

Análise de marcadores não-invasivos de fibrose em portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica

Analysis of non-invasive fibrosis markers in non-alcoholic fatty liver disease patients

Sander Glauco Melo Vieira¹, Giovana Zanelli Silva¹, Moacir Fernandes de Godoy¹, Rita de Cássia Martins Alves da Silva¹

RESUMO

Introdução: o diagnóstico da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), é realizado pela biópsia hepática que direciona o seu tratamento. Como desvantagens da biópsia, têm-se o custo do procedimento, a possibilidade de erro amostral e a morbidade. Visando minimizar e/ou direcionar a indicação da biópsia hepática, marcadores não-invasivos têm sido propostos para avaliar fibrose em portadores de DHGNA. **Objetivos:** Analisar a eficácia dos escores não-invasivos de fibrose APRI e FIB-4 na avaliação de pacientes com DHGNA e verificar o seu benefício na prática clínica. **Métodos:** Estudo transversal incluindo pacientes com DHGNA submetidos à biópsia de fígado. Definiu-se como fibrose significativa, o estágio maior ou igual a dois na biópsia, usada como padrão-ouro. Curvas ROC foram utilizadas para avaliar o desempenho diagnóstico dos escores em prever a presença ou ausência de fibrose significativa. **Resultados:** Foram incluídos 33 pacientes adultos, com média de idade $46,4 \pm 11,05$ anos. Foram considerados como pontos de corte para fibrose não significativa, os valores iguais ou menores do que 0,33 e 1,3 para o APRI e o FIB-4, respectivamente. As AUROC foram 0,68 para o APRI e 0,63 para o FIB-4. A presença de cirrose foi considerada nos pontos de corte 1 e 2,67 para o APRI e FIB-4, respectivamente. Os VPP e VPN para excluir fibrose significativa foram: APRI 90% e 46,15% e para o FIB-4 de 85,18% e 66,66%, respectivamente. O procedimento poderia ter sido corretamente evitado em 54,5 % com o APRI e 66,7 % com o FIB-4, se restringíssemos a indicação de biópsia hepática aos indivíduos com valores intermediários de cada escore. **Conclusão:** Embora os modelos APRI e FIB-4 tenham apresentado sensibilidade e especificidade sub-ótimas para diferenciar fibrose significativa, para a maioria dos pacientes a biópsia poderia ter sido evitada com a aplicação dos escores, o que corrobora sua utilização na prática clínica.

Palavras-Chave: Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica; Cirrose Hepática; Fígado Gorduroso.

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is performed by the liver biopsy that directs its treatment. The disadvantages of the biopsy are costs, the possibility of sample error and morbidity of the procedure. In order to minimize and/or direct indication of the liver biopsy, noninvasive markers have been proposed to evaluate fibrosis in patients with NAFLD. **Objectives:** To analyze the efficacy of non-invasive fibrosis scores APRI and FIB-4 in evaluating patients with NAFLD and verify their benefit in clinical practice. **Methods:** It was carried out a cross-sectional study, including patients with NAFLD undergoing liver biopsy. The stage of fibrosis equal or greater than two were defined as significant taking the biopsy as gold standard. ROC curves were used to evaluate the diagnostic performance of the scores in predicting the presence or absence of significant fibrosis. **Results:** The study sample was composed of 33 adult patients with mean age of 46.4 ± 11.05 years. It was considered as cut-off points for non-significant fibrosis values equal to or less than 0.33 and 1.3 for APRI and FIB-4, respectively. The AUROCs were 0.68 for the APRI and 0.63 for the FIB-4. The presence of cirrhosis was considered at the cutoff points 1 and 2.67 for APRI and FIB-4, respectively. The VPP and NPV for significant fibrosis exclusion were for the APRI 90% and 46.15% and for the FIB-4 85.18% and 66.66%, respectively. If we restrict the indication of liver biopsy to individuals with intermediate values of each score, this procedure could have been correctly avoided for a considerable number of patients reaching 54.5% with APRI and 66.7% with FIB-4. **Conclusion:** Although the APRI and FIB-4 models presented sub-optimal sensitivity and specificity to differentiate significant fibrosis, the biopsy could have been avoided for most of the patients with the application of the non-invasive scores APRI and FIB-4, which corroborates their use in clinical practice.

