



OBESIDADE E ESTEATOSE GRAVE: A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA E ESCORES

OBESITY AND SEVERE STEATOSIS: THE IMPORTANCE OF BIOCHEMICAL EXAMS AND SCORES

Miller Barreto de Brito e SILVA¹®, Francisco TUSTUMI¹®, Anna Carolina Batista DANTAS¹®, Barbara Cristina Jardim MIRANDA¹®, Denis PAJECKI¹®, Roberto DE-CLEVA¹®, Marco Aurelio SANTO¹®, Sergio Carlos NAHAS¹®

RESUMO – RACIONAL: A doença hepática gordurosa não-alcoólica já é considerada um problema de saúde pública, principalmente em pacientes com obesidade severa. **OBJETIVOS:** O objetivo do presente estudo foi investigar os diferentes escores de bioquímicos disponíveis e determinar qual deles poderia servir melhor como uma ferramenta de avaliação da NAFLD em uma população de obesos. **MÉTODOS:** Este é um estudo transversal de pacientes obesos. Todos os pacientes foram avaliados com parâmetros laboratoriais séricos 1 semana antes da biópsia e todos os pacientes foram submetidos a biópsia hepática intra-operatória, durante a cirurgia bariátrica. **RESULTADOS:** Cento e quarenta e três pacientes obesos foram incluídos. Apenas APRI (0,65; IC 95%: 0,55 a 0,8) e HOMA-IR (0,7; IC 95%: 0,58 a 0,82) mostraram capacidade significativa de predição de esteatose grave. HSI, NALFDS, ALS / AST e FIB-4 não foram capazes de prever corretamente esteatose grave na biópsia hepática. APRI mostrou alta especificidade (82%) e baixa sensibilidade (54%). Em contraste, o HOMA-IR apresentou alta sensibilidade (84%) e baixa especificidade (48%). **CONCLUSÃO:** O NALFDS, FIB-4, AST / ALT e HSI não têm utilidade para avaliação de esteatose grave em pacientes com obesidade severa. Diabetes e avaliação bioquímica relacionada à resistência à insulina, como o HOMA-IR, podem ser empregados como boas ferramentas de rastreamento para esteatose grave em tais pacientes. O escore APRI é a ferramenta diagnóstica bioquímica mais específica para esteatose em pacientes com obesidade severa e pode ser empregado, por equipes médicas, para auxiliar na indicação de cirurgia bariátrica ou metabólica.

DESCRITORES: Fígado Gorduroso. Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. Obesidade. Cirurgia Bariátrica

ABSTRACT – INTRODUCTION: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered a public health problem, mainly in severely obese patients. **OBJECTIVE:** The aim of the present study was to investigate different biochemical-based scores available and determine which one could best serve as an NAFLD predicting tool in a severely obese population. **METHODS:** This was a cross-sectional study involving severely obese patients. All patients were evaluated with serum laboratory parameters for 1 week before biopsy, and all patients were treated with intraoperative liver biopsy, during bariatric surgery. **RESULTS:** A total of 143 severely obese patients were included. The median body mass index (BMI) was 48 kg/m² (35–65). Diabetes mellitus was present in 36%, and steatosis was present in 93% (severe steatosis in 20%). Only aspartate transaminase (AST) to platelet ratio index (APRI=0.65 (95% CI: 0.55–0.8) and homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR=0.7 (95% CI: 0.58–0.82) showed significant capacity for the prediction of severe steatosis. Hepatic steatosis index (HSI), NAFLD fibrosis score (NAFLDS), alanine aminotransferase (ALT)/AST, and fibrosis-4 (FIB-4) were not able to correctly predict severe steatosis on liver biopsy. APRI showed high specificity of 82% and low sensitivity of 54%. In contrast, HOMA-IR showed high sensitivity of 84% and low specificity of 48%. **CONCLUSIONS:** NAFLDS, FIB-4, AST/ALT, and HSI have no utility for the evaluation of severe steatosis in severely obese patients. Diabetes and insulin-resistance-related biochemical assessments, such as HOMA-IR, can be used as good screening tools for severe steatosis in these patients. APRI score is the most specific biochemical diagnostic tool for steatosis in severely obese patients and can help clinicians to decide the need for bariatric or metabolic surgery.

HEADINGS: Fatty Liver. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Obesity. Bariatric Surgery

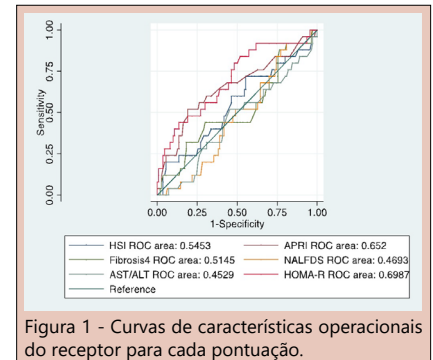


Figura 1 - Curvas de características operacionais do receptor para cada pontuação.

