

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE –
UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA

Alessandro D'Ávila da Silva

**Doença hepática gordurosa não
alcoólica (DHGNA): avaliação do
papel da cintilografia no diagnóstico
da esteato-hepatite.**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre

2020

Alessandro D'Ávila da Silva

**Doença hepática gordurosa não
alcoólica (DHGNA): avaliação do
papal da cintilografia no diagnóstico
da esteato-hepatite.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Angelo Alves de Mattos

Porto Alegre

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Silva, Alessandro D'Ávila da

Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) : avaliação do papel da cintilografia no diagnóstico da esteato-hepatite / Alessandro D'Ávila da Silva. - 2020.

58 p. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-graduação Hepatologia, 2020.

Orientador: Angelo Alves de Mattos.

1. Hepatopatia gordurosa não alcoólica. 2. Cintilografia. 3. Exames não-invasivos. I. Mattos, Angelo Alves de. II. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais, Dalja D Ávila da Silva e Paulo Farias de Silva, por me incentivarem a estudar desde os primeiros anos da infância e sempre a cada etapa, motivando a crescer profissionalmente

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Lúcia e minhas filhas Alice e Luiza, que foram fonte de incentivo e compreenderam a ausência em alguns momentos para que este trabalho chegasse ao fim.

Em especial aos meus pais, Dalja e Paulo, grandes incentivadores dos meus projetos desde o início na época de graduação, sem eles, não estaria completando mais esta importante etapa de formação.

Ao Dr. Angelo Alves de Mattos, orientador desta dissertação, minha eterna gratidão pelo estímulo, disponibilidade em transmitir seu conhecimento, além de possibilitar usufruir do seu convívio, brilhante profissional e grande figura humana.

Aos queridos professores e amigos Dra. Gabriela Perdomo Coral e Dr. Ângelo Zambam de Mattos do Serviço de Gastreenterologia e Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre pelo incentivo e contribuição intelectual.

À equipe da Medicina Nuclear do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre, em especial à Dra. Larissa Faraco Daros, pelo acolhimento, disponibilidade e competência.

À equipe do Centro de Tratamento de Obesidade do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre por disponibilizar o Serviço para o atendimento dos pacientes.

RESUMO

Introdução: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a mais frequente causa de doença crônica hepática em todo mundo. A presença de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) eleva a mortalidade dos pacientes tanto por doenças hepáticas como por causas cardiovasculares. O exame anatomopatológico é o padrão-áureo para diferenciação da atividade e dos diferentes estágios da DHGNA, no entanto, trata-se de um exame invasivo, com variabilidade amostral e observador dependente. Neste contexto, métodos não-invasivos têm sido propostos para tal finalidade.

Objetivo: Avaliar o papel da cintilografia no diagnóstico da EHNA em pacientes obesos com DHGNA submetidos a cirurgia bariátrica. **Métodos:** Foram avaliados prospectivamente pacientes submetidos a cirurgia bariátrica que realizaram biópsia hepática no transoperatório entre outubro 2016 à março 2019. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados anteriormente ao procedimento. Foi realizada cintilografia com Tecnécio-99m-fitato (^{99m}Tc -fitato) para avaliar as razões de captação fígado/baço, baço/coração e fígado/coração; e com Tecnécio-99m-metoxi-isobutil isonitrila (^{99m}Tc -MIBI) para avaliar a razão fígado/coração. Posteriormente, os resultados foram comparados com aqueles provenientes do exame anatomopatológico com o intuito de avaliar a presença de EHNA. **Resultados:** Sessenta e um pacientes com DHGNA foram avaliados e distribuídos em 2 grupos: um com EHNA (n=49) e outro somente com esteatose (grupo sem esteato-hepatite; n=12). Os níveis de ALT no grupo com EHNA apresentaram média superior em relação ao grupo sem esteato-hepatite. Em relação à síndrome metabólica, foi observado que pacientes com esteato-hepatite apresentaram maior resistência insulínica (HOMA-IR). As imagens cintilográficas obtidas após infusão dos radiofármacos e avaliadas as razões ^{99m}Tc -fitato fígado/baço, baço/coração, fígado/coração e ^{99m}Tc -MIBI fígado/coração, não demonstraram diferença entre os grupos com e sem esteato-hepatite, com acurácia de 47,5%; 37,7%; 50,8% e 52,5% respectivamente. **Conclusão:** O presente estudo, que utilizou a cintilografia para detecção de EHNA, não demonstrou utilidade em diferenciar os grupos com e sem esteato-hepatite.

Palavras-Chave: doença hepática gordurosa não alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica, cintilografia hepática, exames não-invasivos.

