

Análise de acurácia do marcador não-invasivo “Índice de Esteato-Hepatite Não Alcoólica Fibrótica” (FNI) para detecção de formas graves da Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica em indivíduos com obesidade

Palavras-Chave: OBESIDADE, CIRURGIA BARIÁTRICA, FÍGADO GORDUROSO

Autores(as):

Isadora Chrispim, FCM – UNICAMP

Christian Bornia Mattavelli, Pós-Graduação – UNICAMP

Luísa Souza Echeverria, Residência Cirurgia Geral- UNICAMP

Luca Maunsell Pereira, FCM- UNICAMP

Prof. Dr. Everton Cazzo (orientador), FCM - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado na ausência de consumo significativo de álcool, podendo evoluir para formas mais graves como cirrose e carcinoma hepatocelular. Divide-se em esteatose hepática simples e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), esta última associada a inflamação e fibrose hepática. A prevalência global da DHGNA varia entre 6% e 35%, sendo atualmente a principal doença hepática nos países industrializados, impulsionada pela alta incidência de obesidade, síndrome metabólica, dislipidemia e diabetes tipo 2. A fibrose hepática representa o principal preditor de desfechos clínicos, como mortalidade por causas hepáticas, sendo necessário identifica-la precocemente.

Embora a biópsia hepática continue sendo o padrão-ouro para diagnóstico e estadiamento, sua aplicabilidade é limitada pelo custo, caráter invasivo e riscos associados. Métodos como ultrassonografia, tomografia e ressonância magnética são alternativas viáveis, mas não distinguem com precisão EHNA nem quantificam gravidade. Marcadores não invasivos, como FIB-4, NAFLD Fibrosis Score, AST/ALT Ratio e biomarcadores sanguíneos como alfa-2-macroglobulina, haptoglobina e GGT têm sido utilizados na tentativa de estimar a gravidade doença. Nesse contexto, o índice de esteato-hepatite fibrótica (*Fibrotic NASH Index* – FNI), proposto por Tavaglione et al. [20], surge como uma ferramenta simples, acessível e promissora para a detecção precoce da EHNA com fibrose significativa, permitindo intervenções oportunas e redução de complicações.

OBJETIVO:

Analisar a acurácia diagnóstica do FNI em indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica.

METODOLOGIA:

Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo transversal descritivo com indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital de Clínicas da Unicamp. O marcador não-invasivo FNI foi calculado com base em exames laboratoriais e variáveis antropométricas, sendo sua acurácia avaliada por comparação com o exame padrão-ouro: a biópsia hepática.

População de Estudo

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos submetidos à cirurgia bariátrica entre março de 2016 e dezembro de 2023, com consentimento livre e esclarecido. Excluíram-se indivíduos vulneráveis, portadores de outras doenças hepáticas, usuários de álcool ou de fármacos hepatotóxicos.

Biópsia Hepática

As biópsias foram realizadas como parte do protocolo clínico para pacientes com obesidade, consistindo na coleta de fragmento de 2 cm do lobo esquerdo hepático durante o procedimento cirúrgico.

Variáveis do Estudo

Foram avaliadas variáveis demográficas (idade, gênero), clínicas (comorbidades), antropométricas (IMC), histopatológicas da DHGNA e o escore FNI.

Variáveis Histopatológicas

As amostras foram analisadas pela Patologia do HC-Unicamp, conforme a Sociedade Brasileira de Hepatologia e a Classificação de Brunt para esteatose (ausente a grave), fibrose (graus 0 a 4) e inflamação lobular (graus 0 a 3+) [7]. O diagnóstico de EHNA baseou-se na classificação de Matteoni, que considera a associação de esteatose macrovesicular com inflamação lobular e balonização [18]. O escore NAS foi calculado somando os graus dessas alterações, conforme o NAS Clinical Research Network [19].