Keywords: Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Liver Cirrhosis; Fatty liver.

Contato para correspondência:
Rita de Cássia Martins Alves da Silva

E-mail:
ritasilva50@gmail.com

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Não há

Recebido: 17/10/2019
Aprovado: 30/11/2020



INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma condição clínico-patológica que abrange a esteatose, esteato-hepatite e formas mais graves da doença hepática como cirrose e carcinoma hepatocelular¹, apontada atualmente como a principal causa de doença do fígado e de transplante de fígado em 2020, pois já atinge 30% da população ocidental. O quadro patológico

é indistinguível ao da lesão induzida por álcool, mas ocorre em indivíduos sem ingestão etílica significante²⁻¹⁷, e apresenta como principais fatores de risco a obesidade, diabetes Mellitus tipo 2 e dislipidemia, estando associados ao excessivo aporte de calorias e atividade física reduzida. Como características bioquímicas apresenta aumento das enzimas do fígado e as alterações inerentes à síndrome metabólica⁴⁻⁹.

A DHGNA é definida como uma condição em que o conteúdo de gordura hepática, determinada histologicamente, exceda 5% e, outras causas de esteatose hepática, tais como excesso de consumo alcoólico (maior ou igual a 10-20g/dia ou mais de 14 doses-padrão para mulheres e 20-40g/dia ou mais de 21 doses para homens) sejam excluídas¹⁰⁻¹¹. Além disso, a DHGNA abrange desde simples esteatose até esteato-hepatite não alcoólica (NASH) em diversos graus de fibrose até cirrose. O diagnóstico de NASH necessita de biópsia hepática e, inclui além de esteatose hepática, injúria hepatocelular, inflamação lobular, e fibrose. O padrão-ouro para diagnóstico de NASH é a biópsia hepática, a qual diferencia esteatose hepática de NASH¹⁰⁻¹¹. Este exame, no contexto do acompanhamento clínico de pacientes com diagnóstico ultrassonográfico de esteatose, confirma o diagnóstico de DHGNA, informa sobre o seu prognóstico e direciona o seu tratamento. Como desvantagens da biópsia, temos os seguintes aspectos: o custo do procedimento, a possibilidade de erro amostral, a morbidade e a não aceitação por parte dos pacientes devido à sua natureza invasiva.

Na nossa prática clínica a biópsia é indicada quando o paciente apresenta fatores de risco para fibrose, já bem estabelecidos como: idade superior a 50 anos, diabetes, resistência à insulina, síndrome metabólica ou seus componentes, estigmas de doença hepática crônica ou hipertensão portal, plaquetopenia, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) aumentadas e a presença de adiposidade dorso-cervical. Parâmetros não-invasivos como a elastografia hepática, *cytokeratin 18* (CK-18), e os scores não invasivos como o escore de fibrose em esteato-hepatite não-alcoólica (NAFLD), escore de relação AST/plaquetas (APRI), escore baseado no índice de massa corpórea, índice de aminotransferases AST/ALT, e presença ou não de diabetes mellitus tipo-2 (BARD) e o escore de fibrose-4 (FIB-4), têm sido amplamente estudados para avaliar a fibrose em doenças hepáticas crônicas como as hepatites virais B e C, e também para indicar a presença de NASH e/ou fibrose nos pacientes portadores de DHGNA. Os parâmetros não-invasivos acima citados têm as seguintes características: elastografia hepática feita por ultrassonografia convencional, por *shear-wave* ou ressonância magnética nuclear que avaliam a rigidez do órgão examinado, medindo a fibrose em pacientes com DHGNA; CK-18 sérico que tem se mostrado um poderoso marcador biológico tecidual para detectar apoptose em DHGNA, ainda restrito a protocolos de estudo¹²; escore NAFLD¹² que é calculado tendo por base a idade, índice de massa corporal, hiperglicemia ou diabetes, plaquetas, albumina, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT); escore BARD¹³, que utiliza o índice de massa corporal, diabetes, AST e ALT; escore FIB-4, baseado na idade AST, ALT e plaquetas¹⁷; e escore APRI calculado através de valores de exames bioquímicos rotineiros, plaquetas e AST¹⁴⁻¹⁵. Todos os escores acima são de baixo custo por utilizarem dados da avaliação de rotina e têm a vantagem de fornecer os resultados rapidamente.

