0
INSULINA (mg/dl)	27.2 $\pm$ 17.6	9.3 $\pm$ 5.2	21.1
CT (mg/dl)	193.5 $\pm$ 38.9	164.4 $\pm$ 30.2	12.9
HDL (mg/dl)	45.5 $\pm$ 11	46.7 $\pm$ 10.8	62.4
TG (mg/dl)	178.4 $\pm$ 75.1	103.7 $\pm$ 36.7	8.2

LDL (mg/dl)	117.8 ± 33.4	100.6 ± 27.3	-
HOMA-IR	7.9 ± 7.3	1.8 ± 1.3	21.1
Ferritina (mg/dl)	234.5 ± 241.2	178.9 ± 161.3	14.1

TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; GAMA-GT: Gamaglutamil transferase; HB GLICADA: hemoglobina glicada; CT: colesterol total; TG: triglicérides; HOMA: modelo de avaliação da homeostase; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; DP: desvio padrão

Fonte: Próprio Autor, 2022.

#### 4.7 MÉTODOS NÃO-INVASIVOS PÓS-OPERATÓRIOS E HISTOLOGIA

Após a cirurgia, o escore não-invasivo APRI excluiu fibrose clinicamente significativa em 95.3% dos pacientes, o escore FIB-4 excluiu fibrose avançada em 95.3% dos pacientes e o escore NAFLD excluiu fibrose avançada em 98.8% dos pacientes. Estes resultados foram comparados com a avaliação histológica pré-cirúrgica.

Pela EHT, 9.4% das medidas foram considerados inválidas, sendo excluídas da análise. O resultado médio do índice kPa foi  $4.8 \pm 1.1$  (variando entre 3-12.2). A EHT identificou 5 pacientes (5.9%) com fibrose clinicamente significativa e 2 pacientes (2.4%) com fibrose avançada, resultados estes melhores do que na avaliação pré-cirúrgica. A correlação entre os métodos não-invasivos e a análise histológica pré e pós-cirúrgica está demonstrado na Tabela 9.

**Tabela 9 – Concordância entre métodos não-invasivos pós-operatórios e histologia**

<b>Métodos</b>	<b>Concordância com METAVIR pré-cirurgia</b>	<b>Concordância com METAVIR pós-cirurgia</b>
Escore APRI	85.9%	95.3%
Escore FIB4	96.5%	95.3%
Escore NAFLD	96.7%	98.8%
EHT – mesmo grau fibrose	45.9%	69.4%
EHT – fibrose clinicamente significativa	67.1%	90.6
EHT – fibrose avançada	83.5%	96.5

APRI: AST to platelet index ratio; FIB4: fibrosis-4; escore NAFLD: escore doença hepática gordurosa não-alcoólica; EHT: elastografia hepática transitória

Fonte: Próprio Autor, 2022.

Na correlação entre os resultados da EHT pós-operatória e análise histológica, a EHT teve 50% de sensibilidade e 97.5% de especificidade para detectar fibrose clinicamente significativa, com um valor preditivo negativo de 96.2% e acurácia de 94.1%, enquanto teve uma sensibilidade de 66.7% e especificidade de 98.8% para detectar fibrose avançada, com um valor preditivo negativo de 98.8% e acurácia de 97.6%. Já para as correlações de kappa a concordância foi de 0.02, com valor de p significativo ( $p = 0.02$ ) para o mesmo grau de fibrose, concordância de 0.15, com valor de p não significativo ( $p = 0.15$ ) para fibrose clinicamente significativa e concordância de 0.38, com valor de p significativo ( $p = <0.01$ ).

## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo, nós objetivamos demonstrar o papel dos métodos não-invasivos, especialmente da elastografia hepática por FibroScan®, para estratificação da fibrose hepática na avaliação pré-operatória de pacientes obesos com indicação de cirurgia bariátrica, e analisar sua correlação com a histologia, uma vez que a biópsia hepática não é um procedimento realizado de rotina durante a cirurgia bariátrica e não há um protocolo estabelecido para avaliar a fibrose hepática nestes pacientes nas fases pré e pós-operatória.

A cirurgia bariátrica esteve associada com uma melhora significativa nos parâmetros metabólicos e no grau de rigidez hepático quando avaliado pela EHT realizada 6 meses após a mesma.

O FibroScan® é uma tecnologia adequada para avaliação não-invasiva de alguns pacientes com DHGNA. As vantagens do exame incluem a avaliação de uma área 100 vezes maior do que a biópsia hepática e uma boa correlação com os graus de esteatose e fibrose hepática na correlação com a histologia hepática, já sendo extensamente validado para outras etiologias como hepatites B e C, porém ainda com limitações quando consideramos a população de obesos mórbidos (HARSHIT *et al.* 2017).

Quando analisamos o perfil epidemiológico da população estudada, observamos um perfil semelhante em relação a sexo, idade e IMC a outros estudos como de ABRAMS *et al.* (2004) e de USLUSOY, NAK e GULTEN (2011) com idade média da população próxima aos 40 anos, sendo um pouco menor em nosso estudo com média de 36 anos, porém com uma grande variabilidade, sendo que os pacientes com maior índice de fibrose na biópsia hepática tinham mais de 45 anos. A prevalência de hipertensão arterial foi de quase 50% e a de síndrome metabólica de 70%, muito maiores do que as descritas para a população brasileira em geral (BRASILIA, 2014) e muito maiores quando comparamos com outros estudos na área em relação a esteatose em população obesa, como a de OLIVEIRA *et al* (2020), que comparou diversos critérios de síndrome metabólica em diferentes populações do mundo. Percebemos, porém, que a nossa população possuía um IMC médio menor, de cerca de 41, em comparação aos demais estudos, com 46.

Os achados laboratoriais também foram semelhantes a outros estudos previamente realizados, como o de ABRAMS *et al.* (2004) e de LASSAILLY *et al.* (2020), com uma grande prevalência de alterações do perfil glicêmico, encontrados em cerca de 50% dos pacientes. A hipertrigliceridemia foi a alteração lipídica mais comum, condizente com a alteração mais encontrada em pacientes com DHGNA. Mais de 70% dos pacientes preenchem os critérios para síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III, ressaltando o elevado perfil de resistência insulínica e adiposidade central destes pacientes. Em estudo de WONG *et al.* (2012) os pacientes foram inclusive estratificados em relação a quantidade de critérios para o diagnóstico de síndrome metabólica, sendo que 40% da amostra preenchem os 5 critérios da síndrome para o diagnóstico.

As dosagens das transaminases, principalmente TGP, não tiveram elevações significativas (geralmente não ultrapassando 2 vezes o limite superior da normalidade, na média), sendo que de três casos com fibrose avançada, 1 deles não possuía alteração de transaminases, demonstrando que talvez não sejam marcadores ideais para diagnóstico de EHNA e fibrose hepática, como já demonstrado previamente por VERMA *et al.* (2013). O percentual pequeno de fibrose hepática da amostra, porém, limitou uma análise mais definitiva, sendo sugerido novos estudos acerca deste tópico especificamente.

Em nosso estudo os escores não-invasivos tiveram boa correlação com os achados de biópsia hepática principalmente considerando que nem todos os pacientes são candidatos a avaliação histológica, devido seu custo e caráter invasivo. Da mesma forma que o estudo de NONES, PEDROSO e IVANTES (2017) os escores não-invasivos, APRI, FIB-4 e NAFLD, foram capazes em mais de 85% dos casos de afastar fibrose clinicamente significativa e fibrose avançada, com alto valor preditivo negativo. Estes achados estão em conformidade com o estudo de ZAMBRANO-HUAILLA *et al.* (2020) que comparou diversos escores não-invasivos para detecção de fibrose hepática em pacientes com DHGNA, demonstrando ser o escore de FIB-4 um ótimo método para este fim, porém com a recomendação de diminuição dos valores de cut-off na população latino-americana.

De forma contrária demonstrada em diversos estudos que utilizaram a elastografia hepática para avaliação de fibrose hepática em pacientes não-obesos, tivemos uma baixa sensibilidade e especificidade em detectar o estágio de fibrose hepática em pacientes obesos no pré-operatório, com valores próximos a 60%, na

correlação com os achados histológicos, de forma contrária aos estudos de LUPSOR *et al.* (2013) e YONEDA *et al.* (2008), que demonstraram valores de sensibilidade e especificidade próximos a 100%. Mesmo com o advento da sonda XL, a taxa de sucesso na realização da elastografia se mostrou entre 70-80%, assim como estudos de KARLAS *et al.* (2015) e WEISS *et al.* (2016), taxa inferior ao demonstrado por NAVEAU *et al.* (2014), com tendência a superestimar o grau de fibrose histológico.

Assim como em estudo recente de NGUYEN-KHAC *et al.* (2018) a elastografia hepática por FibroScan® foi capaz de excluir a presença de fibrose clinicamente significativa e fibrose avançada, com alto valor preditivo negativo, diferentemente do ocorrido em estudo de KARLAS *et al.* (2015). Essas diferenças de achados entre os vários estudos nos mostram que os achados em pacientes obesos com indicação de cirurgia bariátrica devem ser avaliados de forma cautelosa, uma vez que a presença de esteato-hepatite na biópsia também pode alterar os resultados dos achados de kPa. Em nosso estudo os exames com maior número de falhas aparentaram se correlacionar com maior IMC, maior medida de circunferência abdominal e presença de esteato-hepatite na biópsia, a qual estava presente em pelo menos 36.5% dos pacientes.

A evolução desses pacientes parece ser favorável no pós-operatório tardio em um longo período de acompanhamento, como demonstrado no estudo de LASSAILLY *et al.* (2020), com mais de 90% de resolução da EHNA e mais de 60% de melhora da fibrose hepática no acompanhamento de mais de 5 anos pós-cirurgia, especialmente naqueles pacientes com fibrose hepática clinicamente significativa ou menor. Em nosso estudo tivemos pelo menos 36.5% com esteato-hepatite confirmada por histologia e 7.1% de pacientes com fibrose avançada, pacientes estes que provavelmente se beneficiariam de acompanhamento posterior em relação a doença hepática, pois são os que estão sobre maior risco de desenvolvimento de complicações como hepatocarcinoma.

A melhora da performance dos escores não-invasivos e principalmente do FibroScan® na análise pós-operatória provavelmente está relacionada ao fato da perda de peso dos pacientes, o que melhora a acurácia dos métodos, e/ou a melhora da esteato-hepatite, fato este particularmente verdadeiro para a análise por elastografia, demonstrando mais uma vez que o aumento de IMC se mostra como uma limitação para uso do método. Como o estudo de LASSAILLY *et al.* (2020) já citado, provavelmente o período de análise de 6 meses não seria o suficiente para ver

importante regressão de fibrose, haja vista que, quando ocorre, é mais comum após o primeiro não pós cirurgia bariátrica.