ABSTRACT

Background: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent cause of chronic liver disease worldwide. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is associated with increase of mortality rates due to liver and cardiovascular diseases. The golden standard for discriminating NAFLD activity and staging is the anatomopathological exam, which is an operator dependent and invasive method. In this regard, non-invasive methods, such as scintigraphy, have been under investigation. **Aim:** To investigate the role of scintigraphy in the diagnosis of NASH in obese patients with NAFLD undergoing bariatric surgery. **Methods:** Patients undergoing bariatric surgery and liver biopsy were prospectively followed between october 2016 and march 2019. Demographic, clinical and laboratory data were collected. Technetium-99m-phytate (^{99m}Tc -phytate) scintigraphy was performed to assess liver/spleen, spleen/heart and liver/heart uptake ratios; and Technetium-99 m-2-methoxy-isobutyl-isonitrile (^{99m}Tc -isonitrile) scintigraphy assess liver/heart ratio. In order to evaluate the presence of NASH, the results of ^{99m}Tc -phytate scintigraphy and ^{99m}Tc -isonitrile scintigraphy were compared with the anatomopathological exam. **Results:** Sixty-one patients with NAFLD were allocated into 2 groups: NASH (n= 49) and non-steatohepatitis (only steatosis, n= 12). The NASH group showed higher levels of ALT in comparison to non-steatohepatitis. Regarding the metabolic syndrome, patients with steatohepatitis presented increased insulin resistance (HOMA-IR). Results of scintigraphy images obtained after infusion of radiopharmaceuticals ^{99m}Tc -phytate in liver/spleen, spleen/heart, liver/heart ratios and ^{99m}Tc -isonitrile liver/heart ratio showed no difference between groups with and without steatohepatitis with an accuracy of 47.5%, 37.7%, 50.8% and 52.5%, respectively. **Conclusion:** Scintigraphy was not proven to be an usefulness method to differentiate groups with and without steatohepatitis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, liver scintigraphy, non-invasive method.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos grupos com e sem Esteato-hepatite.	55
Tabela 2: Comparação dos valores das razões da cintilografia entre pacientes com e sem Esteato-hepatite.....	56
Tabela 3: Valores da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e da acurácia no diagnóstico de Esteato-hepatite.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APRI – Índice AST/plaquetas

ARFI - *Acoustic radiation force impulse*

ALT - Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

AST/ALT - Relação aspartato aminotransferase/ alanina aminotransferase

CAP - Coeficiente de atenuação controlada

CHC – Carcinoma Hepatocelular

CK18 - Citoqueratina 18

DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica

EHNA – Esteato-hepatite não alcoólica

EHT - Elastografia hepática transitória

ELF - *Enhanced Liver Fibrosis*

ERM-1H - Espectroscopia por ressonância magnética com emissão de prótons

ES - Esteatose simples

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HCV - Vírus da hepatite C

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

IL – Interleucina

IMC - Índice de massa corporal

MRI-PDFF - *Magnetic resonance imaging-proton density fat fraction*

NAS - *NAFLD activity score*

NFS - *NAFLD fibrosis score*

RC – Razão de chances

RM – Ressonância magnética nuclear

RMEH – Ressonância magnética nuclear com elastografia

ROI - Regiões de interesse

SAF - *Steatosis activity fibrosis*

SM – Síndrome metabólica

^{99m}Tc - Tecnécio coloidal

^{99m}Tc-fitato- Tecnécio-99m-fitato

^{99m}Tc-MIBI- Tecnécio-99m-metoxi-isobutil isonitrila

TNF- α – Fator de necrose tumoral α

US – Ultrassonografia

VPN – Valor preditivo negativo

VPP - Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
	1.1 Epidemiologia	13
	1.2 História natural e quadro clínico.....	14
	1.3 Diagnóstico	17
2	JUSTIFICATIVA	25
3	OBJETIVOS.....	26
	3.1 Objetivo geral.....	26
	3.2 Objetivos específicos.....	26
4	REFERÊNCIAS	27
5	ARTIGO CIENTÍFICO.....	35
	6.1 Geral.....	59
	6.2 Específicas	59
7	ANEXO I – FICHA DE COLETA DE DADOS	60

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pelo acúmulo lipídico a nível intracelular, em regra, associado a resistência insulínica, e definida pela presença de esteatose em mais de 5% dos hepatócitos em análise histológica. O diagnóstico da DHGNA é obtido após ter sido excluído, fundamentalmente, a ingestão alcoólica significativa (caracterizada por ingestão semanal superior a 30 g para homens e 20 g para mulheres), hepatites de etiologias virais, uso de medicamentos potencialmente esteatogênicos, desordens hereditárias e doenças da gestação [1]. O espectro da doença abrange desde o simples depósito de gordura no tecido hepático até a progressão para um estado de inflamação com presença de esteato-hepatite, fibrose, cirrose e em alguns casos evoluindo ao carcinoma hepatocelular. Ressaltamos que o CHC em pacientes com DHGNA pode ocorrer na ausência de cirrose. [1,2].