Mensagem central

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma condição clínica definida pelo excesso de depósitos lipídicos nos hepatócitos, sem ingestão significativa de etanol, na ausência de outras etiologias de doenças hepáticas. Este estudo investigou diferentes escores bioquímicos para detectar esteatose grave com obesidade severa.

Perspectivas

Diabetes e escores bioquímicos relacionados à resistência à insulina, como o HOMA-IR, podem ser usados como boas ferramentas de rastreamento para esteatose grave. O escore APRI é a ferramenta diagnóstica bioquímica mais específica para esteatose grave em pacientes com obesidade severa e pode auxiliar equipes médicas à indicação de cirurgia bariátrica ou metabólica.

INTRODUÇÃO

Obesidade e o sobrepeso estão aumentando sua incidência em todo o mundo, e várias comorbidades relacionadas à obesidade também estão acompanhando seu crescimento¹⁹. O paciente obeso apresenta maior risco para distúrbios metabólicos, incluindo diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidemia e doença hepática crônica⁸.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma condição clínica definida pelo excesso de depósitos lipídicos nos hepatócitos, sem ingestão significativa de etanol, na ausência de outras etiologias de doenças hepáticas¹⁴. Atualmente, a DHGNA ocorre em uma faixa de 30% a 100% dos adultos obesos¹⁸. Nos últimos anos, a DHGNA se tornou a causa mais comum de doença hepática no mundo ocidental e já é considerada um problema de saúde pública⁸. A DHGNA pode progredir para esteatohepatite (NASH), fibrose, cirrose e, potencialmente, para insuficiência hepática em estágio terminal ou carcinoma hepatocelular²². Nos EUA, a NASH é a causa mais crescente para o transplante de fígado²¹.

Embora os principais fatores de risco para NAFLD estejam bem estabelecidos (por exemplo, idade > 50 anos, obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus e síndrome metabólica), os mecanismos patológicos pelos quais cada um desses fatores de risco causa a progressão da NAFLD para NASH e cirrose não são claros⁵. Pacientes com DHGNA geralmente são assintomáticos até que a doença progrida para cirrose hepática, o que torna o diagnóstico precoce desafiador¹.

A biópsia hepática continua sendo o procedimento diagnóstico padrão-ouro para detectar anormalidades hepáticas compatíveis com NAFLD e NASH¹. As principais características histopatológicas da NASH são uma combinação de esteatose, balonamento de hepatócitos e inflamação lobular. No entanto, a realização de biópsia hepática em pacientes obesos apresenta várias desvantagens: é um procedimento invasivo, com riscos de sangramento e fístula biliar, e há a possibilidade de erro de amostragem¹. Esse fato tem motivado o desenvolvimento de métodos alternativos não invasivos, que têm sido amplamente investigados nos últimos tempos. A aplicação de testes não invasivos para prever esteatose grave em pacientes com obesidade severa pode ajudar os médicos no manejo desses pacientes, inclusive ajudando-os a indicar cirurgia bariátrica ou metabólica.

Existem vários escores clínicos baseados principalmente em marcadores bioquímicos que podem ser usados para avaliar o status do fígado em pacientes com obesidade severa⁷. O índice de esteatose hepática (HSI) é uma ferramenta de triagem para o diagnóstico de esteatose¹⁵. Existem outros escores bioquímicos do fígado, como Fibrose-4 (FIB-4)²⁵, escore de fibrose NAFLD², razão AST / ALT¹⁶ e Índice de relação AST para plaquetas (APRI)²⁷. Esses escores são usados para estimar a fibrose hepática, que ocorre na maioria dos tipos de doenças hepáticas crônicas. O índice de resistência à insulina (HOMA-IR)²⁴ é outro escore bioquímico, utilizado para rastrear a resistência à insulina, que geralmente está associada à esteatose²⁸. O resumo dessas fórmulas é descrito na Tabela 1.

No entanto, até o momento, não há consenso sobre qual a melhor forma de avaliar um paciente com obesidade severa antes de se considerar a cirurgia bariátrica ou metabólica. Estudos anteriores mostraram que o APRI escore está associado à fibrose avançada em pacientes obesos⁹. No entanto, uma avaliação bioquímica adequada para esteatose grave, que poderia ajudar os médicos a controlar adequadamente os pacientes com obesidade severa, é pouco debatida.

O objetivo do presente estudo é investigar os diferentes escores bioquímicos disponíveis e determinar qual deles poderia melhor ser utilizado como uma ferramenta de detecção de esteatose grave em uma população de pacientes com obesidade severa.

Tabela 1 - Resumo das fórmulas usadas em escores bioquímicos para avaliação da função hepática.