Apesar deste ser um trabalho com achados inovadores, principalmente relacionados à população específica de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e por comparar diferentes métodos não-invasivos com a histologia hepática, ele também possui algumas limitações.

O número de participantes se mostrou pequeno na amostra final, dificultando a realização de alguns métodos estatísticos, mas ele se equivaleu a diversos estudos publicados na área, como o de HARSHIT *et al* (2017).

É sabido que o uso do IMC não é um marcador ideal para avaliação da composição corporal destes pacientes, mas foi utilizado por nós por ainda ser a referência em diversos estudos relacionados ao tema e por ser um escore de fácil e rápida aplicação no dia-a-dia.

Não foi possível padronizar a realização dos exames laboratoriais dos pacientes em um centro único, o que pode gerar diferenças nas interpretações dos mesmos devido à diferentes metodologias de realização, mas para minimizar este fato, além de utilizarmos os valores absolutos relacionados aos mesmos, utilizamos também número de vezes de aumento do exame em relação aos valores de referência fornecidos pelos laboratórios.

O próprio método da elastografia transitória se mostra como uma limitação ao estudo, pois possui suas contraindicações inerentes e uma performance sub-ótima em pacientes obesos, sendo sua limitação aparentemente proporcional ao aumento do IMC, com tendência a superestimar o grau de fibrose hepática quanto maior o IMC. Tentamos minimizar estes eventos utilizando critérios de inclusão e exclusão estritos, principalmente àqueles relacionados a limitações do método, apesar de termos aceitado qualquer nível de transaminases pré-realização do exame e de termos tido um valor de medidas inválidas de 27.1% em relação ao total de medidas da amostra, mesmo com utilização do probe XL.

O fato da análise histológica ter sido feito por fragmento adquirido por biópsia em cunha realizado durante a cirurgia bariátrica não é o ideal, uma vez que pode superestimar o grau inflamatório e dificultar a análise pelo patologista, principalmente quando o fragmento retirado está próximo da cápsula hepática (REGEV *et al.* 2002). Este evento tentou ser minimizado considerando apenas fragmentos com amostra satisfatória em relação ao número de espaços-porta e tamanho da mesma.

A análise histológica demonstrou apenas 3 pacientes com presença de fibrose avançada, fato este explicado provavelmente por nossa amostra englobar maior parte de pacientes jovens, abaixo dos 40 anos, e do fato da DHGNA ter uma evolução lenta, necessitando de anos de evolução para distorção da arquitetura hepática, o que também dificultou a correlação com os demais parâmetros não-invasivos. Estes achados, porém, estão em concordância com outros estudos parecidos, principalmente com o de HARSHIT *et al.* (2017) cuja amostra de 76 pacientes, demonstrou pouco mais de 10% com fibrose avançada e apenas 2 pacientes com fibrose F4. Os pacientes de nossa amostra, porém, apresentaram níveis elevados de kPa à elastografia e escores não-invasivos positivos para a presença de fibrose avançada, demonstrando sua importância de uso na prática clínica em predizer pacientes de risco para evolução da DHGNA, para afastar cirrose no pré-operatório e que podem se beneficiar de análise histológica transoperatória ou até mesmo pre-operatória.

Outro ponto limitador foi o fato de não termos conseguido realizar análise histológica após os pacientes terem sido submetidos à cirurgia bariátrica, para comparar com os valores laboratoriais e de métodos não-invasivos após 6 meses da cirurgia, nos limitando a comparar estes dados com a biópsia pré-operatória e dificultando a análise de acompanhamento posterior destes pacientes em relação à manutenção da esteato-hepatite e/ou reversão do grau de fibrose hepática.

A análise histológica demonstrou ainda que pelo menos 30% dos indivíduos tinham critérios para diagnóstico de EHNA, com perspectiva de evolução da doença hepática, casos em que a cirurgia bariátrica foi uma boa estratégia de tratamento.

Este trabalho abre, ainda, portas para novas pesquisas futuras, como utilização de outros exames para avaliação da composição corporal como a absorciometria com raio X de dupla energia, para comparação com achados de exames laboratoriais, de técnicas não-invasivas e histologia hepática.

Outro ponto que merece destaque por se mostrar como um método promissor para o futuro é a realização da elastografia por ressonância magnética, que apesar de ainda ser um método caro e pouco disponível em nosso país, permite a avaliação de outros parâmetros juntamente com a rigidez hepática, como uma avaliação mais precisa da esteatose e do acúmulo de ferro que o paciente possa apresentar, além de ser um método mais fidedigno de avaliação da composição corporal do que o IMC isoladamente.

## **6 CONCLUSÕES**

A elastografia hepática por FibroScan® não é um método adequado de detecção de fibrose hepática em pacientes obesos com indicação de cirurgia bariátrica.

A elastografia hepática por FibroScan® teve uma correlação de 45.9% com a histologia hepática para o mesmo grau de fibrose, 67.1% para fibrose clinicamente significativa e 83.5% para fibrose avançada em análise pré-operatória.

A elastografia hepática por FibroScan® teve uma maior correlação com os achados da histologia hepática transoperatória quando realizada 6 meses após a cirurgia bariátrica, com aumento de 45.9% para 69.4%, considerando o mesmo grau de fibrose, 67.1% para 90.6%, considerando fibrose clinicamente significativa e 83.5% para 96.5%, considerando fibrose avançada. Esta melhora de performance provavelmente esteve relacionada com a perda de peso dos pacientes.

Os escores não-invasivos pré e pós-operatórios tiveram correlação maior que 85% e 95%, respectivamente, com a análise histológica, sendo que o FIB-4 é o escore sugerido para avaliação pré-operatória de fibrose nestes pacientes dada sua facilidade de aplicação.

## REFERÊNCIAS

ABRAMS, Gary *et al.* Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: A spectrum of non-alcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, n. 40, p. 475-483, 2004.

ADAMS, Leon *et al.* The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. **Gastroenterology**, n. 129, p. 113-121, 2005.

ADA – AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in Diabetes. **Diabetes Care**, n. 27, p. 15-35, 2004.

ANGULO, Paul *et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. **Hepatology**, n. 45, p. 846-854, 2007.

BHANGUI, Prashant *et al.* Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patients. **Journal of Hepatology**, n. 57, p. 874-884, 2012.

BRASIL, Conselho Federal de Medicina. **Consenso Bariátrico**. 2015.

BRASILIA, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo 2019**. Distrito Federal, 2019.

BRASILIA, Ministério da Saúde. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica – obesidade**. Distrito Federal, 2014.

BRENER, S. Transient elastography for assessment of liver fibrosis and steatosis: an evidence-based analysis. **Ontario Health Technology Assessment Series**, n. 18, p. 1-45, 2015.

CAZZO, Everton *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese subjects: correlation among histopatologic findings, biochemical features, and ultrasound evaluation. **Obesity Surgery**, n. 24, p. 666-668, 2014.

CHALASANI, Naga *et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. **American Journal of Gastroenterology**, n. 107, p. 811-826, 2012.

DE LÉDINGHEN, Victor *et al.* Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. **Liver International**, n. 32, p. 911-918, 2012.

EASL – EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of Hepatology**, n. 64, p. 1388-1402, 2016.

FRANCQUE, Sven *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease: a patient guideline. **Journal of Hepatology Reports**, n. 17, p. 3-5. 2021.

GEH, Daniel; ANSTEE, Quentin M; REEVES, Helen L. NAFLD-Associated HCC: Progress and Opportunities. **Journal of Hepatocellular Carcinoma**, n.8, p. 223-239, 2021.

HARSHIT, Garg *et al.* Utility of transient elastography (Fibroscan) and impact of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients. **Surgery for obesity and related diseases**, n. 17, 2017.

KARLAS, Thomas *et al.* Evaluation of transient elastography, acoustic radiation force impulse imaging (ARFI), and enhanced liver function (ELF) score for detection of fibrosis in morbidly obese patients. **Plos One**, 2015.

KLEINER, David *et al.* Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, n. 6, p. 1313-1321, 2005.

LASSAILLY, Guillaume *et al.* Bariatric surgery provides long-term resolution of non-alcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. **Gastroenterology**, n. 159, p. 1290-1301, 2020.

LUPSOR, Monica *et al.* Performance of unidimensional transient elastography in staging chronic hepatitis C. Results from a cohort of 1,202 biopsied patients from one single center. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, n. 22, p. 157-166, 2013.

MAHAWAR, Kamal *et al.* Routine liver biopsy during bariatric surgery: an analysis of evidence base. **Obesity surgery**, n. 26, p. 177–181, 2016.

MIKOSELAVIC, Ivana *et al.* Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease – Where do we stand? **World Journal of Gastroenterology**, n. 22, p. 7236-7251, 2016.

MYERS, Robert *et al.* Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. **Hepatology**, n. 55, p. 199-208, 2012.

NAHNES. Center for disease control and prevention. **National Health and Nutrition Examination Survey**, 2004. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/datalink.htm>. Acesso em: 05 jul. 2019.

NAVEAU, Sylvie *et al.* The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. **Obesity Surgery**, n. 24, p. 1693-1701, 2014.

NCEP – EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS: EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH

BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III). **JAMA**, n. 285, p. 2486-2497, 2005.

NGUYEN-KHAC, Eric *et al.* Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. **The Lancet**, n. 9, p. 614-625, 2018.

NONES, Rodrigo; PEDROSO, Maria Lúcia; IVANTES, Cláudia. Can FIB4 and NAFLD fibrosis scores help endocrinologists refer patients with non-alcoholic fat liver disease to a hepatologist? **Archives of Endocrinology and Metabolism**, n. 3, 2017.

OLIVEIRA, Cláudia *et al.* The transcontinental variability of non-alcoholic fatty liver disease. **Hepatoma Research**, n. 6, p. 2-13, 2020.

REGEV, Arie *et al.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. **American Journal of Gastroenterology**, n. 97, p. 2614-2618, 2002.

RIO DE JANEIRO. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose**. Rio de Janeiro, 2013.

SAADEH, Sherif *et al.* The utility of radiological imaging in non-alcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, n. 123, p. 745-750, 2002.

SALGADO, Ana Lúcia *et al.* Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. **Arquivos de Gastroenterologia**, n. 2, p. 165-169, 2010.

SASSO, Magali *et al.* Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan: validation in chronic hepatitis C. **Journal of Viral Hepatology**, n. 19, p. 244-253, 2012.

SEREJO, Fatima. Acuidade da elastografia hepática transitória (Fibroscan®) para avaliação da fibrose hepática: fatores de erro. **GE – Portuguese Journal of Gastroenterology**, n. 21, p. 91-93, 2014.