Na esteatose simples (ES) ocorre esteatose hepática sem inflamação parenquimatosa e sem fibrose. Na esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) ocorre lesão hepatocelular, balonização dos hepatócitos e infiltrado inflamatório, podendo existir fibrose [2]. Ressalta-se que existe uma relação da evolução deste processo com a obesidade e a síndrome metabólica (SM) [3] e, atualmente, a DHGNA é considerada a manifestação hepática da SM [4].

Uma recente revisão sistemática com metanálise evidenciou uma taxa de progressão anual de fibrose de 0,09% entre pacientes com EHNA, avaliada por biópsia, ocorrendo em 40,7% dos casos [5]. Mesmo a esteatose simples, considerada uma condição primordialmente benigna, pode evoluir com fibrose [6].

Um estudo com base em dados americanos demonstrou um incremento anual nas taxas de CHC devido a DHGNA [7]. Estudos de coorte que avaliaram pacientes com EHNA demonstraram um risco muito baixo de CHC e taxas cumulativas de mortalidade relacionadas ao CHC entre 0-3%, em períodos de 5,6 e 21 anos. Entretanto, a cirrose causada por EHNA elevou o risco de CHC, sendo reportada uma incidência cumulativa de 2,4% a 12,8% em estudos com acompanhamento médio que variaram entre 3,2 e 7,2 anos [7,8].

1.1 Epidemiologia

Os estudos sobre a incidência da DHGNA são escassos e grande parte foram realizados no continente oriental. Quando avaliada através de ultrassonografia (US), foi relatado uma incidência de 12% em seguimento de 5 anos [9]. Em outro estudo, também utilizando a US em sobreviventes da bomba atômica de Nagasaki, com seguimento em torno de 11 anos, encontrou-se incidência de 19,9 a cada 1000 pessoas por ano [10]. Quando utilizado a ressonância magnética (RM), em seguimento de 3-5 anos, foi estimada uma incidência de 13,5% de DHGNA [11].

Nos últimos anos, estudos populacionais oriundos de diversos países têm demonstrado que a DHGNA é considerada a doença hepática mais comumente diagnosticada, com prevalência em ascensão e fortemente associada à obesidade e à SM. Todavia, esses índices ainda são subestimados devido ao elevado nível de pacientes assintomáticos [12].

As taxas de prevalência de DHGNA apresentam alta variabilidade (4-46%) dependendo do padrão demográfico da população, da metodologia utilizada e dos métodos empregados para o diagnóstico desta condição [5]. Uma importante

metanálise evidenciou uma prevalência global de 25% de DHGNA, acusando maiores índices no Oriente Médio e América do Sul e menores na África [5]. Na Europa e Estados Unidos estima-se que a prevalência de DHGNA esteja entre 25 e 30% na população geral, podendo chegar a 80-90% em subgrupos de pacientes com obesidade, diabetes e SM [5,13].

Em nosso meio avaliando 912 indivíduos obesos, sem diabetes mellitus associada, a prevalência de EHNA foi de 3,18% [14]. Ao serem avaliados obesos mórbidos submetidos a cirurgia bariátrica, a prevalência de DHGNA foi de 90% [15].

1.2 História natural e quadro clínico

Acredita-se que a DHGNA apresente um curso evolutivo de progressão lenta, embora diversos estudos confirmem a evolução para cirrose e CHC [16-23]. Estima-se que a progressão para fibrose possa ocorrer em até 40% dos casos em um período médio de 7 anos [17,18]. Quando estratificado somente em pacientes com esteatose simples o tempo médio foi de 14,3 anos para progressão de fibrose. Pacientes com EHNA apresentaram taxas de progressão duas vezes mais elevadas, evidenciando progressão de estágio em média em 7,1 anos [18].

Clinicamente, os pacientes com DHGNA não apresentam sintomas de relevância. Em regra, quando avaliados, observa-se a presença de alterações de aminotransferases e da ecogenicidade na US. Esta população, muitas vezes apresenta SM, a qual caracteriza-se por resistência insulínica/diabetes mellitus, dislipidemia, aumento da circunferência abdominal e hipertensão arterial [19,20].

A incidência e prevalência de doença cardiovascular é maior em indivíduos com DHGNA, sendo, na atualidade, a causa mais comum de morte nestes pacientes

[21]. Demonstrou-se que, em pacientes com DHGNA, níveis elevados de LDL, baixos níveis de HDL, elevação dos níveis de triglicerídeos, proteína C reativa, fatores pró-coagulantes e pró-trombóticos; e estas alterações estão associadas a desfechos cardiovasculares [21]. Atualmente, há consenso que a presença de doença cardiovascular deve ser avaliada em pacientes com DHGNA e, por outro lado, pode ser realizado um *screening* de DHGNA em indivíduos com fatores de risco para doença cardiovascular [20-22].