Índice de Esteato-Hepatite Fibrótica (FNI)

Desenvolvido por Tavaglione et al. para rastreamento de EHNA fibrótica na atenção primária, o FNI utiliza AST, HDL e HbA1c como preditores independentes. O modelo demonstrou sensibilidade de 81% e especificidade de 49% [20]. Validado inicialmente na coorte MAFALDA com 264 indivíduos submetidos à biópsia hepática, apresentou acurácia global de 78% e AUC entre 0,80 e 0,95 em validações externas. O escore varia de 0 a 1, e valores >0,1 indicam risco quatro vezes maior de doença hepática grave (3,55; IC 95%: 2,96–4,25; $p<0,001$). Seu principal uso é descartar EHNA fibrótica na atenção primária, identificando pacientes que devem ser encaminhados para avaliação especializada, além de monitorar intervenções ao longo do tempo.

Análise Estatística

Realizou-se análise descritiva com tabelas e gráficos. A normalidade foi testada com Shapiro-Wilk. A performance do FNI foi avaliada por curva ROC, com determinação do ponto de corte e cálculo da sensibilidade, especificidade, valores preditivos, razões de verossimilhança e acurácia. Utilizou-se o site Epitools [21] para gerar as curvas, considerando significância de 5% ($p<0,05$) e IC de 95%. As análises foram feitas no software SAS 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

RESULTADOS:

Variáveis Demográficas e Antropométricas

Foram incluídos 104 indivíduos, sendo 91,3% do sexo feminino e 8,7% do masculino. A média de idade foi de $39,4 \pm 8,6$ anos. O IMC médio antes da cirurgia era de $43,5 \pm 4,6$ kg/m². No momento do procedimento, após perda de peso pré-operatória, era de $35,3 \pm 2,8$ kg/m².

Achados Histopatológicos

Na análise das biópsias hepáticas, observou-se esteatose macrovesicular em 66,3% dos casos, inflamação lobular em 48,1%, inflamação portal em 49%, balonização hepatocelular em 54,8% e fibrose em 43,3%. A presença de EHNA fibrótica foi confirmada em 17,3% dos participantes (Tabela 1).

Achados histopatológicos	N	Valor percentual (%)
Esteatose macrovesicular	69	66,3
Esteatose microvesicular	15	14,4
Inflamação lobular	50	48,1
Inflamação portal	51	49,0
Balonização hepatocelular	57	54,8
Fibrose	45	43,3
EHNA fibrótica	18	17,3

Tabela 1: Achados histopatológicos observados na biópsia hepática realizada na cirurgia

Desempenho Diagnóstico do FNI

O escore FNI identificou 14 indivíduos com provável EHNA fibrótica. Comparando-se com a biópsia hepática (padrão-ouro), 11 desses casos foram verdadeiro-positivos e 3 falso-positivos. Entre os demais, 83 foram verdadeiro-negativos e 7 falso-negativos. A sensibilidade do escore foi de 61,1%, especificidade de 96,4%, valor preditivo positivo de 78,6% e valor preditivo negativo de 92,1%. A acurácia global foi de 90,2%, com razão de verossimilhança positiva de 17,1 e negativa de 0,4, demonstrando bom desempenho na identificação de casos com maior risco de EHNA fibrótica (Tabela 2)

Variável de acurácia	Valor (%)	IC 95%
Sensibilidade	61,1	35,8 - 82,7
Especificidade	96,4	89,9 - 99,3
Razão de verossimilhança positiva	17,1	5,3 - 55,2
Razão de verossimilhança negativa	0,4	0,2 - 0,7
Valor preditivo positivo	78,4	53,2 - 92,2
Valor preditivo negativo	92,1	86,6 - 95,4
Acurácia global	90,2	82,7 - 95,2

Tabela 2: Análise de acurácia diagnóstica do escore FNI para avaliação da presença de EHNA fibrótica

DISCUSSÃO:

O presente estudo corrobora evidências anteriores sobre a acurácia do Índice de Esteato-Hepatite Fibrótica (FNI) como marcador não invasivo para detecção de EHNA fibrótica. O escore demonstrou acurácia global de 90,2% em comparação à biópsia hepática, reforçando sua utilidade clínica conforme apontado por Souza-Echeverria et al. [21]. A utilização de métodos não invasivos para avaliação da DHGNA é de grande relevância, pois evita procedimentos invasivos como a biópsia, ampliando o acesso ao diagnóstico e facilitando o rastreamento em larga escala.