NAFLD	$NAFLD = -1.675 + (0.037 * Idade [anos]) + (0.094 * IMC [kg/m^2]) + (1.13 * IFG/diabetes [Sim = 1, no = 0]) + (0.99 * AST/ALT) - (0.013 * Plaquetas [x 10^9/L]) - (0.66 * albumina [g/dl])$
HOMA-IR	$(Homa-IR): Glicemia (mmol) \times Insulina (ui/ml) \div 22,5$
FIB-4	$FIB-4 = (Idade * x AST) / (Plaquetas \times \sqrt{ALT})$
HSI	$HSI = 8 \times ALT/AST + IMC(+ 2 \text{ se diabetes, } + 2 \text{ se feminino})$
APRI	$APRI = (AST \text{ in IU/L}) / (AST \text{ Limite superior da normalidade IU/L}) / (Plaquetas \text{ em } 10^9/L)$
AST/ALT	$AST / ALT = \text{razão}$

MÉTODOS

Participantes

Este é um estudo transversal, avaliando o desempenho diagnóstico de diferentes escores de doença hepática gordurosa não alcoólica com base em análises bioquímicas para predição de esteatose grave. Apenas pacientes com obesidade severa foram incluídos, com indicação de cirurgia bariátrica. Foram selecionados pacientes de um único instituto, no período de 2012 a 2019, com índice de massa corporal (IMC) = 40 kg / m² ou = 35 kg / m² com comorbidades relacionadas à obesidade. Apenas adultos foram incluídos (> 18 anos). Os critérios de exclusão foram consumo abusivo de álcool (consumo autorrelatado de álcool acima de 40 g por dia para homens e 20 g por dia para mulheres); hepatopatia viral ou outras causas conhecidas de doença hepática crônica; gravidez; e história prévia de transplante de fígado.

Análise bioquímica

Todos os pacientes foram avaliados com parâmetros laboratoriais séricos 1 semana antes da biópsia. Estes incluem testes de função hepática, sorologia para vírus da hepatite C e B, gonadotrofina coriônica humana beta sérica, alanina transaminase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), albumina, colesterol, triglicerídeo, hemoglobina glicada A1c, glicose plasmática em jejum, insulina, C- peptídeo e hemograma completo.

Escore bioquímicos

Com base na análise bioquímica, foram estimados os seguintes escores: AST para Índice de Razão de Plaquetas (APRI); Pontuação de fibrose da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLDS); Fibrose-4 (FIB-4); Razão AST para ALT (AST / ALT); Índice de Esteatose Hepática (HSI); e Avaliação do Modelo Homeostático para Resistência à Insulina (HOMA-IR).

Teste padrão ouro

Todos os pacientes foram submetidos a biópsia hepática no intra-operatório, durante a cirurgia bariátrica. Quatro cirurgiões realizaram biópsia usando um Tru-cut calibre 16 (Care-151 Fusion, Vernon Hills, IL, EUA). Cada amostra de biópsia foi avaliada por patologistas experientes e classificada de acordo com a proporção de células hepáticas repletas de gordura, seguindo o sistema de pontuação NASH Clinical Research Network (NASH-CRN) como normal (<5%), esteatose leve (5-33%), esteatose moderada (33-66%) ou esteatose grave (> 66%).

Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi realizada com o STATA 16.0 (StataCorp LLC, College Station, TX). Os dados medidos foram descritos como mediana e variação. Variáveis categóricas foram descritas por meio de frequência e porcentagem. O nível de significância adotado foi de 5%. O desempenho diagnóstico

de cada pontuação para predição de esteatose grave (> 66% das células hepáticas repletas de gordura) foi avaliado pela curva característica de operação do receptor (ROC). O índice máximo de Youden foi usado para determinar o melhor ponto de corte para cada pontuação. A área sob a curva foi medida (AUC) para cada pontuação e um teste de igualdade das AUCs foi feito usando um algoritmo sugerido por DeLong¹⁷. A análise de regressão ROC foi realizada para identificar a influência das covariáveis.

RESULTADOS

Características base

Cento e quarenta e três pacientes com obesidade severa foram incluídos. A mediana de idade foi de 43 anos (19 a 68), com predomínio do sexo feminino (77%). A mediana do IMC foi de 48 kg / m² (35 a 65). Diabetes mellitus estava presente em 36% e esteatose em 93% (esteatose grave em 20%). As características da linha de base estão presentes na Tabela 2.

Desempenho de diagnóstico

Todos os escores foram avaliados pela curva ROC e AUC. Apenas APRI (0,65; IC 95%: 0,55 a 0,8) e HOMA-IR (0,7; IC 95%: 0,58 a 0,82) mostraram capacidade significativa de predição de esteatose grave. HSI, NALFDS, ALS / AST e FIB-4 não foram capazes de prever corretamente esteatose grave na biópsia hepática. Consulte a Figura 1 e a Tabela 3.

Na comparação das AUC múltiplas, a hipótese nula de igualdade das AUCs¹⁷ foi rejeitada (p <0,001). Consequentemente, a AUC do APRI e a AUC do HOMA-IR foram significativamente superiores às outras pontuações. Além disso, quando foi realizado o teste de igualdade do APRI AUC e do HOMA-IR AUC, p = 0,611, mostrando que o APRI AUC e o HOMA-IR AUC são equivalentes. Os escores APRI e HOMA-IR de acordo com cada classificação de esteatose podem ser vistos nos boxplots das Figuras 2 e 3.