A prevalência de DHGNA é maior em indivíduos com alto risco de diabetes mellitus (definido como hemoglobina glicada entre 5,7 – 6,4%) e esta população tem estreita relação com a evolução da DHGNA para EHNA, fibrose e CHC [24-25]. Alto índice de massa corporal (IMC) e aumento de circunferência abdominal, elementos indiretos de gordura visceral, estão positivamente ligados à DHGNA podendo ser preditores de doença mais avançada [26]. Comorbidades comuns como obesidade, diabetes mellitus, apneia do sono, tumores de intestino grosso, insuficiência renal crônica, ovários policísticos e desordens endocrinológicas (por exemplo, hipogonadismo) relacionam-se à DHGNA [4, 27].

1.3 Diagnóstico

A biópsia hepática é considerada padrão-áureo para diferenciação entre esteatose hepática isolada e EHNA [2]. Entretanto, traz como desvantagens o fato de ser um exame de caráter invasivo, apresentar variabilidade amostral e ser avaliador dependente [28]. Além disso, a alta prevalência de DHGNA torna impraticável a realização de biópsia hepática em todos os casos. Portanto, cresce o interesse por

métodos diagnósticos não-invasivos para avaliação do espectro da doença gordurosa não alcoólica [29,30,31].

O estabelecimento do diagnóstico histológico de EHNA se dá pela presença de esteatose, balonização hepatocelular e infiltrado inflamatório. Uma biópsia hepática adequada é definida como tendo, pelo menos, 2,5 cm de comprimento e 11 espaços porta [1]. Atualmente três escores de pontuação histológicas são utilizados na avaliação da DHGNA: escore de Brunt [32], escore de atividade de DHGNA (NAS - *NAFLD activity score*) proposto pela *NASH Clinical Research Network* [33] e o *Steatosis activity fibrosis* (SAF) [34].

O Escore de Brunt foi o primeiro a ser desenvolvido e utiliza um sistema de graduação de leve, moderado e acentuado, avaliando três parâmetros: esteatose, balonização e inflamação. Ainda, este método avalia o grau de fibrose e classifica em quatro níveis de acordo com a localização e sua intensidade [32]. O NAS é um sistema de pontuação numérico desenvolvido para classificar o grau da DHGNA. Este escore utiliza três características histológicas: esteatose (0 a 3 pontos); balonização hepatocelular (0 a 2 pontos) e inflamação lobular (0 a 3 pontos). A fibrose é classificada à parte: 1a (fibrose sinusoidal/celular discreta); 1b (fibrose sinusoidal/celular densa e difusa); 1c (fibrose portal); 2 (fibrose pericelular/perisinusoidal associada a periportal); 3 (fibrose em ponte ou septal) e 4 (cirrose) [33]. O SAF, foi originalmente criado para avaliar EHNA nos pacientes com obesidade mórbida, baseado em um escore semiquantitativo de esteatose (S), atividade (A) e fibrose (F) [34].

1.3.1 Diagnóstico não-invasivo

A despeito da relevância do diagnóstico histológico, tendo em vista as limitações que este apresenta, foram desenvolvidos métodos não-invasivos como alternativa à biópsia hepática, que avaliam aspectos da esteatose, da esteato-hepatite e da fibrose [35]. Os métodos não-invasivos são agrupados em duas categorias: marcadores séricos e os métodos baseados em exames de imagem [36].

1.3.1.1 Métodos séricos e escores

Existem diversos marcadores séricos que possuem associação com a presença de inflamação hepática. Destes, o mais relacionado com a EHNA é a citoqueratina 18 (CK18), uma proteína de filamento intermediário encontrada no fígado que é clivada durante a apoptose dos hepatócitos. A presença dessa proteína é capaz de diferenciar a esteatose da esteato-hepatite. Outros marcadores de inflamação utilizados são a leptina, adiponectina, proteína C reativa, interleucinas (IL)-6 e IL-8 e fator de necrose tumoral α (TNF- α). Níveis mais baixos de adiponectina são observados em pacientes com EHNA quando comparados a controles, estando seus níveis inversamente correlacionados com necroinflamação [37]. É importante salientar, no entanto, que nenhum destes marcadores encontrou prestígio na prática clínica.

Alguns marcadores indiretos como a relação aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase (AST/ALT) [38], índice AST/plaquetas (APRI) [39], BARD [40], FIB-4 [41] e o *NAFLD fibrosis score* (NFS) [42] são utilizados principalmente para avaliar fibrose avançada.