A fibrose hepática é um dos principais determinantes prognósticos da DHGNA, associando-se a maior risco de mortalidade geral e hepática. Estudos mostram que pacientes com fibrose avançada (F3-F4) apresentam risco significativamente elevado de mortalidade e complicações como cirrose, carcinoma hepatocelular e necessidade de transplante [22,23]. Além disso, a fibrose também se associa ao surgimento de comorbidades metabólicas, como diabetes e hipertensão [68], sendo essencial para estratificação de risco e tomada de decisões clínicas [24-26]. A progressão do escore FIB-4 ao longo do tempo, por exemplo, foi relacionada ao desenvolvimento de cirrose e HCC [27].

Na EHNA, a inflamação hepática desempenha papel central na fibrogênese. Fatores como resistência à insulina, lipotoxicidade, citocinas inflamatórias e estresse oxidativo ativam células inflamatórias hepáticas e as células estreladas, que promovem o depósito de matriz extracelular e evolução para fibrose [28–31]. A EHNA fibrótica representa um estágio avançado e crítico na história natural da DHGNA, sendo associada a maior risco de complicações hepáticas e extra-hepáticas [32,33]. A melhora de sinais histológicos como balonização e inflamação lobular está relacionada à regressão da fibrose [34], reforçando a importância de estratégias terapêuticas que visem controlar a inflamação.

O FNI, desenvolvido por Tavaglione et al. [20], utiliza AST, HDL-C e HbA1c para prever EHNA fibrótica, definida por NAS ≥ 4 e fibrose ≥ 2 . Inicialmente validado em pacientes com obesidade submetidos à biópsia hepática, o FNI apresentou AUC de 0,78 na coorte de derivação e de 0,80 a 0,95 em validações externas [34]. Em estudo brasileiro, o ponto de corte ideal foi 0,21, com acurácia de 90,1%, sensibilidade de 82,8% e especificidade de 90,8% [21]. Outro estudo nos EUA demonstrou AUC de 0,93 mesmo em participantes com diabetes, evidenciando sua robustez diagnóstica [35]. O FNI se destaca por ser uma ferramenta prática, acessível e eficaz para triagem de EHNA fibrótica em populações de risco, permitindo intervenções precoces e prevenção da progressão da doença.

Neste estudo, 17,3% dos pacientes apresentaram EHNA fibrótica pela biópsia, e o FNI identificou 14 indivíduos, com especificidade de 96,4%, sensibilidade de 61,1%, VPP de 78,6% e VPN de 92,1%. Tais resultados reforçam a aplicabilidade do FNI como um marcador confiável e de fácil implementação no contexto clínico, contribuindo para a detecção precoce e o manejo mais eficaz da fibrose hepática.

CONCLUSÕES:

O Índice de Esteato-Hepatite Fibrótica (FNI) demonstrou acurácia diagnóstica global superior a 90%, sendo considerado um método adequado e promissor para a identificação de EHNA fibrótica em populações semelhantes à analisada neste estudo.

BIBLIOGRAFIA

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. **Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease.** Mayo Clin Proc. 1980;55(7):434-8.
2. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. **Nonalcoholic steatohepatitis.** Ann Intern Med. 1997;126(2):137-45.
3. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. **Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study.** Gastroenterology. 2011;140(1):124-31.
4. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. **Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.** Am J Epidemiol. 2013;178(1):38-45.
5. Nobili V, Alisi A, Valenti L, et al. **NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs.** Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(9):517-530.
6. Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, et al. **Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver.** J Intern Med. 2018;283(4):356-370.
7. Brunt EM, Kleiner DE, Carpenter DH, et al. **NAFLD: Reporting Histologic Findings in Clinical Practice.** Hepatology. 2021;73(5):2028-2038.
8. Yeh MM, Brunt EM. **Pathological features of fatty liver disease.** Gastroenterology. 2014;147(4):754-64.
9. Brunt EM, Tiniakos DG. **Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease.** World J Gastroenterol. 2010;16(42):5286-96.
10. Cazzo E, Pareja JC, Chaim EA. **Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery: a comprehensive review.** Sao Paulo Med J. 2017;135(3):277-295.
11. Franck M, John K, Al Aoua S, et al. **Hepatokine-based identification of fibrotic NASH and improved risk stratification in a multicentre cohort of NAFLD patients.** Liver Int. 2023;00:1-12.
12. von Roenn N. **Spotlight on Impactful Research: Increased Risk of Mortality by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systemic Review and Meta-Analysis.** Clin Liver Dis (Hoboken). 2018;12(2):35-38.
13. Concon MM, Gestic MA, Utrini MP, et al. **Should routine liver biopsy be considered in bariatric surgical practice? An analysis of the limitations of non-invasive NAFLD markers.** Arq Gastroenterol. 2022;59(1):110-116.

14. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. **Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis.** World J Gastroenterol. 2019;25(40):6053-6062.
15. Zhang YN, Fowler KJ, Hamilton G, et al. **Liver fat imaging—a clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging.** Br J Radiol. 2018;91(1089):20170959.
16. Kinner S, Reeder SB, Yokoo T. **Quantitative Imaging Biomarkers of NAFLD.** Dig Dis Sci. 2016;61(5):1337-47.
17. Loomba R. **Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: Recent advances in clinical application and future research directions.** J Hepatol. 2018;68(2):296-304.
18. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. **Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity.** Gastroenterology. 1999;116:1413-19.
19. European Association for the Study of the Liver. **EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update.** J Hepatol. 2021;75(3):659-689.
20. Tavaglione F, Jamialahmadi O, De Vincentis A, et al. **Development and Validation of a Score for Fibrotic Nonalcoholic Steatohepatitis.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(6):1523-1532.e1.
21. Souza Echeverria L, Mounzer DLS, Gestic MA, et al. **Fibrotic NASH in individuals with obesity: a cross-sectional analysis of the prevalence of this significant milestone of disease progression and accuracy of a non-invasive marker for its screening.** Obes Surg. 2024;34(2):389-95.
22. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. **Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis.** Gastroenterology. 2020;158(6):1611-25.e12.
23. Fujii H, Kawada N. **Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis.** J Gastroenterol. 2012;47(3):215-25.
24. Hammerich L, Tacke F. **Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis.** Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023;20(10):633-46.
25. Wang M, Li L, Xu Y, et al. **Roles of hepatic stellate cells in NAFLD: from the perspective of inflammation and fibrosis.** Front Pharmacol. 2022;13:958428.
26. Schwabe RF, Tabas I, Pajvani UB. **Mechanisms of fibrosis development in nonalcoholic steatohepatitis.** Gastroenterology. 2020;158(7):1913-28.
27. Germano CW, Mega PF, Mattosinho TJAP, et al. **Microvesicular steatosis in individuals with obesity: a histological marker of non-alcoholic fatty liver disease severity.** Obes Surg. 2023;33(3):813-20.
28. Carneiro CRG, Ayres ABS, Gestic MA, et al. **Association of histopathological and biochemical aspects of NAFLD with the severity of liver fibrosis in individuals with obesity: cross-sectional study.** Obes Surg. 2024;34(5):1569-74.
29. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. **Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease.** N Engl J Med. 2021;385(17):1559-69.
30. Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, et al. **AGA clinical practice update on the role of noninvasive biomarkers in the evaluation and management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review.** Gastroenterology. 2023;165(4):1080-8.
31. Haddad GM, Gestic MA, Utrini MP, et al. **Diagnostic accuracy of the non-invasive markers NFLS, NI-NASH-DS, and FIB-4 for assessment of different aspects of non-alcoholic fatty liver disease in individuals with obesity: cross-sectional study.** Arq Gastroenterol. 2024;61:e23050.
32. Kanwal F, Shubbrook JH, Adams LA, et al. **Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease.** Gastroenterology. 2021;161(5):1657-69.
33. Cholaneril G, Kramer JR, Chu J, et al. **Longitudinal changes in fibrosis markers are associated with risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease.** J Hepatol. 2023;78(3):493-500.
34. Ciardullo S, Carbone M, Invernizzi P, et al. **Noninvasive identification of probable fibrotic nonalcoholic steatohepatitis across the spectrum of glucose tolerance in the United States.** Diab Res Clin Pract. 2023;199:110679.
35. Pina A, Meneses MJ, Ribeiro RT, et al. **Fibrosis nonalcoholic steatohepatitis index validation and applicability considering glycaemic severity and T2D duration.** Liver Int. 2022;42(11):2577-80.