Este estudo tem como objetivo, analisar e comparar a performance dos escores não-invasivos de fibrose, APRI e FIB-4 na avaliação de pacientes em investigação para DHGNA que apresentarem esteatose por exames de imagem, ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada e espera-se assim, verificar o benefício da sua incorporação na nossa rotina de acompanhamento.

MÉTODOS

Estudo de delineamento transversal retrospectivo em pacientes atendidos no ambulatório de DHGNA- FUNFARME/FAMERP em São José do Rio Preto - SP, Brasil, acompanhados em protocolo pré-

estabelecido para o manejo de pacientes com a doença hepática gordurosa. Os critérios de inclusão foram: o paciente ter sido submetido a biópsia hepática no período de 2014 a 2015 e ter diagnóstico de DHGNA. Os dados laboratoriais para os marcadores não-invasivos foram colhidos dentro do período de três meses que antecedeu ou sucedeu a biópsia. Foram excluídos pacientes com as seguintes condições: transplante de fígado; hepatites B ou C; hemocromatose; doença de Wilson; histórico de uso de tamoxifeno; carcinoma hepatocelular; material de biópsia insuficiente para estadiamento de fibrose; e dados incompletos nos exames laboratoriais. Os dados demográficos e laboratoriais foram colhidos tanto no prontuário físico, quanto no eletrônico de acordo com a disponibilidade. Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMERP (parecer nº 754.509).

As variáveis estudadas para os marcadores não invasivos foram: AST, ALT, contagem de plaquetas e idade. Os modelos de marcadores não invasivos avaliados foram: APRI = (AST [x Limite Superior da Normalidade] / Plaquetas [109 /L] x 100); e FIB-4 = (Idade [anos] x AST [U/L] / (Plaquetas [109 /L] x \sqrt{ALT} [U/L])). Sobre os valores limites dos testes não-invasivos, os valores encontrados na literatura para o APRI¹⁷, indicam como ausência de fibrose significativa (fibrose significativa estadiário superior a dois) APRI menor ou igual a 0,5 e presença de cirrose APRI maior ou igual a 1,00 e para o FIB-4¹⁷, ausência de fibrose significativa o valor de corte menor que 1,3 e como fibrose avançada maior do que 2,67. Entre os valores de corte inferior e superior de cada teste considera-se zona cinza, onde os resultados não são capazes de apontar a ausência ou o grau da fibrose.

Foram considerados pacientes com diabetes tipo II (DM II) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) aqueles cujos diagnósticos eram prévios ao estudo. Obesidade foi considerada quando IMC > 30 kg/m² e/ou cintura abdominal >101 cm em homens ou >87 cm em mulheres. O diagnóstico de síndrome metabólica foi dado na presença de 3 ou mais dos seguintes critérios: glicemia > 100 mg/dL em jejum; HDL < 50 mg/dL em mulheres e <40 mg/dL em homens; triglicérides > 150 mg/dL; obesidade quando IMC > 30 kg/m² e/ou cintura abdominal > 101 cm em homens ou > 87 cm em mulheres; hipertensão > 130/85mmHg¹⁸.

Os dados referentes aos cálculos dos escores não invasivos de fibrose foram colhidos nas datas mais próximas da biópsia, dentro dos três meses que se antecederam ou sucederam esse procedimento. A acurácia diagnóstica dos testes não invasivos foi analisada por meio de curvas *receiver operating characteristics* (curva-ROC) e do cálculo da sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo. Os testes estatísticos foram realizados utilizando o software GraphPad Prism 6.