O aumento da razão AST/ALT pode estar relacionado ao grau de fibrose. A associação entre fibrose hepática avançada e uma razão AST/ALT maior do que 1 foi evidenciada em alguns estudos [38,43].

O escore APRI, um marcador indireto para avaliação de fibrose avançada, é calculado a partir da razão entre AST e plaquetas. O APRI foi inicialmente proposto como marcador de fibrose em infecção pelo vírus da hepatite C. Entretanto, uma coorte de 111 pacientes com DHGNA utilizando um ponto de corte de 0,98 demonstrou sensibilidade de 75% e especificidade de 88% para detecção de fibrose avançada [39].

O escore BARD foi proposto através da análise retrospectiva de 827 pacientes com DHGNA. Este escore teria o mérito de ser um sistema simples para excluir a fibrose avançada. Considera-se 1 ponto para presença de IMC > 28 Kg/m²; 2 pontos para relação AST/ALT > 0,8 e 1 ponto para presença de diabetes mellitus. Uma pontuação maior ou igual a 2 evidenciou uma razão de chances (RC) de 17,3 e um valor preditivo negativo (VPN) de 97% para a presença de fibrose avançada [40].

O índice FIB-4, baseado na idade, ALT, AST e contagem de plaquetas, foi originalmente proposto como um parâmetro para prever fibrose avançada em pacientes co-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite C. Este índice é calculado pela fórmula: [idade x (AST/plaquetas) x ALT]. Posteriormente, foi validado para pacientes com DHGNA onde, a partir de um ponto de corte maior ou igual a 2,67, apresenta um VPP (valor preditivo positivo) e VPN de 80 e 83%, respectivamente, para diagnosticar a presença de fibrose avançada [41].

O NFS é baseado em seis parâmetros clínicos de rotina e foi desenvolvido e validado em um estudo multicêntrico com pacientes com DHGNA comprovada por biópsia. Esse escore utiliza parâmetros de idade, IMC, presença de diabetes mellitus

ou intolerância à glicose, relação AST/ALT, contagem de plaquetas e níveis séricos de albumina. O escore de NFS foi validado como uma ferramenta útil na avaliação da fibrose. Foram estabelecidos dois pontos de corte, um de baixo risco ($< -1,455$) e outro de alto risco ($> 0,676$) com acurácia na exclusão e na identificação de fibrose avançada, respectivamente. No estudo de validação, os pacientes que apresentaram resultados de risco intermediário para fibrose, eram aqueles que deveriam realizar biópsia hepática para confirmação diagnóstica [42].

Marcadores diretos para a identificação de fibrose tem sido estudado, tendo como limitações o custo elevado e a baixa disponibilidade clínica. O colágeno tipo IV e o ácido hialurônico demonstraram ser bons preditores na avaliação do grau de fibrose hepática em pacientes com DHGNA. Para diagnóstico de fibrose avançada foi encontrado VPP de 86% para o colágeno tipo IV e 92% para o ácido hialurônico [43].

Existem, ainda, testes patenteados que através de modelos matemáticos produzem escores preditivos de fibrose. Entretanto, estes testes são caros e de disponibilidade limitada. Salientamos que o ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*), um teste patentado, avalia níveis do inibidor tecidual da matriz de metaloproteinase 1, ácido hialurônico e propeptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo III [44]; bem como o Hepatoescore, que foi primeiramente validado na hepatite C crônica, e avalia níveis de ácido hialurônico, 2α macroglobulina, bilirrubina total, gama glutamil transferase, além do sexo e idade dos pacientes [45]. O teste Fibromax[®] se propõe a estimar o grau de esteatose (Steatotest), esteato-hepatite (Nashtest) e fibrose (Fibrotest) [46].

1.3.1.2 Métodos de imagem

Os métodos de imagem, de maneira geral, são os melhores para identificar a presença de esteatose e fibrose, tendo pouco ou nenhum papel na identificação da presença de inflamação [47].

A US representa o método mais prático para o diagnóstico de esteatose, sendo amplamente disponível e possui baixo custo. A US apresenta sensibilidade entre 60 e 94% e especificidade entre 66 e 97%, variando de acordo com grau de esteatose, alcançando melhor resultado quando a esteatose excede 30%. Neste método, a esteatose é caracterizada pela hiperecogenicidade do parênquima hepático em contraste com rim e baço, atenuação acústica posterior e diminuição ou ausência de visualização dos vasos sanguíneos e do diafragma. Entre suas limitações, podemos descrever a baixa sensibilidade para detectar esteatose leve e a baixa acurácia em paciente obesos, bem como não ser apto na identificação de fibrose e sem capacidade para diferenciar esteatose de EHNA [48]. Outro fator relevante a ser destacado refere-se à acurácia deste método, em virtude de ser operador dependente, com uma concordância interobservador relatada em 72% [48].