O melhor ponto de corte determinado pela estatística J máxima de Youden foi 0,29 para APRI e 17,11 para HOMA-IR. Nesses pontos de corte, o APRI mostrou alta especificidade (82%) e baixa sensibilidade (54%). Em contraste, o HOMA-IR apresentou alta sensibilidade (84%) e baixa especificidade (48%). Veja a Tabela 4.

Considerando que a alta sensibilidade do HOMA-IR estava relacionada à alta probabilidade pré-teste, devido ao elevado número de pacientes diabéticos e à conhecida associação de

esteatose e diabetes ou resistência à insulina, realizamos uma análise de regressão ROC para avaliar uma possível covariável. Os resultados da regressão mostraram que enquanto o APRI não foi influenciado pela presença de diabetes mellitus (p = 0,068), o HOMA-IR foi influenciado (p <0,001). Consulte a Tabela 5. As influências do Diabetes mellitus nessas pontuações podem ser vistas nas Figuras 4 e 5.

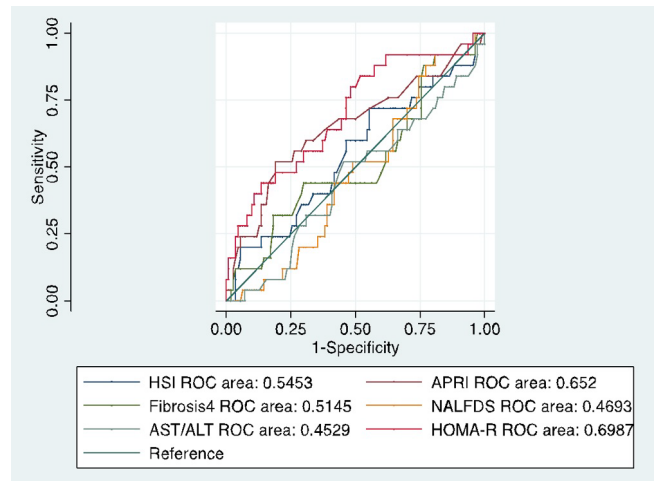


Figura 1 - Curvas de características operacionais do receptor para cada pontuação.

Tabela 3 - A área sob a curva das diferentes pontuações.

	AUC	Erro padrão	95% CI	
			Inferior	Superior
HSI	0.55	0.064	0.42	0.67
APRI	0.65	0.063	0.55	0.8
NALFDS	0.47	0.058	0.35	0.58
ALS/AST	0.45	0.061	0.32	0.56
HOMA-IR	0.7	0.061	0.58	0.82
FIB-4	0.51	0.065	0.34	0.65

Tabela 2 - Características basais dos pacientes incluídos.

N	143		
	Mediana	Min	Max
Idade (anos)	43	19	68
IMC (kg/m ²)	48	35	65
			%
Femininos			77
Diabetes			36
Dislipidemia			24
Esteatose			
0			7
1			40
2			33
3			20
NAS escore			
0 to 2			21
3 to 4			45
5 to 8			34

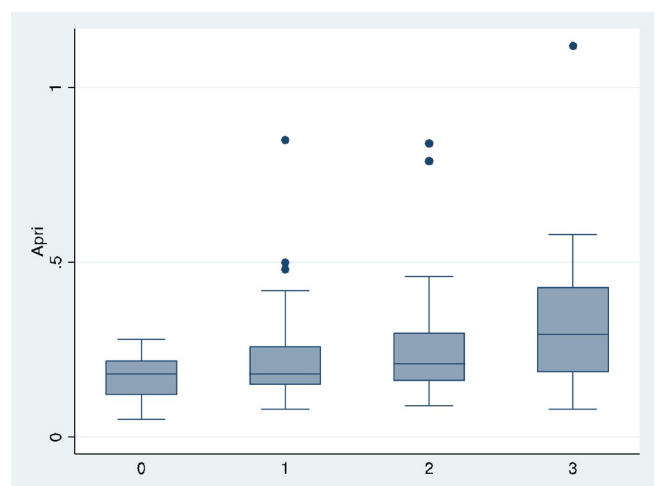


Figura 2 - Análise de box plot para pontuação APRI e o grau de esteatose determinado por biópsia, de acordo com o sistema de pontuação NASH Clinical Research Network (NASH-CRN). 0: normal (<5%); 1: esteatose leve (5-33%); 2: esteatose moderada (33-66%); 3: esteatose grave (> 66%).

DISCUSSÃO

O presente estudo de cento e quarenta e três pacientes com obesidade severa mostrou que o uso de escores de base bioquímica APRI e HOMA-IR podem ajudar os médicos a prever esteatose grave. HSI, NALFDS, ALS / AST e FIB-4 não são ferramentas úteis para avaliação desses pacientes.