RESULTADOS

Após seleção dos prontuários de pacientes em acompanhamento por DHGNA, foram incluídos no estudo 33 indivíduos (26 mulheres e 7 homens) que apresentavam média de idade de 46,4 ± 11,05 anos variando entre 25 e 62 anos. Todos apresentavam esteatose ao exame de Ultrassonografia abdominal (US) e tinham avaliação de testes de função hepática, exames bioquímicos, hematológicos e biópsia no período do estudo com diagnóstico histológico confirmatório de NASH. As características clínicas desses pacientes, relacionadas aos fatores de risco para fibrose avançada, são apresentadas na Tabela 1. A mediana do índice de massa corpórea (IMC) foi 33,2 kg/m² (min 25,3 –max 50,9). A mediana dos níveis de ALT foi 39 UI/L (min 13 UI/L-max 168 UI/L); AST 27 UI/L (min 9 UI/L- max 295 UI/L), índice AST/ALT 0,8 contagem de plaquetas 248.000/mm³ (min 129.000/ mm³ –max 387.000 mm³).

Tabela 1. Características clínicas relacionadas à síndrome metabólica e aos fatores de risco para fibrose dos 33 pacientes avaliados

Variáveis	n (%)
Diabetes Mellitus tipo 2	22 (66,6%)
Hipertensão arterial sistêmica	23 (69,6%)
Hipertrigliceridemia	18 (54,5%)
HDL baixo	20 (60,6%)
Obesidade	17 (51,5%)
Síndrome Metabólica	17 (51,5%)

Para verificar a eficácia dos escores não invasivos em diagnosticarem a fibrose hepática, foi tomado como padrão ouro o diagnóstico histopatológico de NASH, que também informa sobre os diferentes graus de fibrose. Os resultados da fibrose (F) diagnosticada ao exame histopatológico foram: F0 = 0; F1= 11 (33,3%); F2= 14 (42,4%); F3 = 8 (24,2%) e F4 = 0, sendo que F0 corresponde a ausência de fibrose, F1 e F2 = fibrose leve, F > 2 = fibrose significante; e F3 e F4 correspondem a fibrose grave/cirrose. A biópsia definiu presença de fibrose significante (F > 2) em 8 pacientes e ausência de fibrose significante (F ≤ 2) em 25 pacientes. Esses dados de fibrose e os resultados dos testes não invasivos correspondentes aos sensibilidade e especificidade de cada um deles.

Os dados sobre sensibilidade e especificidade encontradas estão representados nas **Figura 1**. As áreas sob a curva ROC para o diagnóstico de fibrose significativa foram: APRI = 0,68 com o intervalo de confiança (IC) 95% entre 0,4115 e 0,9385 e IC 95% e FiB-4 = 0,63, IC 95% entre 0,3744 e 0,8856.

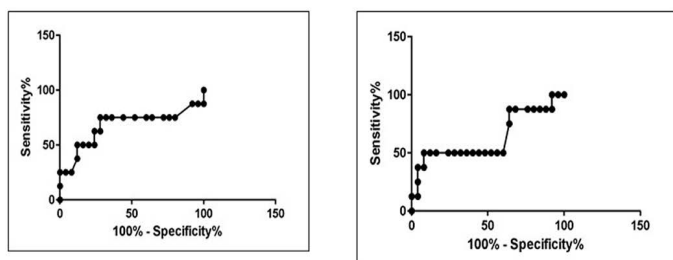


Figura 1. Área sob a curva ROC do modelo APRI (esquerda) e FiB-4 (direita) para exclusão de fibrose significativa Sensitivity – Sensibilidade e Specificity = especificidade.