A avaliação da esteatose hepática pode também ser realizada através da US com doppler venoso e arterial hepático. Na presença de infiltração gordurosa ocorre alteração da onda da veia hepática, que passa de trifásica para monofásica, além de ocorrer diminuição do índice de resistência da artéria hepática [49].

O coeficiente de atenuação controlada (CAP), quando da realização da elastografia hepática transitória (EHT) descrita posteriormente, estima a esteatose hepática. Em estudo preliminar, o CAP correlacionou-se significativamente com a intensidade da esteatose e, de forma precisa, diferenciou os diferentes graus de esteatose [50].

A tomografia computadorizada (TC) sem contraste apresenta bom desempenho na detecção de esteatose hepática, apresentando 82% de sensibilidade e 100% de especificidade. Todavia, este método possui baixa acurácia para detecção de esteatose leve e o seu uso rotineiro é limitado em virtude da exposição à radiação e do custo elevado [51].

A ressonância magnética convencional é um método acurado e superior à US e à TC para detectar esteatose leve. A espectroscopia por RM com emissão de prótons (ERM-1H) e a *magnetic resonance imaging-proton density fat fraction* (MRI-PDFF) são métodos mais aprimorados de RM e considerados superiores entre os métodos não-invasivos para detecção de esteatose [52]. A ERM-1H apresenta ótima relação com achados na biópsia hepática, além de permitir a detecção de esteatose leve (definida como > 5,56%) com alta sensibilidade [53]. Trata-se de um método de custo elevado e não largamente disponível. A MRI-PDFF tem se mostrado um método de alta acurácia para detecção de esteatose hepática, tendo vantagem sobre a ERM-1H por apresentar menor tempo de exame e a possibilidade de avaliar todo o fígado [54].

A EHT é um procedimento que avalia a rigidez hepática através da medição da velocidade de uma onda de baixa frequência (50 Hz), emitida a partir de US, que se propaga através do tecido hepático. A propagação da onda está diretamente relacionada a elasticidade do fígado e quanto maior a rigidez hepática, mais rápida será a propagação da onda. Desta forma, este procedimento permite avaliar, indiretamente, o grau de fibrose hepática. Entretanto, a obesidade e a presença de espaços intercostais estreitos podem ser fatores limitantes deste método. A presença de ascite pode também inviabilizar a realização da EHT [55]. Dentre as técnicas de imagem, a EHT apresenta melhores resultados para identificar cirrose em relação à

fibrose avançada. Entretanto, essa técnica identifica mais falso-positivos do que falso-negativos, tornando-se, por vezes, um método incompleto para tomada de decisões clínicas, principalmente em indivíduos obesos [56].

É importante ressaltar a presença de outros métodos de elastografia por ultrassom como a elastografia por imagem de força de radiação acústica (*acoustic radiation force impulse* - ARFI), utilizado com maior acurácia em pacientes com maior IMC, e a *Real Time Shear Wave Elastography* (SWE) - bi-dimensional e tri-dimensional - tendo como principal característica avaliar a rigidez do fígado e a sua relação com o grau de fibrose hepática através da medição das ondas de cisalhamento [57].

Atualmente, a RM com elastografia (RMEH) provavelmente possui a melhor acurácia na detecção de fibrose, apesar do custo elevado, da pouca disponibilidade e do fato de poder apresentar rendimento reduzido em pacientes com deposição elevada de ferro [52,58]. Os resultados da RMEH não são afetados pela obesidade e ascite. Nesta metodologia, as ondas de cisalhamento propagadas no fígado são capturadas usando uma sequência modificada pela ressonância, criando um elastograma [59].

1.3.1.3 Cintilografia

A cintilografia de fígado e baço com tecnécio coloidal (^{99m}Tc) - partículas coloidais de enxofre marcado - foi introduzida em 1963 e permaneceu como método padrão de imagem hepática até o advento da tomografia computadorizada [60]. Historicamente este método já foi utilizado para diferenciar um fígado normal de um cirrótico, bem como avaliar o grau de comprometimento da doença [61].

Referente à farmacocinética, a depuração de ^{99m}Tc do sangue é dada pelo retículo endotelial, principalmente nas células de Kupffer (85%), e o restante nos macrófagos do baço (10%). O ^{99m}Tc apresenta tempo de meia-vida estimada em 2-3 minutos e a sua fixação intracelular completa ocorre em 15 minutos [60-62].

A absorção dos coloides é dependente de vários fatores, incluindo o tamanho das partículas, as doses e a composição química. Após a infusão endovenosa, o radioisótopo entra em contato com proteínas plasmáticas formando um complexo nas células de Kupffer no fígado, e nas células retículo-endoteliais no baço, estabelecendo um fagossoma dentro do citoplasma [63].