TANG, An *et al.* Ultrasound elastography and MR elastography for assessing liver fibrosis. **American Journal of Roentgenology**, n. 205, p. 33-40, 2015.

USLUSOY, Huseyin; NAK, Selim; GULTEN, Macit. Noninvasive predictors for liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. **World Journal of Hepatology**, n. 3, p. 219-227, 2011.

VERMA, Siddharth *et al.* Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Liver International**, p. 1398–1405, 2013.

WEISS, Johannes *et al.* Feasibility of liver stiffness measurement in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery using XL probe. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, n. 51, p. 1263–1268, 2016.

WILSON, Spencer; CHALASANI, Naga. Noninvasive markers of advanced histology in non-alcoholic fatty liver disease: Are we there yet? **Gastroenterology**, n. 133, p. 1377-1378, 2007.

WONG, Vicent. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **American Journal of Gastroenterology**, n. 107, p. 1862-1871, 2012.

WONG, Vicent *et al.* Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, n. 51, p. 454-462, 2010.

YONEDA, Masato *et al.* Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Digestive and Liver Diseases**, n. 40, p. 371-378, 2008.

ZAMBRANO-HUAILLA, Rommel *et al.* Diagnostic performance of three non-invasive fibrosis scores (Hepamet, FIB-4, NAFLD fibrosis score) in NAFLD patients from amixed Latin American population. **Annals of Hepatology**, n. 19, p. 622-626, 2020.

**APÊNDICES****APÊNDICE 1 – PROTOCOLO DE PESQUISA**

Estudo de FibroScan® em pacientes obesos submetidos a cirurgia bariátrica no  
hospital Nossa Senhora das Graças

Formulário 1

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**ASPECTOS CLÍNICOS**

Nome ou Iniciais: \_\_\_\_\_

Sexo:  F  M Idade: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Circunferência abdominal: \_\_\_\_\_

Diabetes mellitus tipo 2:  Sim  NãoTempo de DM:  <1a  1-5a  5-10a  >10aHipertensão arterial:  Sim  NãoDislipidemia:  Sim  NãoUso de álcool:  Sim  Não Tipo: \_\_\_ Quantidade: \_\_\_ Duração: \_\_\_\_\_Uso de medicação ou drogas hepatotóxicas:  Sim  Não Qual: \_\_\_\_\_**ASPECTOS LABORATORIAIS PRÉ-CIRÚRGICOS**

Data dos exames: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Hb: \_\_\_\_\_ Ht: \_\_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_\_

TGO: \_\_\_/\_\_\_ TGP: \_\_\_/\_\_\_ FA: \_\_\_/\_\_\_ GamaGT: \_\_\_/\_\_\_

Glicemia jejum: \_\_\_\_\_ Insulina: \_\_\_\_\_ Hb glicada: \_\_\_\_\_

Albumina: \_\_\_\_\_ TAP: \_\_\_\_\_

CT: \_\_\_\_\_ TG: \_\_\_\_\_ LDL: \_\_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_\_

AntiHCV: \_\_\_\_\_ AntiHbc total: \_\_\_\_\_

Ferritina: \_\_\_\_\_

HOMA: \_\_\_\_\_ NAFLD: \_\_\_\_\_

APRI: \_\_\_\_\_ FIB4: \_\_\_\_\_

**FIBROSCAN PRÉ CIRURGIA**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

kPa: \_\_\_\_\_

Fibrose:  F0  F1  F2  F3  F4

IQR: \_\_\_\_\_ Taxa de sucesso: \_\_\_\_\_

### BIÓPSIA HEPÁTICA

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Fibrose:  F0  F1  F2  F3  F4

Atividade inflamatória lobular:  0  1  2  3

Esteatose:  0  1  2  3

Escore:  0  1  2  3

Balonização:  0  1  2  3

### ASPECTOS LABORATORIAIS PÓS-CIRÚRGICOS

Data dos exames: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Hb: \_\_\_\_\_ Ht: \_\_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_\_

TGO: \_\_\_/\_\_\_ TGP: \_\_\_/\_\_\_ FA: \_\_\_/\_\_\_ GamaGT: \_\_\_/\_\_\_

Glicemia jejum: \_\_\_\_\_ Insulina: \_\_\_\_\_ Hb glicada: \_\_\_\_\_

Albumina: \_\_\_\_\_ TAP: \_\_\_\_\_

CT: \_\_\_\_\_ TG: \_\_\_\_\_ LDL: \_\_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_\_

Ferritina: \_\_\_\_\_

HOMA: \_\_\_\_\_ NAFLD: \_\_\_\_\_

APRI: \_\_\_\_\_ FIB4: \_\_\_\_\_

### FIBROSCAN PÓS CIRURGIA

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

kPa: \_\_\_\_\_

Fibrose:  F0  F1  F2  F3  F4

IQR: \_\_\_\_\_ Taxa de sucesso: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Celso Nilo Didoné Filho e Cláudia Alexandra Ivantes, pesquisadores do Hospital Nossa Senhora das Graças, estamos convidando você, paciente com obesidade que será submetido a cirurgia bariátrica no Hospital Nossa Senhora das Graças a participar de um estudo intitulado “Validação da avaliação do grau de fibrose hepática por elastografia em pacientes obesos com indicação de cirurgia bariátrica”.

- a) O objetivo desta pesquisa é validar o Fibroscan como método de avaliação de fibrose hepática em pacientes obesos submetidos a cirurgia bariátrica.
- b) Caso você participe da pesquisa, será necessário realizar os exames laboratoriais e de imagem inerentes ao procedimento cirúrgico que realizará e será necessário realizar o exame de elastografia hepática no pré e 6 meses após a realização da cirurgia bariátrica. **VOCÊ REALIZARÁ BIÓPSIA HEPÁTICA DURANTE A CIRURGIA BARIÁTRICA, PROCEDIMENTO ESTE QUE SERÁ EXPLICADO A VOCÊ PELA EQUIPE CIRÚRGICA E QUE NÃO SERÁ SOLICITADA EXCLUSIVAMENTE PARA VIAS DESTE ESTUDO. A BIÓPSIA É IMPORTANTE PARA AVALIAR SE O SEU FÍGADO POSSUI ALGUMA DOENÇA QUE POSSA PIORAR APÓS A CIRURGIA E VOCÊ NÃO TERÁ CUSTOS ADICIONAIS DEVIDO A BIÓPSIA.**
- c) Para tanto você deverá comparecer ao ambulatório de fibrose hepática do Hospital Nossa Senhora das Graças, para realização do exame de elastografia hepática pré e 6 meses após a cirurgia bariátrica.
- d) **É possível que você experimente uma LEVE DOR NA PARTE ALTA DA BARRIGA relacionado à realização do exame de elastografia hepática, RISCO ESTE POSSÍVEL COM A REALIZAÇÃO DO EXAME.**
- e) Os benefícios esperados com essa pesquisa são: entender melhor qual a nossa realidade em relação a presença de fibrose hepática e o impacto da cirurgia bariátrica sobre a mesma, para podermos elaborar melhores estratégias de atendimento e acompanhamento dos pacientes. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

---

(Assinatura do participante de pesquisa ou responsável legal)

Local e data

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do orientador

- f) Os pesquisadores Celso Nilo Didoné Filho, médico, número de telefone (41) 30134687, e-mail [celsokurama@hotmail.com](mailto:celsokurama@hotmail.com) e Cláudia Alexandra Pontes

Ivantes, médica, número de telefone (41) 88480117, e-mail [claudiaivantes@gmail.com](mailto:claudiaivantes@gmail.com) responsáveis por este estudo poderão ser contatados para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

- h) A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.
- i) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (médicos, comunidade científica). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e mantida a confidencialidade.
- j) As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.
- k) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, \_\_\_\_\_ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento sem qualquer prejuízo para mim.

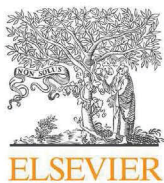
Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_  
(Assinatura do participante de pesquisa ou responsável legal)  
Local e data

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do orientador

Comitê de ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da UFPR Rua General Carneiro, 181 – Alto da Glória – Curitiba-PR – CEP:80060-900 Tel (41)3360-1041
--



Contents lists available at ScienceDirect

## Obesity Research & Clinical Practice

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/orcp](http://www.elsevier.com/locate/orcp)



# Comparison between non-invasive methods and liver histology to stratify liver fibrosis in obese patients submitted to bariatric surgery

Celso Nilo Didoné Filho<sup>a,\*</sup>, Cleiton Jonei Reginatto<sup>b</sup>, Cláudia Alexandra Pontes Ivantes<sup>a</sup>, Rodrigo Strobel<sup>a</sup>, Ana Paula Percicote<sup>a</sup>, Marcio Petenusso<sup>c</sup>, Cicero Jordan R. Sobreira da Silva<sup>d</sup>, Cicero Jonas R. Benjamim<sup>e</sup>, Rosana Bento Radominski<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital Nossa Senhora das Graças – Curitiba, Paraná, Brazil

<sup>b</sup> Universidade Estadual do Centro-Oeste, Departamento de Clínica Médica, Paraná, Brazil

<sup>c</sup> Universidade Municipal de São Caetano do Sul, São Paulo, Brazil

<sup>d</sup> Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Brazil

<sup>e</sup> Universidade de Pernambuco, Departamento de Nutrição, Petrolina, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 19 October 2020

Received in revised form 9 February 2021

Accepted 14 February 2021

#### Keywords:

Obesity  
Bariatric surgery  
Liver  
Fibrosis  
Elastography

### ABSTRACT

**Background:** Obesity is a multifactorial disease characterized by fat accumulation, usually associated with non-alcoholic fatty liver disease, which can lead to advanced fibrosis or even cirrhosis. Bariatric surgery (BS) is a treatment approved for weight loss in morbidly obese patients. However, complications from this modality of treatment have been reported and liver cirrhosis connotes more risk procedure.

**Aims:** Evaluate non-invasive methods transient elastography (THE) and scores to establish the degree of liver fibrosis in patients submitted to BS, comparing their performance with liver histology.

**Methods:** We calculated liver fibrosis by non-invasive scores AST to platelet ration index (APRI), fibrosis-4 (FIB-4) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) score and THE before and 6 months after the bariatric surgery. The results were compared to liver histology.

**Results:** We included 85 patients, 69.4% females, with a mean age of 36 years, with a mean body mass index (BMI) of 41 kg/m<sup>2</sup>. The non-invasive scores were able to exclude clinically significant fibrosis in 85.9% (APRI) and advanced fibrosis in 96.5% (FIB-4) and 51.8% (NAFLD score). When comparing with the histological findings, the correlation with elastography was 45.9% for the same degree of fibrosis, with high negative predictive value (94.4%) in pre-surgical analysis. In the post-surgical analysis, the correlation with histology was 69.4% for THE and the negative predictive value to exclude clinically significant fibrosis was 98.5%.