Para o APRI, o valor da curva que melhor discriminou a ausência de fibrose significativa na nossa amostra foi de ≤ 0,33 enquanto pacientes com fibrose moderada /grave foram identificados no ponto ≥ 1,00, sendo esses, portanto, os valores de corte identificados na nossa amostra. A sensibilidade foi de 72%, a especificidade de 75% e o valor p = 0,067 para exclusão de fibrose significativa. Enquanto, para indicar a fibrose grave (F > 2), no ponto ≥ 1,00 a sensibilidade foi de 12,5% e a especificidade de 100%, IC 95% foi de 0,0606 a 1,6193 e o valor p > 0,05

Para o escore FiB-4, o valor da curva que melhor discriminou os pacientes sem fibrose significativa foi < 1,3 e para aqueles com fibrose moderada/cirrose, o valor foi maior do que 2,67. O intervalo de confiança de 95% para o FiB-4 está entre 0,3744 e 0,8856, a sensibilidade foi de 92%, a especificidade de 50% e o valor p = 0,274 para exclusão de fibrose significativa. Enquanto, para indicar a fibrose grave (F > 2) no ponto > 2,67 a sensibilidade foi de 12,5 % e a especificidade de 100% para o escore FiB-4, IC 95% foi de 0,7507 a 2,2107 e o valor p > 0,05.

A **Tabela 2** apresenta a relação entre os resultados das biópsias com as estimativas calculadas com a aplicação dos escores APRI e FiB-4 para fibrose nos 33 pacientes incluídos no estudo. Entre os valores de corte inferior e superior de cada teste considerou-se zona cinza, onde os resultados não são capazes de apontar a ausência ou o grau da fibrose.

Tabela 2. Relação entre os resultados das biópsias com as estimativas calculadas com a aplicação dos escores APRI e FiB-4 para fibrose em 33 pacientes com diagnóstico de DHGNA. São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2015.

Escore	Biópsia (F ≤ 2)	Biópsia (F > 2)
APRI ≤ 0,33	18	2
APRI ≥ 1	0	1
APRI 0,34-0,99	7	5
FiB-4 < 1,3	22	4
FiB-4 > 2,67	0	1
FiB-4 (1,3-2,67)	3	3

F ≤ 2 indica presença de fibrose leve ou moderada; F > 2 indica fibrose grave/cirrose.

Os valores preditivos positivos (VPP) e valores preditivos negativos (VPN) para exclusão de fibrose significativa foram respectivamente, para o APRI 90% (VPP) e 46,15% (VPN) e para o FiB-4 85,18% (VPP) e 66,66% (VPN).

O APRI foi capaz de identificar corretamente 19 (57,6%) dos indivíduos tendo afastado fibrose grave para 18 (54,5%) deles e afirmado fibrose grave para um indivíduo (3%). O FiB-4 identificou corretamente 23 (69,7%) indivíduos tendo afastado fibrose significativa para 22 (66,7%) deles e afirmado fibrose significativa para um deles (3%). O escore APRI diagnosticou erroneamente dois indivíduos (6,1%) e 12 (36,3%) foram classificados na zona cinza. O escore FiB-4, por sua vez, diagnosticou erroneamente quatro indivíduos (12,1%) e seis (18,2%) foram classificados na zona cinza (**Tabela 2**).