As células de Kupffer dos sinusoides hepáticos correspondem a menos de 10% da massa hepática. Todavia, a maioria das doenças afetam de maneira semelhante hepatócitos e células de Kupffer, causando dano local difuso e redução heterogênea de absorção como resultado da destruição ou alteração do fígado normal. Com aumento da gravidade da doença hepática, há uma redução da extração hepática e aumento da absorção pelo baço [62].

Alterações no tecido hepático afetam a absorção do coloide. Assim, causas como hiperplasia nodular focal, síndrome de veia cava superior, síndrome de Budd-Chiari e algumas fases da cirrose geram aumento da absorção do ^{99m}Tc . Já na DHGNA ocorre o oposto: existe uma redução de absorção do coloide nas células de Kupffer e um deslocamento para maior captação no baço [60-62].

Mais recentemente, a cintilografia com Tecnécio-99m-metoxi-isobutil isonitrila (^{99m}Tc -MIBI) foi utilizada para avaliar a presença de inflamação nos pacientes com DHGNA. Um estudo que incluiu 26 pacientes com DHGNA, classificados pelo *NAFLD activity score*, demonstrou um índice fígado/coração significativamente menor no grupo EHNA em comparação ao grupo com esteatose [64].

Outro estudo utilizou o Tecnécio-99m-fitato (^{99m}Tc -fitato) para o diagnóstico precoce de EHNA em pacientes com DHGNA e incluiu 37 pacientes com DHGNA diagnosticados através de biópsia hepática. Os autores demonstraram que a taxa de captação fígado/baço foi significativamente menor no grupo com EHNA [65].

Portanto, tendo em vista a relevância clínica de estratificar quais pacientes com esteatose hepática apresentam inflamação associada de forma a identificar as apresentações mais graves da doença, este estudo buscou investigar o papel da cintilografia como teste não-invasivo na identificação da EHNA.

2 JUSTIFICATIVA

A doença hepática gordurosa não alcoólica é a mais frequente causa de doença hepática crônica em todo mundo, podendo evoluir à fibrose e cirrose.

Quando avaliada a DHGNA, observamos pacientes com esteatose, esteato-hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular. Contudo, como os pacientes com EHNA são aqueles com maior potencial evolutivo, sua identificação é de fundamental importância.

Atualmente, o diagnóstico é realizado através da biópsia hepática, sendo esta, no entanto, um procedimento invasivo. Desta forma, métodos de avaliação sérica e de imagem têm sido sugeridos para a elucidação diagnóstica. Contudo, nenhum destes procedimentos demonstrou-se efetivo até o momento.

Dentro deste contexto, propomos a validação da cintilografia como método não-invasivo para o diagnóstico da EHNA. Um diagnóstico não-invasivo permitiria avaliar uma crescente população de pacientes com DHGNA, proporcionando a construção de estratégias de prevenção e permitindo direcionar melhores diretrizes no manejo desta doença.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a contribuição da cintilografia no diagnóstico da EHNA em pacientes obesos submetidos a cirurgia bariátrica

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a contribuição da cintilografia com Tecnécio-99m-fitato para o cálculo da razão de captação fígado/baço; razão de captação baço/coração e a razão de captação fígado/coração.
- Avaliar a contribuição da cintilografia com Tecnécio-99m-metoxi-isobutil isonitrila para o cálculo da razão fígado/coração.

4 REFERÊNCIAS

- [1] Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu. VEASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64(6):1388-402.
- [2] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM Cusi K, 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. *Hepatology* 2018; 67(1):328-57.
- [3] Bertot LC, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver disease. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(5):774.
- [4] Mikolasevic I, Milic S, Wensveen TT, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease – A multisystem disease? *World J Gastroenterol.* 2016; 22(43):9488-9505.
- [5] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016 64(1):73-84.
- [6] Adams LA, Ratziu V. Non-alcoholic fatty liver – Perhaps not so benign. *J Hepatolol.* 2015; 62(5):1148-55.
- [7] Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocelular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology.* 2015; 62(6):1723-30.

- [8] Ascha MS, Hanooneh IA, Lopez R, Tamimi TAR, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010; 51(6):1972-8.
- [9] Sung K-C, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol*. 2014; 60(5):1040-5.
- [10] Tsuneto A, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E, et al. Fatty liver incidence and predictive variables. *Hypertens Res*. 2010; 33(6):638-43.
- [11] Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Lau TK, Chan CK, Chim AM, et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Hong Kong: a population study with paired proton-magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2015; 33(6):638-43.
- [12] Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis*. 2016; 20(2):205-14.
- [13] Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol*. 2007; 17(11):863-9.
- [14] Zamin IJ, Mattos AA, Zettler CG. Non-alcoholic steatohepatitis in nondiabetic obese patients. *Can J Gastroenterol*. 2002; 16(5):303-7.
- [15] Losekann A, Weston AC, Carli LA, Espindola MB, Pioner SR, Coral GP, Nonalcoholic fatty liver disease in severe obese patients, subjected to bariatric surgery. *Arq. Gastroenterol*. 2013; 50(4): 285-9.
- [16] Ekstedt M, Nasr P, Kechagias S. Natural History of NAFLD/NASH. *Curr Hepatol Rep*. 2017; 16(4):391-7.
- [17] Mc Pherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired

biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol.* 2015; 62(5):1148 -55.