**Conclusion:** THE showed low correlation with histology in the pre-surgical analysis. All the methods had better results in post bariatric evaluation comparing with pre-bariatric data and the non-invasive FIB-4 score showed the best of them.

© 2021 Asia Oceania Association for the Study of Obesity. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Introduction

Obesity is a multifactorial disease that affects one-third of the Brazilian population and is characterized by fat accumulation, associated with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus (T2D),

hypertension, dyslipidemia, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [1].

Several treatments are available for obesity, including diet, physical activity, medications and bariatric surgery [2]. NAFLD is common in patients with obesity and is characterized in liver histology by deposition of liver fat (hepatic steatosis) in the form of triglycerides in a proportion greater than 5%. The liver steatosis associated with lobular inflammation and ballooning of the hepatocytes is called non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and affects up to one-quarter of patients with NAFLD, which can lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma [3].

\* Corresponding author at: Hospital Nossa Senhora das Graças, Rua Alcides Munhoz, 433, Mercês, 80810-040 Curitiba, PR, Brazil.  
E-mail address: [prof.celsofilho@camporeal.edu.br](mailto:prof.celsofilho@camporeal.edu.br) (C.N. Didoné Filho).

<https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.02.004>

1871-403X/© 2021 Asia Oceania Association for the Study of Obesity. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Because of this, it is important to establish the degree of liver fibrosis in the preoperative evaluation for bariatric surgery, as this disease is typically asymptomatic and high fibrosis levels can increase the morbidity and mortality of the procedure. But nowadays, this evaluation includes only an abdominal ultrasound, which lacks the ability to measure liver fibrosis [4].

The actual gold standard for this evaluation is liver histology, however liver biopsy is an invasive procedure and not free of complications, such as abdominal pain, hematomas and fistulas [5,6].

Nowadays, transient hepatic elastography (THE) is rising as a reliable method for the evaluation of hepatic fibrosis in viral hepatitis. It can be applied in hepatic steatosis, as well as to determine the kilopascal (kPa) value, which has a correspondence to the degree of liver fibrosis, to help determine those patients that would benefit from histological evaluation, further interventions and follow-up [7].

The main objective of this study was to evaluate the non-invasive methods THE, AST to platelet ratio index (APRI), fibrosis-4 (FIB-4) and NAFLD score to establish the degree of liver fibrosis in patients with obesity submitted to bariatric surgery, comparing their performance with the gold standard, liver histology.

## Subjects, materials and methods

### STROBE guidelines

This study are in accordance with the STROBE (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology) guidelines. Our methods provides the study design, participants, setting, quantitative variables description, variables, data sources, measurement and statistical methods.

### Study design and patients

This was a cross-sectional study with prospective inclusion that was conducted at the outpatient units of Bariatric Surgery and Hepatology of a tertiary hospital between October 2016 and January 2019 (Research Ethics Committee in Research Approval Number 65889216.7.0000.0096/2016). We enrolled adults 18 years of age or older who had been submitted to bariatric surgery and who agreed to do a laboratorial evaluation and THE before and 6 months after the surgery.

Human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C virus- and hepatitis B virus-infected patients were excluded, as well as those with other etiologies for chronic liver disease. Patients using hepatotoxic drugs or therapies that could cause hepatic steatosis were excluded. Individuals with daily alcohol intake greater than 20 g for women and 30 g for men were also excluded. Patients with diabetes mellitus were not excluded from the sample. The local Ethics Committee approved the study, and all patients signed an informed consent form (ICF).

### Demographic, clinical and laboratorial variables

The demographic (gender and age), anthropometric (body mass index (BMI), weight and abdominal circumference), clinical (diagnosis of hypertension, T2D and dyslipidemia), and laboratorial (liver enzymes and function, glycemic, insulin and glycated hemoglobin levels, lipids and ferritin levels) variables were registered no more than 30 days before the bariatric surgery and between 6 and 7 months after surgery. The presence and type of dyslipidemia was evaluated according the guideline of the *American Association of Clinical Endocrinologist* [8], and the presence of the metabolic syndrome was evaluated according to the *National*

*Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) [9].

### Liver stiffness and non-invasive scores

Liver stiffness measurements (LSMs) were performed by the same experienced operator using the Fibroscan 502 Touch no more than 30 days before the bariatric surgery and between 6 and 7 months after surgery. The 3.5 MHz M and 2.5 MHz XL probes were used for all patients in the same measurement point. The final liver stiffness result was expressed in kilopascals (kPa) and corresponded to the median value of 10 measurements performed between a depth of 25 and 65 mm or 35 and 75 mm with the M and XL probes, respectively. Only results with 10 valid shots, interquartile range/median liver stiffness ratio < 20% and success rate > 70% were included in the analysis.

The kPa values were classified into four degrees of fibrosis as described previously [10]: no fibrosis (F0) when < 6.1 kPa, fibrosis grade 1 (F1) when between 6.1 and 7.1 kPa, fibrosis grade 2 (F2) when between 7.1 and 8.9 kPa, fibrosis grade 3 (F3) when between 8.9 and 11.8 kPa and fibrosis grade 4 or cirrhosis (F4) when  $\geq 11.8$  kPa. all the patients had non-invasive scores of fibrosis calculated. The FIB-4 score [calculated by the formula (age (years)  $\times$  TGO in U/L)/(platelets  $\times 10^9/L$ )  $\times$  (TGP em U/L)] and NAFLD score [calculated by the formula  $(-1.675 + 0.037 \times \text{age (years)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{glucose intolerance/diabetes (yes = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{TGO/TGP ratio} - 0.013 \times \text{platelets (} \times 10^9/L) - 0.66 \times \text{albumin (g/dL)}$ ], were acquired, objecting to exclude advanced fibrosis (F3 and F4) using values above 2.7 and 0.676, respectively; and the APRI score [(TGO/Upper normal range)/Platelets ( $10^9/L$ )], objecting to exclude clinically significant fibrosis (F2, F3 or F4) using values above 1.5 [11,12].

### Liver histopathology

All patients were submitted to liver biopsy during the bariatric surgery for histological evaluation by the same surgeon, with experience in bariatric surgery, independent of the technique applied to the surgery, usually gastric sleeve or gastric bypass. Liver specimens shorter than 10 mm were excluded. The histological evaluation was provided by the same pathologist, who was blinded to the study data, to determine the degree of liver fibrosis according to METAVIR classification [5] and presence of NASH using the Kleiner criteria [13], which consists of a sum of degree of steatosis, lobular inflammation and balonization, giving a sum  $\leq 2$  (no steatohepatitis), 3 or 4 (steatohepatitis possible) and  $\geq 5$  (steatohepatitis confirmed).

### Statistical analysis

In descriptive analysis, continuous variables were expressed as the means  $\pm$  standard deviations and categorical variables as percentages. Values of sensibility, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated. To evaluate reproducibility, we used Kappa statistics. Data were analyzed using IBM SPSS Statistics v.20.0 software (Armonk, NY: IBM Corp).

## Results

### Pre-surgical analysis – study population

Ninety-six patients agreed to participate in the study and signed the ICF. Eleven patients were excluded because nine of them did not complete the initial evaluation (five due to inadequate histological sample) and the other two were lost to follow-up. Eightyfive patients were included in the final analysis. The demographic and clinical characteristics of the patients at baseline are shown in

**Table 1**  
Baseline clinical aspects of the 85 subjects submitted to bariatric surgery.

Parameters	Mean ± SD	Range
Age (years)	36 ± 10	20–67
Weight (kg)	113.6 ± 19.6	82–183
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	41 ± 4.1	35–52.3
WC (cm)	118.5 ± 14	92–160

BMI: body mass index; WC: waist circumference.

**Table 2**  
Laboratory data of the 85 subjects submitted to bariatric surgery.

Parameters	Mean ± SD	Range
Platelets (mm <sup>3</sup> /L)	277.5 ± 63.7	155–416
AST (mg/dL)	28.6 ± 23.1	8–177
ALT (mg/dL)	41.4 ± 41.8	5–330
GAMA-GT (mg/dL)	48.6 ± 43.2	12–362
Glucose (mg/dL)	112.9 ± 45.3	76–359
Albumin (g/dL)	4.2 ± 0.3	3.5–4.9
Insulin (U/mL)	27.2 ± 17.6	8.6–98.7
TC (mg/dL)	193.5 ± 38.9	112–310
HDL (mg/dL)	45.5 ± 11	26–80
TG (mg/dL)	178.4 ± 75.1	48–383
LDL (mg/dL)	117.8 ± 33.4	47–211
HOMA-IR	7.88 ± 7.3	2.1–54.5
Ferritin (ng/mL)	234.5 ± 241.2	6–1443

AST: aspartate transaminase; ALT: pyruvic transaminase; ALP: alkaline phosphatase; GAMA-GT: gamma-glutamyl transferase; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HOMA-IR: homeostatic model of assessment; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein.

**Table 1.** In total, 69.4% of the patients were women, and the age ranged from 20 to 67 years, with a mean age of 36 ± 10 years. The weight ranged from 82 to 183 kg, with a mean of 113.6 ± 19.6 kg, and the BMI ranged from 35 to 52.8 kg/m<sup>2</sup>, with a mean of 41 ± 4.1 kg/m<sup>2</sup>.

Sixteen patients (18.8%) had T2D, 40 patients (47.1%) had hypertension and 60 patients (70.6%) filled the criteria for metabolic syndrome.

None of the patients presented with thrombocytopenia or changes in alkaline phosphatase levels. With regard to liver enzymes, 16 patients (18.8%) had elevations in oxalacetic transaminase, 21 patients (24.7%) in pyruvic transaminase and 25 patients (29.4%) in gamma glutamyl transferase levels.

Regarding metabolic aspects, 41 patients (48.2%) had elevations in their fasting glucose levels, with 35 subjects (41.2%) presenting with elevations in their fasting insulin levels, resulting in a median HOMA index level of 7.9. Sixty-eight patients (80%) had dyslipidemia, with 69.1% of them having isolated hypertriglyceridemia. **Table 2** summarizes the laboratorial data of the patients.

#### Pre-surgical analysis – Liver stiffness, non-invasive scores and histology

Using the non-invasive scores, the APRI excluded clinically significant fibrosis (F2, F3 or F4) in 85.9% of the patients, the FIB-4 score excluded advanced fibrosis (F3 or F4) in 96.5% of the patients and the NAFLD score excluded advanced fibrosis in 51.8% of the patients, resulting in a large number (45.9%) of undetermined results.

By THE, 27.1% of the results were considered invalid, even when using the XL probe. The mean result of the kPa level was 7.2 (range 3.3–28.1). THE identified 26 patients (30.6%) with clinically significant fibrosis and 13 patients (15.3%) with advanced fibrosis.