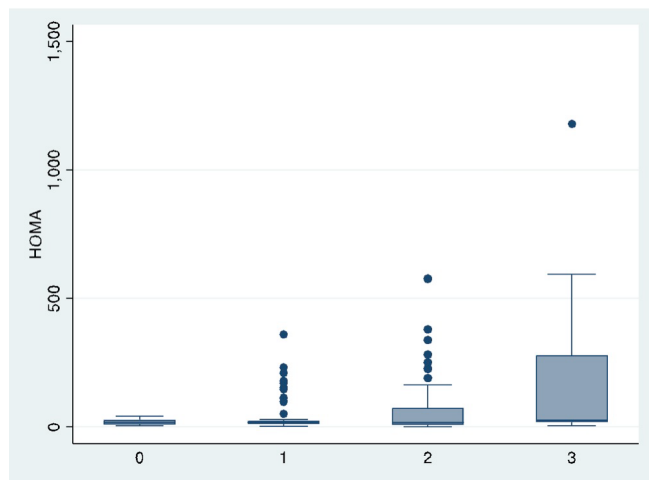


Figura 3 - Análise de box plot para pontuação HOMA-IR e o grau de esteatose determinado por biópsia, de acordo com o sistema de pontuação NASH Clinical Research Network (NASH-CRN). 0: normal (<5%); 1: esteatose leve (5-33%); 2: esteatose moderada (33-66%); 3: esteatose grave (> 66%).

Atualmente, a biópsia hepática é o padrão ouro para o diagnóstico e estratificação do risco de progressão para cirrose na DHGNA¹. Porém, por ser um procedimento invasivo e associado ao risco de complicações, métodos diagnósticos mais simples precisam ser investigados. Embora infrequentes, complicações após a biópsia hepática podem ocorrer, e 1-3% das complicações exigirão hospitalização³. A dor é a complicação mais comum, mas a maioria das complicações principais se deve à hemorragia. O sangramento é um problema especialmente relevante no fígado esteatótico, uma vez que está sujeito a sangramento importante²⁶. Outras complicações relatadas incluem bacteremia, hemobilia, vazamento biliar, pneumotórax, hemotórax²⁰.

Os métodos de imagem são os instrumentos não invasivos mais utilizados para o diagnóstico da esteatose²⁶. A ultrassonografia (USG) é o exame de imagem mais adequado devido ao seu custo-benefício, mas apresenta limitações, pois requer uma importante infiltração do tecido adiposo antes de observar os sinais de esteatose²⁶. Além disso, a redução da acurácia com o pâncreo adiposo espesso e a dependência do operador e da qualidade do aparelho limitam seu uso²⁶. A tomografia computadorizada (TC) tem sensibilidade de 82% e especificidade de 100% para diagnosticar esteatose hepática quando o teor de gordura está acima de 30%, mas tem o inconveniente da radiação e as restrições de peso e diâmetro do equipamento²⁶. A ressonância magnética (RM) é o método mais sensível para detectar o aumento da gordura intra-hepática. Ao contrário de USG e CT, pode detectar aumento de gordura em 3%, mas o alto custo e a baixa disponibilidade limitam seu uso²⁶. A elastografia hepática transitória (Fibroscan) pode ser usada, que é um teste mais sofisticado²⁶. É mais sensível para detectar graus mais baixos de esteatose em comparação com outros métodos de imagem²⁶. Porém, como desvantagem, a doença

Tabela 4 - Pontos de corte da determinação da estatística J de Youden para APRI e HOMA-IR. RV+: razão de verossimilhança positiva; RT-: razão de verossimilhança negativa.

	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	Classificado corretamente	RV+	RV-
APRI	.29	53.6%	81.7%	76.2%	29.34	0.57
HOMA-IR	17.11	84%	48.2%	54.8%	16.21	0.33

Tabela 5 - Análise de regressão ROC.

	Modelo ROC					
	Coef.	Desvio padrão.	z	P> z	IC 95%	
APRI	-.618	.339	-1.82	0.068	-1.28	.05
Homa-IR	1.276	.367	3.48	<0.001	.558	199

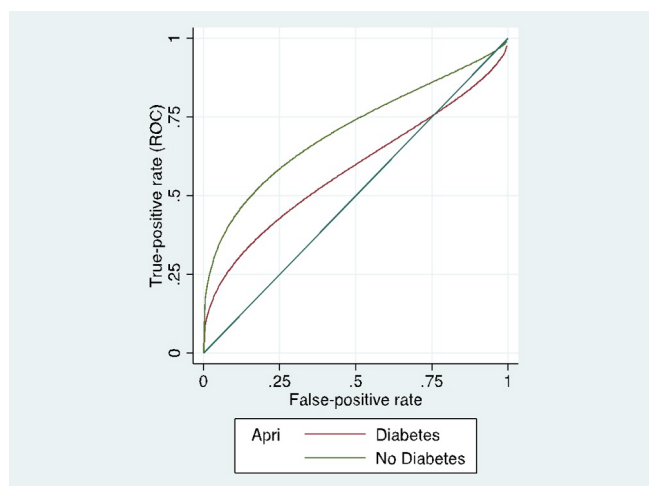


Figura 4 - As influências do diabetes mellitus no desempenho diagnóstico do escore APRI para esteatose grave.