DISCUSSÃO

Estudos vêm apontando novas alternativas na abordagem diagnóstica do paciente com DHGNA, sugerindo a adoção de novos marcadores e escores de fibrose hepática que auxiliariam a conduta clínica, como por exemplo, na indicação do período mais adequado para o uso de exames diagnósticos invasivos, tentando minimizar o uso da biópsia^{16,19}. Consoante a isto, o uso destes novos métodos para diagnóstico ou rastreamento de fibrose hepática podem permitir também o melhor entendimento e quantificação da progressão da doença, possibilitando o acompanhamento mais preciso do paciente com DHGNA. Desta forma a avaliação destes parâmetros, no acompanhamento de pacientes em contexto de vida-real, como proposto neste estudo, comparando os seus resultados com a biópsia hepática que é considerado padrão-ouro para o diagnóstico de NASH, tem o potencial de acrescentar instrumentos importantes e de baixo custo à prática clínica. De acordo com os nossos dados, na **Tabela 2** a maioria dos pacientes foi diagnosticada corretamente pelo APRI sendo que para mais da metade diagnosticou-se fibrose leve com VPP de 90%, afastando, assim, a probabilidade de doença grave com fibrose avançada com alta de chance de acerto. Por outro lado, para apenas 1 paciente o APRI informou presença de fibrose moderada/grave indicando assim a possibilidade de doença avançada com chance de acerto perto de 50%. Para menos da metade dos pacientes o APRI foi divergente da biópsia fazendo o diagnóstico errôneo ou com valor em área cinza. Sobre a performance do FiB-4, conforme observado na **Tabela 2**, podemos afirmar que apresenta padrão semelhante ao APRI quanto à chance de acerto no diagnóstico de fibrose leve, e com esta informação afasta a possibilidade de doença hepática grave. A biópsia não seria recomendada neste grupo de pacientes, uma vez que a chance de mudar o diagnóstico já definido pelos testes não-invasivos seria mínima.

Entre os valores de corte inferior e superior de cada teste considerou-se zona cinza, para a qual seriam necessários outros testes para melhor definição do grau de fibrose dos pacientes.

Dos 33 pacientes do estudo, 75,7% não apresentaram a condição de fibrose significativa e a biópsia poderia ter sido evitada, uma vez que os testes não-invasivos indicaram ausência de fibrose significativa de acordo com os valores abaixo do corte superior dos testes, com acurácia de 69,7% mediante o cálculo do escore FIB-4, e de 57,6% utilizando o APRI. Restringindo-se a indicação de biópsia hepática aos indivíduos com valores intermediários de cada modelo, esta poderia ser corretamente evitada em 54,5% do total de pacientes com o APRI e em 66,7% com o FIB-4.

Por outro lado, como a chance de acerto ao afirmar ausência de fibrose leve é em torno de 50%, a biópsia seria importante para definir o grau da fibrose nestes pacientes, assim como para os que tiveram o diagnóstico errado em ambos os testes não-invasivos. Em resumo, na prática, usando os testes não invasivos para determinar quando a biópsia teria a chance de encontrar fibrose maior que o grau F2, esta estaria indicada apenas nos casos em que os escores mostram ausência de fibrose leve (valores maiores do que corte superior do teste) ou quando não acertam o diagnóstico (valores intermediários ou zona cinza).

Além disso, ainda há de se considerar que a biópsia hepática é um procedimento não isento de riscos e possui importantes limitações como o custo do procedimento, a possibilidade de erro amostral, a morbidade e a não aceitação por parte dos pacientes devido à sua natureza invasiva. O treinamento da equipe com a associação entre os testes não invasivos e o grau de fibrose visa consolidar o grau de confiança destes testes conforme indicados estatisticamente e aplicados na prática clínica.

O APRI foi proposto e validado inicialmente para pacientes com hepatite C crônica e é um modelo de marcador não invasivo simples que utiliza parâmetros laboratoriais rotineiros, de baixo custo, com a intenção de detectar fibrose significativa ou cirrose²¹. Apesar de o APRI ter sido originalmente desenvolvido para avaliação da fibrose na doença viral, a sua utilidade em DHGNA vem sendo estudada. Em 2016, esse escore foi validado para a avaliação de fibrose na DHGNA³. Usando este escore, Cales et al. demonstrou uma AUROC de 0,866 para fibrose moderada, 0,861 para a fibrose avançada e 0,842 para a cirrose em um estudo de 235 pacientes com DHGNA³. No entanto, valores significativamente mais baixos foram obtidos em outros estudos, onde foram demonstradas AUROCs de 0,564 para fibrose moderada, 0,568 para a fibrose avançada²⁰, e 0,786 para a previsão de cirrose²¹. Em seu estudo de 145 pacientes com DHGNA, McPherson et al. relatou uma AUROC de 0,67 para o diagnóstico da fibrose avançada²².