The histological analysis showed 59 patients (69.4%) with no fibrosis, 20 patients (23.5%) with F1, three patients (3.5%) with F2, two patients (2.4%) with F3 and one patient with F4 (1.2%). Overall, six patients (7.1%) had clinically significant fibrosis and three patients (3.6%) had advanced fibrosis. Considering steatohepatitis,

**Table 3**  
Concordance between non-invasive scores and histological analysis by METAVIR before bariatric surgery.

Methods	Agreement with METAVIR
APRI score	85.9%
FIB4 score	96.5%
NAFLD score	51.8%
THE	45.9%

APRI: AST to platelet index ratio; FIB4: fibrosis-4 score; NAFLD score: nonalcoholic fatty liver disease score; THE: transient hepatic elastography.

**Table 4**  
Clinical aspects of the 85 subjects pre and post bariatric surgery.

Parameters	Mean Pre ± SD	Mean Post ± SD
Weight (kg)	113.6 ± 19.6	81.8 ± 14.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	41 ± 4.1	29.4 ± 3.8
WC (cm)	118.5 ± 14	94.3 ± 11.7
T2D (%)	18.8	10.6
SAH (%)	47.1	0
MS (%)	70.6	8.2

BMI: body mass index; WC: waist circumference; T2D: type 2 diabetes mellitus; SAH: systemic arterial hypertension; MS: metabolic syndrome.

36 patients (32.3%) did not meet the criteria for diagnosis and 31 patients (36.5%) confirmed steatohepatitis, resulting in more than 20% of subjects without confirmation or exclusion of steatohepatitis.

The correlation between non-invasive methods and histological analysis is summarized in **Table 3**.

In the correlation between the results from THE and histological analysis, THE had 50% sensibility and 63.5% specificity to detect clinically significant fibrosis, with a negative predictive value of 94.4%, while it had 66.7% sensibility and 81.7% specificity to detect advanced fibrosis, with a negative predictive value of 98.5%.

#### Post-surgical analysis – study population

The demographic and clinical characteristics of the patients 6 months after bariatric surgery are shown in **Table 4**. The weight ranged from 56 to 136 kg, with a mean of 81.8 ± 14.7 kg, and the BMI ranged from 22.1 to 40.9 kg/m<sup>2</sup>, with a mean of 29.4 ± 3.8 kg/m<sup>2</sup>.

These post-surgical results represent a mean loss of 29.7 kg and 21.5 cm in waist circumference 6 months after bariatric surgery. Only nine patients (10.6%) in the postsurgical analysis did not normalize their fasting glucose levels, and all of the patients had their blood pressure levels normalize. Only seven patients (8.2%) still fitted the criteria for metabolic syndrome after surgery.

None of the patients presented with thrombocytopenia or changes in alkaline phosphatase levels. With regard to liver enzymes, eight patients (9.4%) had elevations in oxalacetic transaminase levels, eight patients (6.4%) in pyruvic transaminase levels and six patients (7.1%) in gamma glutamyl transferase levels. These elevations were no greater than two times the upper level of normality. The post-surgical median HOMA index level was 1.8. Fifty-two patients (61.2%) had dyslipidemia, with 73.1% of them having isolated low HDL. **Table 5** summarizes the laboratorial data of the patients.

#### Post-surgical analysis – liver stiffness, non-invasive scores and histology

After surgery, the non-invasive score APRI excluded clinically significant fibrosis in

95.3% of the patients according to their results, FIB-4 excluded advanced fibrosis in 95.3% of the patients and the NAFLD score

**Table 5**  
Laboratory data of the 85 subjects pre and post bariatric surgery.

Parameters	Mean Pre $\pm$ SD	Mean Post $\pm$ SD
Platelets (mm <sup>3</sup> /L)	277.5 $\pm$ 63.7	265.3 $\pm$ 59.2
AST (mg/dL)	28.6 $\pm$ 23.1	21.5 $\pm$ 9.4
ALT (mg/dL)	41.4 $\pm$ 41.8	24.2 $\pm$ 14.6
GAMA-GT (mg/dL)	48.6 $\pm$ 43.2	32.2 $\pm$ 16.2
Glucose (mg/dL)	112.9 $\pm$ 45.3	90 $\pm$ 17.9
Albumin (g/dL)	4.2 $\pm$ 0.3	4.2 $\pm$ 0.2
Insulin (U/mL)	27.2 $\pm$ 17.6	9.3 $\pm$ 5.2
TC (mg/dL)	193.5 $\pm$ 38.9	164.4 $\pm$ 30.2
HDL (mg/dL)	45.5 $\pm$ 11	46.7 $\pm$ 10.8
TG (mg/dL)	178.4 $\pm$ 75.1	103.7 $\pm$ 36.7
LDL (mg/dL)	117.8 $\pm$ 33.4	100.6 $\pm$ 27.3
HOMA-IR	7.88 $\pm$ 7.3	2.1 $\pm$ 1.3
Ferritin (ng/mL)	234.5 $\pm$ 241.2	178.9 $\pm$ 161.3

AST: aspartate transaminase; ALT: pyruvic transaminase; ALP: alkaline phosphatase; GAMA-GT: gamaglutamyl transferase; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HOMA-IR: homeostatic model of assessment; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein.

**Table 6**  
Concordance between non-invasive scores and histological analysis by METAVIR pre and post bariatric surgery.

Methods	Agreement with METAVIR pre-surgery	Agreement with METAVIR post-surgery
APRI score	85.9%	95.3%
FIB4 score	96.5%	95.3%
NAFLD score	51.8%	81.2%
THE	45.9%	69.4%

APRI: AST to platelet index ratio; FIB4: fibrosis-4 score; NAFLD score: nonalcoholic fatty liver disease score; THE: transient hepatic elastography.

excluded advanced fibrosis in 81.2% of the patients, reducing the previous 45.9% undetermined results to 17.6%. These results were compared with the pre-surgical histology.

By THE, 9.4% of the results were considered invalid. The mean result of the kPa level was 4.8 (range 3–12.2). THE identified 5 patients (5.9%) with clinically significant fibrosis and 2 patients (2.4%) with advanced fibrosis, better than pre-surgical results. The correlation between non-invasive methods and histological analysis pre- and postsurgery is summarized in Table 6.

In the correlation between the results from THE and histological analysis, THE had 50% sensibility and 64.5% specificity to detect clinically significant fibrosis, with a negative predictive value of 94.4%, while it had 66.7% sensibility and 81.7% specificity to detect advanced fibrosis, with a negative predictive value of 98.5%.

## Discussion

The main goal of this study was to investigate the role of the non-invasive methods in the evaluation of patients with obesity submitted to bariatric surgery and its correlation with the histological analysis, since liver biopsy is still not a routine procedure during bariatric surgery and there is not an established protocol to evaluate liver fibrosis in these patients in the preoperative and postoperative phases.

The clinical and laboratorial aspects of the population match previous publications on the area [14,15], with patients around 40 years old, with a median BMI of 40 kg/m<sup>2</sup>, with a high prevalence of hypertension (>40%), fasting glucose disorders and metabolic syndrome (>80%), much higher than the regular population [1] and higher than a previously published study [16].

The laboratorial findings also match previous publications [14] with little change in liver enzymes, usually not above two times the reference levels, and with a high prevalence of lipid disorders (>70% of the cases presenting as isolated hypertriglyceridemia). Despite normal values for liver enzymes, two patients did have

advanced fibrosis on liver histology, which shows that the rise of liver enzymes is not a reliable parameter, instead of the non-invasive scores, to indicate high degrees of fibrosis.

In our study, the non-invasive scores had a good correlation with the histological findings, especially when considering that not all the patients were candidates for histological evaluation, due to its high cost and invasive approach. Same way as a

previous study [17], the non-invasive scores APRI and FIB-4 were able to predict, in more than 85% of the cases in the pre-surgical analysis and in more than 95% of the cases in the post-surgical analysis, the presence of clinically significant fibrosis and advanced fibrosis, with a high negative predictive value. Due to a high percentage of fasting glucose disorders, the NAFLD score was not so precise, showing almost half with undetermined results, making it an unreliable method alone to evaluate degree of fibrosis.

Despite several studies previous published using THE as a method to measure the degree of fibrosis in patients with obesity, we had a failure rate in the pre-surgical procedure higher than 25% [18,19] and showed a low sensibility and specificity to detect the degree of liver fibrosis (near 60%), which very low if you consider previous studies where the correlation was near 100% [20,21]. Even when using the XL probe, the success rate of the procedure was near 80%, with a tendency to overestimate the degree of fibrosis, which seems to be a limitation in patients with obesity [16,18]. These differences in the studies show that elastography findings should be evaluated with caution, since the higher the BMI value is, the higher the failure rate of the procedure. In addition, the presence of steatohepatitis in liver histology can change the kPa values, which occurred in almost 40% of the patients in our analysis [18].

The histological analysis diagnosed only three patients with advanced fibrosis, probably related to the slow evolution of the disease, since the majority of patients were under 40 years old. These low rates of clinically significant and advanced fibrosis interfered with our ability to measure correlations with the other factors to predict the presence of fibrosis. Our sample was small when you consider significant degrees of fibrosis, and we were not able to perform further analysis in these patients.

And, finally, the histological analysis showed 40% of the patients with criteria for NASH, predicting future evolution of the disease, where the bariatric surgery was a good strategy for treatment.

We emphasize the importance of seeking solutions that improve health care for patients with obesity, in order to promote greater safety in the postoperative period of bariatric surgery, ensuring that this patient has an adequate recovery and evolves without complications from the procedure. Although our sample size is considerably large, since this is a pioneering study, we emphasize that complementary analyzes with a larger number of patients are necessary to confirm our results. Therefore, we also reinforce that new studies try to use other techniques to detect fibrosis in patients who are candidates for bariatric surgery, considering that this condition is related to post-surgical complications.

When comparing non-invasive methods to predict histological fibrosis, THE showed low correlation with histology in the pre-surgical analysis of patients with obesity submitted to bariatric surgery. All the methods had better results in post-bariatric evaluation comparing with pre-bariatric data and the non-invasive FIB-4 score showed the best of them. More data are needed to validate these findings.

## Author contributions

Celso Nilo Didoné Filho performed conduction of experiments, performed statistical analysis, wrote introduction, methods, results and discussion sections.

Cleiton Jonei Reginatto, Cláudia Alexandra Pontes Ivantes, Rodrigo Strobel, Ana Paula Percicote collected data and draft the manuscript.

Marcio Petenusso, Cicero Jordan R. Sobreira da Silva and Cicero Jonas R. Benjamim draft the manuscript and reviewed version submitted for publication.

Rosana Bento Radominski supervised the study and gave final approval for the version submitted for publication.