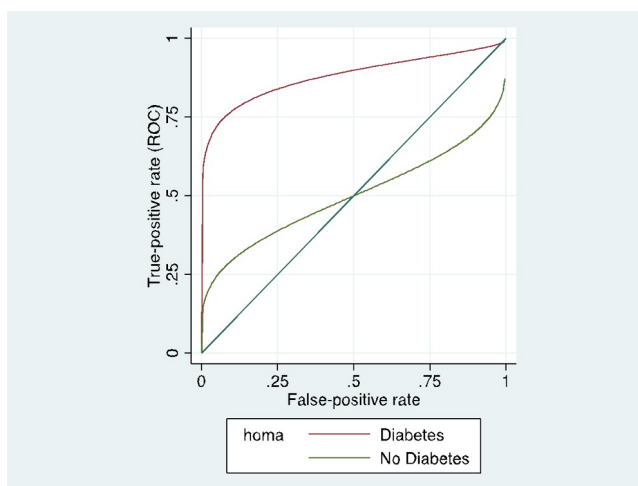


Figura 5 - Influências do diabetes mellitus no desempenho diagnóstico do escore HOMA-IR para esteatose grave.

de base, o IMC e o diabetes mellitus tipo 2 podem interferir nos achados e, portanto, devem ser levados em consideração na interpretação dos resultados²⁶. Além disso, o alto custo e a disponibilidade limitada restringem seu uso²⁶.

Os testes bioquímicos para avaliar o *status* do fígado são especialmente úteis, uma vez que não estão sujeitos a discordâncias entre examinadores ou análises subjetivas. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) financia a cirurgia bariátrica e metabólica (Ministério da Saúde; Portaria nº 492; Brasil), mas carece de um guia preciso, não sujeito à manipulação do observador, para o tratamento cirúrgico da esteatose hepática grave.

Nones et al.²⁰ relataram que os modelos FIB 4 e o NAFLD Fibrosis Score tiveram um alto valor preditivo negativo (93,48% e 93,61%, respectivamente) em pacientes com fibrose hepática grave e concluíram que o uso dos modelos FIB 4 e NAFLD Fibrosis Score em pacientes com DHGNA permite que um diagnóstico de doença hepática grave seja excluído. Nossos resultados mostraram que esses escores em pacientes obesos não puderam detectar razoavelmente essa esteatose grave.

Lee et al.¹⁵ avaliaram o índice HSI como método de triagem para detecção de esteatose. No entanto, eles usaram o ultrassom como método padrão-ouro para a esteatose hepática, em vez da biópsia hepática. Além disso, a população estudada foi composta principalmente por pacientes magros (IMC médio: 24,1 kg / m²), diferentemente da nossa amostra (IMC variou de 35 a 65 kg / m²). Kahl et al.¹³ também avaliaram pacientes não obesos, mostrando alta acurácia para detecção de esteatose em sua coorte testada. Todos os noventa e dois pacientes na coorte de Kahl et al. eram não diabéticos.¹²

O diabetes e a resistência à insulina têm papel central tanto na instalação da esteatose quanto na sua progressão para formas mais avançadas da doença como a esteatohepatite não alcoólica (NASH), o que a torna o principal mecanismo patogênico da DHGNA²⁴. Vários métodos têm sido usados para diagnosticar a resistência à insulina em humanos. A curva glicêmica continua sendo o procedimento padrão-ouro¹⁶. No entanto, sua complexidade limita sua aplicação na prática médica diária¹⁶. Pela simplicidade de sua determinação e cálculo, a avaliação da resistência à insulina pelo ensaio homeostático (HOMA-IR) tem sido a técnica mais utilizada tanto na prática clínica quanto em estudos epidemiológicos²⁴.

Devido à alta probabilidade pré-teste (36% dos pacientes incluídos eram diabéticos), o HOMA-IR mostrou alta sensibilidade na detecção de esteatose grave em pacientes obesos. A análise de regressão ROC mostrou que o HOMA-IR tem valor limitado para pacientes não diabéticos. Esses achados sugerem que o HOMA-IR não é adequado para ajudar os médicos a indicar um procedimento invasivo, como a cirurgia bariátrica / metabólica. No entanto, a resistência à insulina e a investigação do diabetes devem ser investigadas imediatamente em pacientes obesos. Antes que esses pacientes manifestem qualquer sinal de progressão da doença hepática, o HOMA-IR pode ser um bom método de triagem. Considerando que a esteatose hepática é um fator de risco para o carcinoma hepatocelular (CHC)²², o HOMA-IR poderia ser um método de rastreamento para identificar os pacientes que deveriam ser inscritos em um programa de vigilância do CHC.