O FIB-4 também é um modelo de marcador não invasivo simples desenvolvido a partir de parâmetros amplamente utilizados na avaliação de doenças hepáticas, como AST, ALT, contagem de plaquetas, além da idade do paciente. Foi proposto inicialmente por pesquisadores do estudo *AIDS Pegasys Ribavirin International Coinfection Trial* (APRICOT) para avaliar a presença de fibrose hepática em portadores de coinfeção HIV/HCV³, sendo posteriormente validado em pacientes mono infectados pelo HCV²³ e para DHGNA em 2016, sendo superior ao APRI em prever fibrose avançada nesses pacientes²⁴.

Na DHGNA, o FIB-4 tem demonstrado resultados semelhantes para a razão AST / ALT, onde, utilizando um valor de corte de 1,3 e foram demonstradas AUROC de 0,86, sensibilidade de 85 %, especificidade de 65 % e de 95 % VPN para o diagnóstico de fibrose avançada²². Em uma comparação de vários marcadores não-invasivos de fibrose baseada nos EUA, em 541 pacientes com DHGNA, o FIB-4 teve a maior AUROC de 0,802, com VPP e VPN de 80% e 90 %, respectivamente, para o diagnóstico de fibrose avançada¹⁷.

Também foram avaliados outros pontos de corte para o cálculo dos escores APRI e FIB-4, tomando-se como referência estudos relacionados a pacientes com hepatite C crônica. Assim, para o APRI

foi interpretado como ausência de fibrose significativa APRI menor ou igual a 0,7²⁶. Para esse valor, encontrou-se sensibilidade de 25% e especificidade de 96%. Para o valor menor ou igual a 0,5, estudado por Cales et al em pacientes com DHGNA, para ausência de fibrose significativa encontrou-se sensibilidade de 50% e especificidade de 88%. Para o FIB-4, foi interpretado como ausência de fibrose significativa o valor de corte menor que 1,45, o qual é adotado em pacientes com hepatite C³. Para esse valor, encontrou-se sensibilidade de 37,5% e especificidade de 92%. Considerando esses dados, percebe-se uma performance inferior dos escores quando adotados os pontos de corte relacionados a pacientes com hepatite C crônica.

Quanto aos modelos de escores em estudo apresentarem especificidade e sensibilidade sub-ótimas para estágio de fibrose significativa, devem-se destacar as limitações como o pequeno número da amostra e poucos indivíduos com fibrose significativa (24,2%) e o fato de o estudo ser de caráter retrospectivo, com dados coletados dos prontuários. Por outro lado, analisando-se os VPP e VPN para avaliação da fibrose, observa-se para o APRI um valor clinicamente aceitável (90%) para a confirmação da fibrose leve, afastando fibrose significativa. Quanto ao FIB-4, o valor é numericamente menor (85,18%) porém semelhante clinicamente. Assim sendo, os modelos apresentam uma confiabilidade maior na detecção de fibrose não significativa do que em relação a fibrose avançada. Considerando-se esse aspecto, os modelos não invasivos APRI e FIB-4 podem ser úteis para indicar a necessidade da biópsia hepática, quando afastarem fibrose avançada ou tiverem valores na zona cinza²⁷, pois com a aplicação dos escores poderia ter sido evitada em 72% dos pacientes sem a condição de fibrose significativa com o APRI, em 92% com o FIB-4. Nesse sentido, escores foram validados em estudos internacionais com número maior de pacientes, já sendo implementados nas últimas diretrizes para DHGNA^{3,24}.

CONCLUSÃO

Embora os modelos APRI e FIB-4 tenham apresentado sensibilidade e especificidade aparentemente sub-ótimas para diferenciar fibrose significativa, estes testes mostram alta utilidade, uma vez que para a maioria dos pacientes do estudo a biópsia poderia ter sido evitada com a aplicação dos escores, o que corrobora sua utilização na prática clínica, estando de acordo com as últimas diretrizes internacionais de DHGNA.