#### Ethical statement

The authors have read and have abided by the statement of ethical standards for manuscripts submitted to the *Obesity Research & Clinical Practice*.

#### Funding

None.

#### Conflict of interest

We had no conflicts of interest to point it out in the conduct of this research.

#### Acknowledgements

None.

#### References

- [1] Brazil. Basic attention supplement 38. Strategies to health care – obesity. Health Attention Department; 2014, 212 p.
- [2] Brazil. Bariatric consent. Brazilian Society of Metabolic and Bariatric Surgery; 2008, 212 p.
- [3] Adams LA, Lymp JF, Sauver JS, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a populationbased cohort study. *Gastroenterology* 2005;129(1):113–21.
- [4] Cazzo E, Gallo FF, Pareja JC, Chaim EA. Nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese subjects: correlation among histopathologic findings, biochemical features, and ultrasound evaluation. *Obes Surg* 2014;24(4):666–8.
- [5] Brenner S. Transient elastography for assessment of liver fibrosis and steatosis: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015;15:1–45.
- [6] Mahawar KK, Parmar C, Graham Y, et al. Routine liver biopsy during bariatric surgery: an analysis of evidence base. *Obes Surg* 2016;26:177–81.
- [7] Wong VW. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1862–71.
- [8] Jellinger PS. Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(Suppl 2).
- [9] Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Wilson S, Chalasani N. Noninvasive markers of advanced histology in nonalcoholic fatty liver disease; are we there yet? *Gastroenterology* 2007;133(October (4)):1377–8.
- [13] Sasso M, Tengher-Barna I, Ziol M, et al. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using FibroScan: validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012;19(4):244–53.
- [14] 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.
- [15] Uslusoy HS, Nak SG, Gulten M. Noninvasive predictors for liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Hepatol* 2011;3(8):219–27.
- [16] Barros F, Setúbal S, Martinho JM, et al. The correlation between obesity-related diseases and non-alcoholic fatty liver disease in women in the pre-operative evaluation for bariatric surgery assessed by transient hepatic elastography. *Obes Surg* 2016;26:2089–97.
- [17] Nones RB, Pedrosa MLA, Ivantes CAP. Can FIB4 and NAFLD fibrosis scores help endocrinologists refer patients with non-alcoholic fat liver disease to a hepatologist? *Arch Endocrinol Metab* 2017;61(3).
- [18] Karlas T, Dietrich A, Peter V, et al. Evaluation of transient elastography, acoustic radiation force impulse imaging (ARFI), and enhanced liver function (ELF) score for detection of fibrosis in morbidly obese patients. *PLoS One* 2015;10(11):e0141649.
- [19] Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – where do we stand? *World J Gastroenterol* 2016;22(32):7236–51.
- [20] Lupsor PM, Stefanescu H, Feier D, Maniu A, Badea R. Performance of unidimensional transient elastography in staging chronic hepatitis C. Results from a cohort of 1,202 biopsied patients from one single center. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:157–66.
- [21] Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008;40:371–8.

Journal Name

Journal Name: <http://mc.manuscriptcentral.com/master0>

**Transaminase level is not a good predictor of liver fibrosis  
or liver inflammation in obese patients submitted to  
bariatric surgery**

<b>Journal:</b>	<i>Bariatric Surgical Practice and Patient Care</i>
<b>Manuscript ID:</b>	BARI-2021-0099.R1
<b>Manuscript Type:</b>	Original Article
<b>Date Submitted by the Author:</b>	28-Sep-2021
<b>Complete List of Authors:</b>	DIDONÉ FILHO, CELSO NILO; Hospital Nossa Senhora das Gracas, Ivantes, Claudia; Hospital Nossa Senhora das Gracas Strobel, Rodrigo; Hospital Nossa Senhora das Gracas Perdicote, Ana Paula; Hospital Nossa Senhora das Gracas Benincá, Sinome; Faculdade Campo Real Lima Júnior, Emilton ; Universidade Federal do Parana
<b>Keyword:</b>	bariatric team, inflammation, metabolic syndrome, pre-surgical workup, weight loss
<b>Manuscript Keywords (Search Terms):</b>	bariatric team, inflammation, metabolic syndrome, pre-surgical workup, weight loss

SCHOLARONE™  
Manuscripts

1  
2  
3  
4 **Transaminase level is not a good predictor of liver fibrosis or liver inflammation in obese**  
5 **patients submitted to bariatric surgery**  
6  
7

8  
9  
10 **Abstract**  
11

12  
13  
14 **Introduction:** Obesity is associated with non-alcoholic fatty liver disease, which can lead to  
15 advanced fibrosis or even cirrhosis. Bariatric surgery is an approved treatment; however,  
16 complications have been reported and liver fibrosis connotes more risk to the procedure. Thus, we  
17 evaluated whether the transaminase level is a reliable marker to establish the presence of  
18 steatohepatitis and advanced liver fibrosis.  
19  
20  
21

22  
23  
24 **Methods:** We performed a clinical and laboratorial evaluation, including liver enzymes 30 days  
25 before bariatric surgery and compared the results with liver histology.  
26  
27

28  
29  
30 **Results:** We included 85 patients, 69.4% females, with a median age of 36 years, with a median  
31 body mass index (BMI) of 40.2kg/m<sup>2</sup>. In steatohepatitis, the area under the curve (AUC) was 0.71  
32 for ALT, with a cut-off point of 16.5mg/dl and 0.68 for AST, with a cut-off point of 16.5mg/dl. In  
33 clinically significant fibrosis, the AUC was 0.65 for ALT, with a cut-off point of 18.5mg/dl and  
34 0.74 for AST, with a cut-off point of 20.5mg/dl. In advanced fibrosis, the AUC was 0.89 for ALT,  
35 with a cut-off point of 19.5mg/dl and 0.92 for AST, with a cut-off point of 18.5mg/dl.  
36  
37  
38  
39  
40

41  
42 **Conclusion:** The transaminase level is not a good predictor of advanced liver fibrosis and the  
43 presence of steatohepatitis.  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Introduction

Obesity is a multifactorial disease that affects one-third of the Brazilian population and is characterized by fat accumulation associated with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus (T2D), hypertension, dyslipidemia, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [1]. Several treatments are available for obesity, including diet, physical activity, medications and bariatric surgery [2]. NAFLD is common in obese patients and is characterized in liver histology by the deposition of liver fat (hepatic steatosis) in the form of triglycerides in a proportion greater than 5%. The liver steatosis associated with lobular inflammation and ballooning of hepatocytes is called non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and affects up to one-quarter of patients with NAFLD, which can lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, especially when it is associated with a high degree of liver fibrosis [3]. Because of this, it is important to establish the degree of liver fibrosis and the presence of steatohepatitis in the preoperative evaluation for bariatric surgery, as this disease is typically asymptomatic, can increase the morbidity and mortality of the procedure and often will require more careful follow-up. Nowadays, however, this evaluation includes only an abdominal ultrasound and an assessment of the transaminases aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), enzymes produced predominantly in hepatocytes usually used to evaluate liver injury, but which seems to lack the ability to predict significant liver fibrosis and to be a reliable marker for the presence of steatohepatitis, contradicting previous studies [4-6]. The actual gold standard for this evaluation is liver histology; however liver biopsy is an invasive procedure and not free of complications, such as abdominal pain, hematomas and fistulas [7, 8]. Nowadays, other methods like hepatic elastography and non-invasive scores are rising as reliable methods to predict liver fibrosis, but they are still not routine in the pre-operative evaluation [9]. The main objective of this study was to evaluate if the level of transaminases in obese patients submitted to bariatric surgery is a reliable marker to establish the presence of steatohepatitis and advanced liver fibrosis, comparing the performance with the gold standard, liver histology.

## Subjects, Materials and Methods

### *STROBE guidelines*

1  
2  
3 This study are in accordance with the STROBE (STrengthening the Reporting of  
4 OBServational studies in Epidemiology) guidelines. Our methods provides the study design,  
5 participants, setting, quantitative variables description, variables, data sources, measurement and  
6 statistical methods.  
7  
8  
9

### 10 11 12 **Study Design and Patients**

13 This was a cross-sectional study with prospective inclusion that was conducted at the  
14 outpatient units of Bariatric Surgery and Hepatology of a tertiary hospital between October 2016  
15 and January 2019 (Research Ethics Committee in Research Approval Number  
16 65889216.7.0000.0096/2016). We enrolled adults 18 years of age or older who agreed to do a  
17 laboratorial evaluation one month before the surgery and submitted to liver biopsy during the  
18 bariatric surgery.  
19  
20  
21  
22  
23

24 Human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C virus- and hepatitis B virus-infected  
25 patients were excluded, as well as those with other etiologies for chronic liver disease. Patients  
26 using hepatotoxic drugs or therapies that could cause hepatic steatosis were excluded. Individuals  
27 using hepatotoxic drugs or therapies that could cause hepatic steatosis were excluded. Individuals  
28 with daily alcohol intake greater than 20 g for women and 30 g for men were also excluded.  
29 Patients with diabetes mellitus were not excluded from the sample. The local Ethics Committee  
30 approved the study, and all patients signed an informed consent form (ICF).  
31  
32  
33  
34  
35

### 36 **Demographic, clinical and laboratorial variables**

37 The demographic (gender and age), anthropometric (body mass index [BMI], weight and  
38 abdominal circumference), clinical (diagnosis of hypertension, T2D and dyslipidemia), and  
39 laboratorial (liver enzymes and function, glycemic, insulin and glycated hemoglobin levels, lipids  
40 and ferritin levels) variables were registered no more than 30 days before the bariatric surgery.  
41 The level of liver enzymes, although not always measured in the same laboratory, were considered  
42 using absolute levels, as well as times the upper level of normality for the reference levels of the  
43 laboratory. The presence and type of dyslipidemia was evaluated according to the guideline of the  
44 *American Association of Clinical Endocrinologist* [10], and the presence of the metabolic  
45 syndrome was evaluated according to the *National Cholesterol Education Program's Adult*  
46 *Treatment Panel III* (NCEP ATP III) [11].  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### Liver histopathology

All patients were submitted to liver biopsy during the bariatric surgery for histological evaluation by the same surgeon, with experience in bariatric surgery, independent of the technique applied to the surgery, usually gastric sleeve or gastric bypass. Liver specimens shorter than 10 mm were excluded. The histological evaluation was provided by the same pathologist, who was blinded to the study data, to determine the degree of liver fibrosis according to METAVIR classification [7] and presence of NASH using the Kleiner criteria [12], which consists of a sum of degree of steatosis, lobular inflammation and ballooning, giving a sum  $\leq 2$  (no steatohepatitis), 3 or 4 (steatohepatitis possible) and  $\geq 5$  (steatohepatitis confirmed).