Pacientes com uma pontuação HOMA-IR alta devem ser aconselhados precocemente a adotar uma mudança rigorosa na dieta. Mardinoglu et al.¹⁷ mostraram que dieta isocalórica com baixo teor de carboidratos com conteúdo proteico aumentado em indivíduos obesos com NAFLD leva à regulação negativa da via de síntese de ácidos graxos e à regulação positiva do metabolismo de um carbono mediado pelo folato e das vias de oxidação de ácidos graxos. Essa dieta leva a uma redução dramática da gordura hepática resultante de uma diminuição acentuada do DNL e aumento da β -oxidação¹⁷. Ryan et al.²³

mostraram que a dieta mediterrânea, uma dieta rica em ácidos graxos monoinsaturados, age na esteatose e sensibilidade à insulina, mesmo sem perda de peso, reduz a esteatose hepática e melhora a sensibilidade à insulina em uma população resistente à insulina com NAFLD, em comparação com a dieta atual. Em um estudo com modelo animal, o treinamento físico conduzido concomitantemente com o regime de dieta rica em gordura (HF) preveniu completamente o acúmulo de lipídios no fígado¹².

A abordagem terapêutica da DHGNA atualmente é baseada na intervenção no estilo de vida, enquanto não há consenso sobre um tratamento farmacológico eficaz. Vários medicamentos (sensibilizadores de insulina, agentes hepatoprotetores e hipolipemiantes) foram avaliados como potenciais agentes terapêuticos, mas os resultados são inconclusivos¹¹. A liraglutida está associado a uma diminuição do IMC¹¹. No entanto, uma meta-análise publicada recentemente confirmou que a liraglutida não afeta significativamente o conteúdo de gordura hepática¹¹.

As diretrizes colaborativas da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), da Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD) e da Associação Europeia para o Estudo da Obesidade (EASO) sugerem que os dados são insuficientes para recomendações de uso baseadas em evidências de metformina para tratar NAFLD¹⁰. No entanto, alguns estudos revelaram resultados diferentes sobre o benefício do uso de metformina para tratar NAFLD. A metformina poderia teoricamente proteger contra a DHGNA associada à obesidade por meio de efeitos diretos na redução da deposição de gordura nos hepatócitos e na inibição das respostas inflamatórias em hepatócitos e macrófagos¹¹. Os testes de função hepática podem melhorar com a metformina, mas não há superioridade da metformina em comparação com o tratamento dietético na histologia hepática¹¹.

O escore APRI foi inicialmente utilizado para avaliação da cirrose hepática²⁷. Em uma meta-análise de 40 estudos, um escore APRI maior que 1,0 teve uma sensibilidade de 76% e uma especificidade de 72% para prever cirrose¹⁶. Um escore APRI maior que 0,7 apresentou sensibilidade de 77% e especificidade de 72% para prever fibrose hepática significativa¹⁶. O presente estudo mostrou que o escore APRI também tem alta especificidade para o diagnóstico de esteatose grave em pacientes com obesidade severa. Pacientes com escore APRI acima de 0,29 devem ser considerados para uma terapia mais rigorosa para o tratamento da esteatose hepática. Assim, o valor de APRI poderia apoiar as indicações de cirurgia bariátrica ou cirurgia metabólica em pacientes obesos.

O tratamento médico para perda de peso com medicamentos, dieta, exercícios e outras medidas de modificação do estilo de vida pode ter eficácia limitada para alguns pacientes, especialmente os obesos²⁸. A terapia cirúrgica tem se mostrado muito eficaz para alcançar a perda de peso sustentada na população com obesidade severa^{19,28,30}. A perda de peso após a cirurgia bariátrica também resulta em melhora significativa ou resolução completa dos marcadores da síndrome metabólica na grande maioria dos pacientes¹⁹. A gastrectomia vertical e o RYGB são igualmente eficazes no tratamento da NAFLD / NASH no que diz respeito à análise histopatológica do conteúdo gorduroso do fígado⁴.

Este estudo tem algumas limitações. É um estudo de centro único e houve um tamanho de amostra relativamente pequeno. Além disso, pacientes obesos com IMC <35 kg / m² não foram incluídos, e certamente alguns pacientes obesos com IMC menor que 35 kg / m² se beneficiariam de cirurgia metabólica para o tratamento da DHGNA.

CONCLUSÃO

O NALFDS, FIB-4, AST / ALT e HSI não têm utilidade para avaliação de esteatose grave em pacientes com obesidade

severa. Diabetes e avaliação bioquímica relacionada à resistência à insulina, como o HOMA-IR, podem ser usados como boas ferramentas de rastreamento para esteatose grave em tais pacientes. O escore APRI é a ferramenta diagnóstica bioquímica mais específica para esteatose grave em pacientes com obesidade severa e pode ajudar os médicos a indicar cirurgia bariátrica ou metabólica.