REFERÊNCIAS

- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol.* 2015;149(2):389-97. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043>
- Khan RS, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease and liver transplantation. *Metabolism.* 2016;65(8):1208-23. doi: 10.1016/j.metabol.2016.02.013
- Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci.* 2016;61(5):1356-64. doi: 10.1007/s10620-016-4079-4
- Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stagebased approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(4):196- 205. doi: 10.1038/nrgastro.2016.3
- Hannah Jr WN, Harrison SA. Noninvasive imaging methods to determine severity of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol.* 2016;64(6):2234-43. doi: 10.1002/hep.28699
- Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis. *Biomed Res. Int.* 2015;2015:460190. doi: 10.1155/2015/460190
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatol.* 2015;61(5):1547-54. doi: 10.1002/hep.27368
- Chang Y, Jung HS, Cho J, Zhang Y, Yun KE, Lazo M, et al. Metabolically healthy obesity and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(8):1133-40. doi: 10.1038/ajg.2016.178
- Fattahi MR, Niknam R, Safarpour A, Sepehrmanesh M, Lotfi M. The prevalence of metabolic syndrome in non-alcoholic fatty liver disease; a population-based study. *Middle East J Dig Dis.* 2016;8(2):131-7. doi: 10.15171/mejdd.2016.18

10. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(36):12956-80. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12956
11. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease review: diagnosis, treatment, and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(12):2062-70. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.029
12. Bonder A, Tapper EB, Afdhal NH. Contemporary assessment of hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis.* 2015;19(1):123-34. doi: 10.1016/j.cld.2014.09.007
13. Sun W, Cui H, Li N, Wei Y, Lai S, Yang Y, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis study. *Hepatol Res.* 2016;46(9):862-70. doi: 10.1111/hepr.12647
14. Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O, et al. APRI, the FIB-4 score, and Forns index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(9):1076-81. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835fd699
15. Peleg N, Issachar A, Sneh-Arbib O, Shlomai A. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2017;49(10):1133-8. doi: 10.1016/j.dld.2017.05.002
16. Calès P, Lainé F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol.* 2009;50(1):165-73. doi: 10.1016/j.jhep.2008.07.035
17. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1104-12. doi: 10.1016/j.cgh.2009.05.033
18. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421. <https://doi.org/10.1161/circ.106.25.3143>
19. Tapper EB, Krajewski K, Lai M, Challies T, Kane R, Afdhal N, et al. Simple non-invasive biomarkers of advanced fibrosis in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;2(4):276-80. doi: 10.1093/gastro/gou034
20. Loeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Avila F, Vargas-Vorácková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol.* 2008;7(4):350-7. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31836-8](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31836-8)
21. Fujii H, Enomoto M, Fukushima W, Ohfuji S, Mori M, Kobayashi S, et al. Noninvasive laboratory tests proposed for predicting cirrhosis in patients with chronic hepatitis C are also useful in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol.* 2009;44(6):608-14. doi: 10.1007/s00535-009-0046-6
22. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;59(9):1265-9. doi: 10.1136/gut.2010.216077
23. Mussini C, Lorenzini P, Puoti M, Lichtner M, Lapadula G, Di Giambenedetto S, et al. Prognostic Value of the Fibrosis-4 Index in Human Immunodeficiency Virus Type-1 Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy with or without Hepatitis C Virus. *PLoS One.* 2015;10(12):e0140877. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140877>
24. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatol.* 2018; 67(1):328 -57. doi: 10.1002/hep.29367
25. Liao R, Fu YP, Wang T, Deng ZG, Li DW, Fan J, et al. Metavir and FIB-4 scores are associated with patient prognosis after curative hepatectomy in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study at two centers in China. *Oncotarget.* 2017;8(1):1774-87. doi: 10.18632/oncotarget.12152
26. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatol.* 2011;53(3):726-36. doi: 10.1002/hep.24105
27. Nalbantoglu ILK, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:9026-37. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9026