### Statistical analysis

Clinical and laboratory data as well as liver histopathology diagnosis were recorded in case report forms and entered in SPSS 21.0 software (IBM Corp, Armonk, New York). All variable values were analyzed as continuous or categorical variables, expressed as the mean  $\pm$  standard deviation and percentages, when appropriate. To evaluate reproducibility, we used kappa statistics. Since the ALT and AST levels had a wide range, we used Student's t-test to create cut-offs, using p-levels  $<0.05$ . Receiver-operating characteristic (ROC) curves were created, estimating the optimal cut-off points for the diagnosis of NAFLD, and the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated.

## Results

### *Study population*

Ninety-six patients agreed to participate in the study and signed the ICF. Eleven patients were excluded because they did not complete the initial evaluation (five due to inadequate histological sample). Eighty-five patients were included in the final analysis. The demographic and clinical characteristics of the patients at baseline are shown in Table I. In total, 69.4% of the patients were women, and the age ranged from 20 to 67 years, with a mean age of  $36 \pm 10$  years.

1  
2  
3 The weight ranged from 82 to 183 kg, with a mean of  $113.6 \pm 19.6$  kg, and the BMI ranged from  
4 35 to  $52.8 \text{ kg/m}^2$ , with a mean of  $41 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ .

5  
6 Sixteen patients (18.8%) had T2D, 40 patients (47.1%) had hypertension and 60 patients  
7 (70.6%) filled the criteria for metabolic syndrome.

8  
9 None of the patients presented with thrombocytopenia or changes in alkaline phosphatase  
10 levels and 25 patients (29.4%) presented with elevations in gamma glutamyl transferase levels.

11  
12 With regard to liver enzymes, 16 patients (18.8%) had isolated elevations in AST, with a  
13 mean of 28.6mg/dl, 21 patients (24.7%) had isolated elevations in ALT, with a mean of 41.4mg/dl  
14 and only 13 patients (15.3%) had elevations in both transaminases. When this elevation occurred,  
15 only 2 patients (2.4%) presented with more than 2 times the upper level of normality.

16  
17 Regarding metabolic aspects, 41 patients (48.2%) had elevations in their fasting glucose  
18 levels, with 35 subjects (41.2%) presenting with elevations in their fasting insulin levels, resulting  
19 in a median HOMA index level of 7.9. Sixty-eight patients (80%) had dyslipidemia, with 69.1%  
20 of them having isolated hypertriglyceridemia. **Table II** summarizes the laboratorial data of the  
21 patients.

### 22 23 *Histology*

24  
25 The histological analysis showed 59 patients (69.4%) with no fibrosis, 20 patients (23.5%)  
26 with F1, three patients (3.5%) with F2, two patients (2.4%) with F3 and one patient with F4 (1.2%).  
27 Overall, six patients (7.1%) had clinically significant fibrosis ( $\geq$ F2) and three patients (3.6%) had  
28 advanced fibrosis ( $\geq$ F3). Considering steatohepatitis, 36 patients (32.3%) did not met the criteria  
29 for diagnosis and 31 patients (36.5%) confirmed steatohepatitis, resulting in more than 20% of  
30 subjects without confirmation or exclusion of steatohepatitis.

### 31 32 *Comparison between laboratorial data and histology*

33  
34 Overall, regarding AST and liver fibrosis, an increase in levels provided a sensitivity of 50%  
35 and a specificity of 83.5% to detect clinically significant fibrosis, with a 95.7% negative predictive  
36 value and a sensitivity of 66.7% and a specificity of 82.9% to detect advanced fibrosis, with a  
37 98.5% negative predictive value. Regarding AST and the presence of steatohepatitis, an increase  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 in levels produced a sensitivity of 29% and a specificity of 88.9% to detect the presence of  
4 inflammation, with low positive and negative predictive values.  
5  
6

7 Regarding ALT and liver fibrosis, an increase in levels produced a sensitivity of 50% and a  
8 specificity of 77.2% to detect clinically significant fibrosis, with a 95.3% of negative predictive  
9 value and a sensitivity of 66.7% and a specificity of 76.8% to detect advanced fibrosis, with a  
10 98.4% negative predictive value. Regarding ALT and the presence of steatohepatitis, the increase  
11 in its levels produced a sensitivity of 48.4% and a specificity of 88.9% to detect the presence of  
12 inflammation, with low positive and negative predict values.  
13  
14  
15  
16

17 **Table III** summarizes these findings.

18 Receiver-operating characteristic (ROC) curves were created to assess the accuracy of  
19 serum ALT and AST to predict liver steatohepatitis and liver fibrosis. In the context of  
20 steatohepatitis, the area under the curve (AUC) was 0.71 (95% confidence interval [CI] 0.60, 0.82)  
21 for ALT, with an optimal cut-off point of 16.5mg/dl, with a sensitivity of 0.87 and specificity of  
22 0.66. The area under the curve (AUC) was 0.68 (95% confidence interval [CI] 0.56, 0.79) for AST,  
23 with an optimal cut-off point of 16.5mg/dl, with a sensitivity of 0.85 and specificity of 0.72. These  
24 results are shown in **Figure 1**.  
25  
26  
27  
28  
29  
30

31 In the context of clinically significant fibrosis, the area under the curve (AUC) was 0.65  
32 (95% confidence interval [CI] 0.42, 0.88) for ALT, with an optimal cut-off point of 18.5mg/dl,  
33 with a sensitivity of 0.85 and a specificity of 0.71. The area under the curve (AUC) was 0.74 (95%  
34 confidence interval [CI] 0.56, 0.91) for AST, with an optimal cut-off point of 20.5mg/dl, with a  
35 sensitivity of 0.85 and a specificity of 0.52. These results are shown in **Figure 2**.  
36  
37  
38  
39

40 In the context of advanced fibrosis, the area under the curve (AUC) was 0.89 (95%  
41 confidence interval [CI] 0.77, 1) for ALT, with an optimal cut-off point of 19.5mg/dl, with a  
42 sensitivity of 1 and a specificity of 0.68. The area under the curve (AUC) was 0.92 (95%  
43 confidence interval [CI] 0.79, 1) for AST, with an optimal cut-off point of 18.5mg/dl, with a  
44 sensitivity of 1 and a specificity of 0.73. These results are shown in **Figure 3**.  
45  
46  
47  
48

## 49 **Discussion**

50  
51  
52 The main goal of this study was to investigate the role of transaminase dosage in the  
53 evaluation of obese patients submitted to bariatric surgery and its correlation with histological  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 analysis, since liver biopsy is still not a routine procedure during bariatric surgery and there is not  
4 an established protocol to evaluate liver fibrosis and the presence of steatohepatitis in these patients  
5 in the preoperative and postoperative phases.  
6  
7

8 The clinical and laboratory aspects of the population match previous publications on the  
9 topic [14, 15], with patients around 40 years old, with a median BMI of 40 kg/m<sup>2</sup>, and with a high  
10 prevalence of hypertension (>40%), fasting glucose disorders and metabolic syndrome (>80%),  
11 much higher than the regular population [1] and higher than a previously published study [16].  
12  
13

14 The laboratory findings also match previous publications [14] with little change in liver  
15 enzymes, usually not above two times the reference levels, and with a high prevalence of lipid  
16 disorders (>70% of cases presenting as isolated hypertriglyceridemia). Despite normal values for  
17 liver enzymes in some patients, half of them did have clinically significant fibrosis on liver  
18 histology, which shows that a rise in liver enzymes is not a reliable parameter, matching previous  
19 publications [17, 18]. In comparison, new studies suggest that non-invasive scores and transient  
20 liver elastography would be much better for this purpose [19-22].  
21  
22

23 This study has some limitations since the histological analysis diagnosed only three patients  
24 with advanced fibrosis, probably related to the slow evolution of the disease, since the majority of  
25 patients submitted to bariatric surgery were under 40 years old, and the histological analysis  
26 showed only 40% of patients with NASH when using the Kleiner criteria. However, we think it  
27 provides some insight into the limited use of transaminase levels in the preoperative phase of  
28 bariatric surgery.  
29  
30

31 Finally, the histological analysis showed 40% of patients with criteria for NASH,  
32 predicting future evolution of the disease, so bariatric surgery was a good strategy for treatment.  
33  
34  
35  
36  
37

### 38 Conclusion

39 When compared with liver histology, the transaminase level is not a good predictor of  
40 advanced liver fibrosis and presence of steatohepatitis in obese patients submitted to bariatric  
41 surgery. We suggest the use of other methods like non-invasive scores or transient liver  
42 elastography for this purpose.  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52

### Conflicts of interest

We had no conflicts of interest to point it out in the conduct of this research.

### References

- 1- Brazil. Basic Attention Supplement 38. Strategies to Health Care – Obesity. Health Attention Department. 2014. 212p.
- 2- Brazil. Bariatric Consent. Brazilian Society of Metabolic and Bariatric Surgery. 2008. 212p.
- 3- Adams LA, Lymp JF, Sauver JST, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21.
- 4- Cazzo E, Gallo FF, Pareja JC, Chaim EA. Nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese subjects: correlation among histopatologic findings, biochemical features, and ultrasound evaluation. *Obes Surg*. 2014;24(4):666-8.
- 5- Amarapurka DN, Amarapurkar AD, Patel ND, Agal S, Baigal R, Gupte P et al. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes: predictors of liver fibrosis. *Ann Hepatol* 2006; 5: 30-3.
- 6- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
- 7- Brenner S. Transient elastography for assessment of liver fibrosis and steatosis: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series*. 2015;15:1–45.
- 8- Mahawar KK, Parmar C, Graham Y, Abouleid A, Carr WRJ, Jennings N et al. Routine Liver Biopsy During Bariatric Surgery: an Analysis of Evidence Base. *Obes surg* 2016; 26: 177–181.
- 9- Wong VW. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1862-1871.
10. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ et al.