REFERÊNCIAS

- Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.014.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54. doi: 10.1002/hep.21496.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495-500. doi: 10.1056/NEJM200102153440706.
- de Brito E Silva MB, Tustumi F, de Miranda Neto AA, Dantas ACB, Santo MA, Cecconello I. Gastric Bypass Compared with Sleeve Gastrectomy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2021;31(6):2762-2772. doi: 10.1007/s11695-021-05412-y.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S47-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- de Cleva R, Duarte LF, Crenitte MRF, de Oliveira CPM, Pajeci D, Santo MA. Use of noninvasive markers to predict advanced fibrosis/cirrhosis in severe obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(4):862-867. doi: 10.1016/j.soard.2015.11.011.
- DE-Cleva R, Cardia L, Vieira-Gadducci A, Greve JM, Santo MA. Lactate can be a marker of metabolic syndrome in severe obesity? *Arq Bras Cir Dig*. 2021;34(1):e1579. doi: 10.1590/0102-672020210001e1579.
- Cruz JF, Rezende KF, Silva PM, Cruz MA, Santana DS, Oliveira CC, Lima SO. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and changes of components of metabolic syndrome and insulin resistance. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2016;14(2):79-83.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45. PMID: 3203132.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65-90. doi: 10.1159/000443344.
- Garinis GA, Fruci B, Mazza A, De Siena M, Abenavoli S, Gulletta E, Ventura V, Greco M, Abenavoli L, Belfiore A. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(8):1255-64. doi: 10.1038/ijo.2010.40.
- Gauthier MS, Couturier K, Latour JG, Lavoie JM. Concurrent exercise prevents high-fat-diet-induced macrovesicular hepatic steatosis. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94(6):2127-34. doi: 10.1152/jappphysiol.01164.2002.
- Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, Livingstone R, Klüppelholz B, Keßel K, Hwang JH, Giani G, Hoffmann B, Pacini G, Gastaldelli A, Roden M. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One*. 2014;9(4):e94059. doi: 10.1371/journal.pone.0094059.
- Kim HC, Choi SH, Shin HW, Cheong JY, Lee KW, Lee HC, Huh KB, Kim DJ. Severity of ultrasonographic liver steatosis and metabolic syndrome in Korean men and women. *World J Gastroenterol*. 2005;11(34):5314-21. doi: 10.3748/wjg.v11.i34.5314.
- Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Cho SH, Sung MW, Lee HS. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):503-8. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002.
- Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, Sun Y, Xuan SY. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726-36. doi: 10.1002/hep.24105.
- Mardinoglu A, Wu H, Bjornson E, Zhang C, Hakkarainen A, Räsänen SM, Lee S, Mancina RM, Bergtall M, Pietiläinen KH, et al. An Integrated Understanding of the Rapid Metabolic Benefits of a Carbohydrate-Restricted Diet on Hepatic Steatosis in Humans. *Cell Metab*. 2018;27(3):559-571.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.01.005.
- Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, Demetris AJ, Krasinskas AM, Barinas-Mitchell E, Eid GM, Ramanathan R, Taylor DS, Schauer PR. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg*. 2005;242(4):610-7; discussion 618-20. doi: 10.1097/01.sla.0000179652.07502.3f.
- Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1396-402. doi: 10.1016/j.cgh.2008.08.012.
- Nones RB, Ivantes CP, Pedroso MLA. 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):276-281. doi: 10.1590/2359-399700000233.
- Noureddin M, Vipani A, Bresee C, Todo T, Kim IK, Alkhoury N, Setiawan VW, Tran T, Ayoub WS, Lu SC, et al. NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis of Indications For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variances. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1649-1659. doi: 10.1038/s41395-018-0088-6.
- Oliveira e Silva LG, Manso JE, Silva RA, Pereira SE, Saboya Sobrinho CJ, Rangel CW. Relationship of the nutritional status of vitamin A and the regression of hepatic steatosis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for treatment of class III obesity. *Arq Bras Cir Dig*. 2012;25(4):250-6. PMID: 23411924.
- Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, O'Dea K, Desmond PV, Johnson NA, Wilson AM. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;59(1):138-43. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.012.
- Salgado AL, Carvalho Ld, Oliveira AC, Santos VN, Vieira JG, Parise ER. Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(2):165-9. doi: 10.1590/s0004-28032010000200009.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25. doi: 10.1002/hep.21178.
- Tavares LF, Bernardo MR, Pinho KO, Brito AP, Maneschy RB, de Garcia HC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease - Diagnosis and treatment: a literature review. *Para Res Med J*. 2019;3(2):e11. doi: 10.4322/prmj.2019.011
- Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26. doi: 10.1053/jhep.2003.50346.
- Weiner RA. Surgical treatment of non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):274-9. doi: 10.1159/000282102.
- Woo SL, Xu H, Li H, Zhao Y, Hu X, Zhao J, Guo X, Guo T, Botchlett R, Qi T, et al. Metformin ameliorates hepatic steatosis and inflammation without altering adipose phenotype in diet-induced obesity. *PLoS One*. 2014;9(3):e91111. doi: 10.1371/journal.pone.0091111.
- Zilberstein B, Santo MA, Carvalho MH. Critical analysis of surgical treatment techniques of morbid obesity. *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(3):e1450. doi: 10.1590/0102-672020190001e1450.