1  
2  
3 Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine*  
4 *Practice*. 2017;23(Suppl 2).  
5  
6

7  
8 11- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program  
9 (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In  
10 Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.  
11  
12

13  
14 12- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW et al. Design  
15 and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*.  
16 2005;41(6):1313-21.  
17  
18

19  
20 13- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC et al. The NAFLD fibrosis  
21 score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*.  
22 2007 Apr;45(4):846-54.  
23  
24

25  
26 14- Wilson S., Chalasani N. Noninvasive Markers of Advanced Histology in Nonalcoholic Fatty  
27 Liver Disease: Are We There yet? *Gastroenterology*. 2007 Oct; 133 (4): 1377-1378.  
28  
29

30  
31 15- Uslusoy HS, Nak SG, Gulten M. Noninvasive predictors for liver fibrosis in patients with  
32 nonalcoholic steatohepatitis. *World J Hepatol*. 2011;3(8):219-27.  
33  
34

35  
36 16- Barros F, Setúbal S, Martinho JM, Leite NC, Guaraná T, Monteiro ABS et al. The correlation  
37 between obesity-related diseases and non-alcoholic fatty liver disease in women in the pre-  
38 operative evaluation for bariatric surgery assessed by transient hepatic elastography. *Obes. Surg*.  
39 (2016) 26:2089–2097.  
40  
41

42  
43 17- Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic  
44 steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver*  
45 *International*. May 2013.  
46  
47

48  
49 18- Su TH. Risk of liver fibrosis beyond a normal alanine aminotransferase level. *Adv Dig Med*.  
50 2019;6:1–2.  
51  
52

53  
54 19- Nones RB, Pedroso MLA, Ivantes CAP. Can FIB4 and NAFLD fibrosis scores help  
55 endocrinologists refer patients with non-alcoholic fat liver disease to a hepatologist? *Arch*  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 EndocrinolMetab. 2017;61/3.  
4

5  
6 20- Karlas T, Dietrich A, Peter V, Wittekind C, Lichtinghagen R, Garnov N et al. Evaluation of  
7 transient elastography, acoustic radiation force impulse imaging (ARFI), and enhanced liver  
8 function (ELF) score for detection of fibrosis in morbidly obese patients. Plos one November 3,  
9 2015  
10  
11

12  
13 21- Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography  
14 (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis  
15 in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? World Journal of  
16 Gastroenterology 2016; 22(32): 7236-7251.  
17  
18

19  
20 22- Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H et al. Noninvasive assessment  
21 of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease  
22 (NAFLD).Dig Liver Dis 2008; 40: 371-378.  
23  
24  
25  
26  
27  
28

29 **TABLE I – Baseline clinical aspects of the 85 subjects submitted to bariatric surgery.**  
30

Parameters	Mean ± SD	Range
Age (years)	36 ± 10	20-67
Weight (kg)	113.6 ± 19.6	82-183
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	41 ± 4.1	35-52.8
WC (cm)	118.5 ± 14	92-160

BMI: body mass index; WC: waist circumference

31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42 **TABLE II – Laboratory data of the 85 subjects submitted to bariatric surgery.**  
43  
44

Parameters	Mean ± SD	Range
Platelets (mm <sup>3</sup> /L)	277.5±63.7	155-416
AST (mg/dl)	28.6±23.1	8-177
ALT (mg/dl)	41.4±41.8	5-330

GAMA-GT (mg/dl)	48.6±43.2	12-362
GLUCOSE (mg/dl)	112.9±45.3	76-359
ALBUMIN (g/dl)	4.2±0.3	3.5-4.9
INSULIN (Um/L)	27.2±17.6	8.6-98.7
TC (mg/dl)	193.5±38.9	112-310
HDL (mg/dl)	45.5±11	26-80
TG (mg/dl)	178.4±75.1	48-383
LDL (mg/dl)	117.8±33.4	47-211
HOMA-IR	7.88±7.3	2.1-54.5
Ferritin (ng/ml)	234.5±241.2	6-1443

AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; ALP: alkaline phosphatase; GAMA-GT: gamaglutamyl transferase; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HOMA-IR: homeostatic model of assessment; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein.

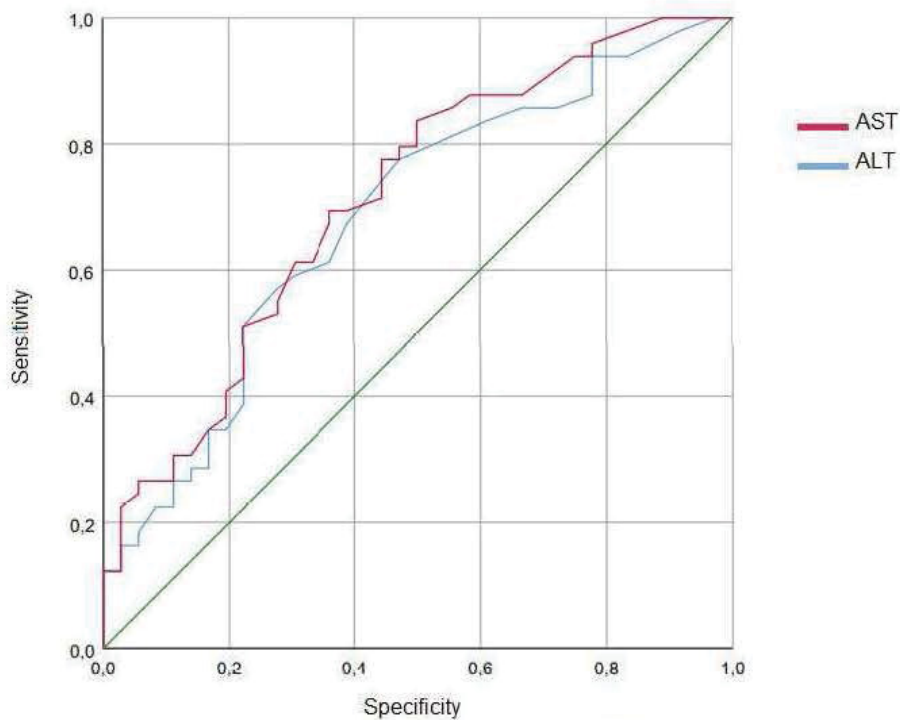
**TABLE III – Concordance between transaminase levels and liver histology**

Exam	Sensibility	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
AST – clinically significant fibrosis	50%	83.5%	18.7%	95.7%	81.2%
AST – advanced fibrosis	66.7%	82.9%	12.5%	98.5%	82.4%
AST - steatohepatitis	29%	88.9%	60%	68.6%	67.1%
ALT – clinically significant fibrosis	50%	77.2%	14.3%	95.3%	75.3%
ALT – advanced fibrosis	66.7%	76.8%	9.5%	98.4%	76.5%

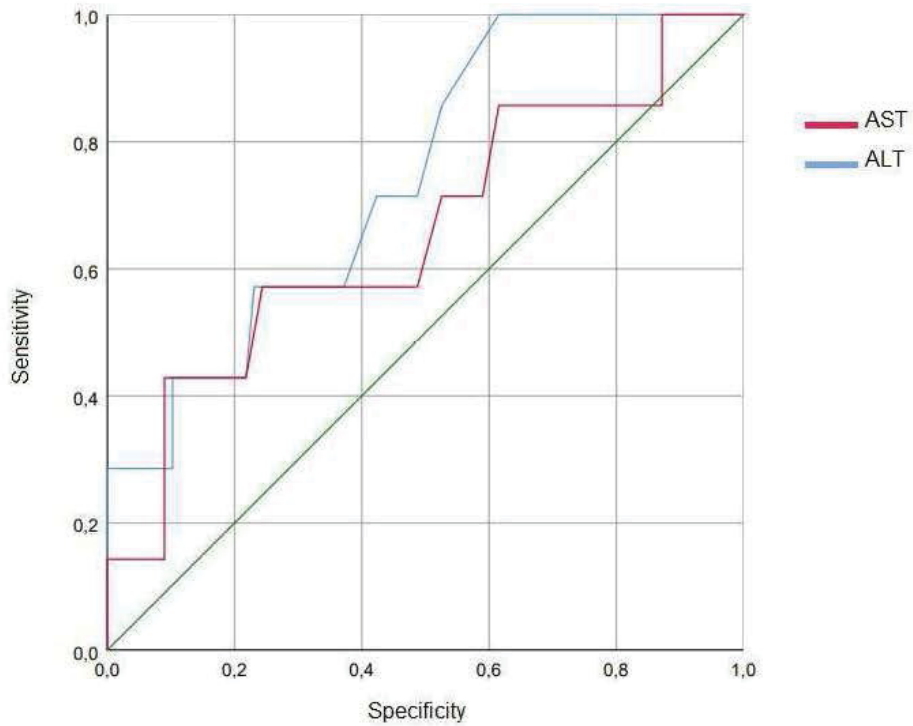
<b>ALT - steatohepatitis</b>	<b>48.4%</b>	<b>88.9%</b>	<b>71.4%</b>	<b>75%</b>	<b>74.1%</b>
----------------------------------	--------------	--------------	--------------	------------	--------------

AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

**Figure 1.** Receiver-operating characteristic curve of sensitivity plotted against specificity of serum ALT and AST to identify subjects with steato-hepatitis.

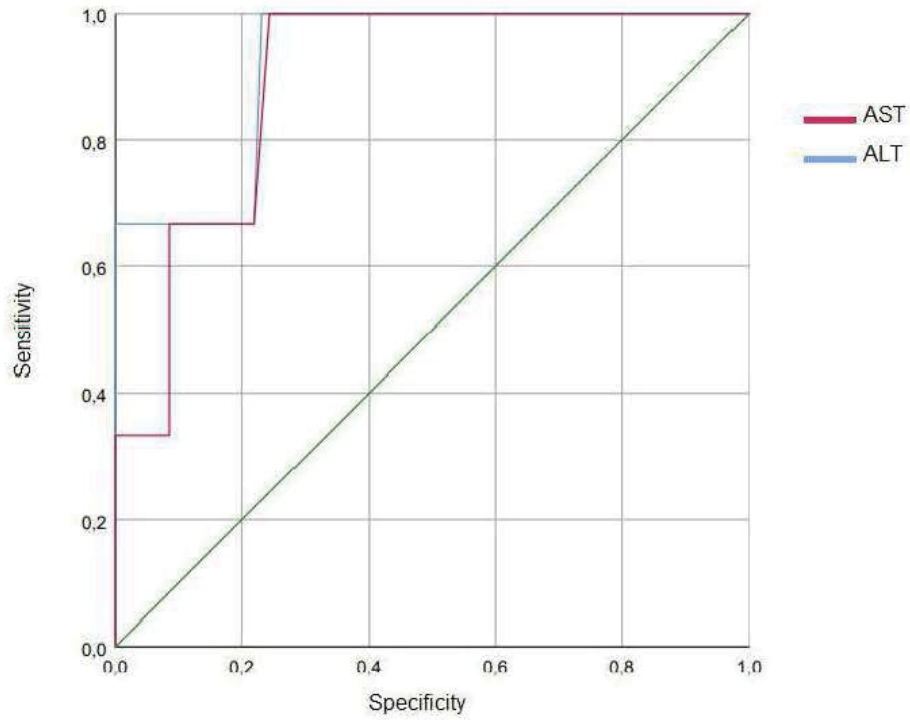


**Figure 2.** Receiver-operating characteristic curve of sensitivity plotted against specificity of serum ALT and AST to identify subjects with clinically significant fibrosis.



**Figure 3.** Receiver-operating characteristic curve of sensitivity plotted against specificity of serum ALT and AST to identify subjects with advanced fibrosis.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



Peer Review

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60