[18] Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systemic review and meta-analysis of paired –biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(4): 643 -54.

[19] Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005; 143(10):722-8.

[20] Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40(4):820-6.

[21] Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients.* 2013; 5(5):1544-60.

[22] Nerenda S, Alay Duseja. Screening of Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Whom and How? *J Clin Exp Hepatol.* 2019; 9(4):506-514.

[23] Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(3):274-85.

[24] Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. *Clin Med* 2007; 7(2):119-24.

- [25] Massoud O, Charlton M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2018; 22(1):201-11.
- [26] Fracanzani AL, Petta S, Lombardi R, Pisano G, Russello M, Consonni D, et al. Liver and Cardiovascular Damage in Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Association With Visceral Obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(10):1604-11.
- [27] Vassilatou E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Polycystic Ovary Syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(26):8351-63.
- [28] Fukusato T, Fukushima J, Shiga J, Takahashi Y, Nakano T, Maeyama S, et al. Interobserver variation in the histopathological assessment of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2005; 33(2):122-7.
- [29] Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(2): 475-85.
- [30] Vuppalanchi R, Unalp A, Van Natta ML., Cummings OW, Hameed T, et al. Effects of liver biopsy sample length and number of reading on sampling variability in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7(4); 481-6.
- [31] Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019; 156(5):1264-81.
- [32] Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(9):2467-74.

- [33] Kleiner DE, Brunt EM van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Desing and validation of a histological scoring system for nonalcoholicfatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41(6):1313-21.
- [34] Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Paradis V, Tordjman J, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012; 56(5):1751-9.
- [35] Festi D, Schiumenini R, Marasco G, Scaiola E, Pasqui F, Colecchia A. Non-invasive diagnostic approach to non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and future perspectives expert. *Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9(8):1039-53.
- [36] Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10(11):666-75.
- [37] Jayacumar S, Harrison SA, Loomba R. Noninvasive Markers of fibrosis and inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Rep*. 2016; 15(2):86-95.
- [38] Angulo P, Keach Jc, Batts KP, Lindor KD. Independent predictor of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999; 30(6):1366-62.
- [39] Kruger FC, Daniels CR, Kidd M, Swart G. Brundyn K, Van Rensburg C, et al. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S Afr Med J*. 2011; 101(7): 477-80.
- [40] Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validarion of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008; 57(10):1441-7.
- [41] Shah AG, Lydecker A, MurrayK, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Use of the FIB4 index non invasive evaluation of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7(10):1104-12.

- [42] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45(4):846-54.
- [43] Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Maeshiro T, Miyagi S, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(2): 255-9.
- [44] Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008; 47(2):455-60
- [45] Adams LA, George J, Bugianesi E, Rossi E, De Boer WB, van der Poorten D, et al. Complex non-invasive fibrosis model are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 (10):1536-43
- [46] Morra R, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Messous D, Ratziu V, Poynard T. Fibromax: towards a new universal biomarker of liver disease? *Expert Rev. Mol. Diagn* 2007; 7(5):481-90.
- [47] Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol*. 2013; 58(5):1007-19.
- [48] Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *Am J Roentgenol*. 2007; 189(6):W320-3.
- [49] Mohammadinia AR, Bakhtavar K, Ebrahimi-Daryani N, Habibollahi P, Keramati MR, Fereshtehnejad SM, et al. Correlation of hepatic vein Doppler waveform and hepatic artery resistance index with severity of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Ultrasound* .2010; 38(7):346-52.

- [50] Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012; 36(1):13-20.
- [51] Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assesment. *Radiology*. 2006; 239(1):105-12.
- [52] Tovo CV, de Mattos AZ, Coral GP, Branco FS, SuwaE, de Mattos AA. Noninvasive imaging assesment of non- alcoholicfatty liver disease: Focus on liver scintigraphy. *Word J Gastroenterol*. 2015; 21(15):4432-9.
- [53] Cowin GJ, Jonsson JR, BauerJD, AshS, Ali A, Osland EJ, et al. Magnetic Resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging*. 2008; 28(4):937-45.
- [54] Idilman IS, KeskinO, Celik A, Savas B, Halil A, Idilman R, et al. A comparison of liver fat content as determined by magnetic resonance imagin-protodensity fat fration and MRS versus liver histology in non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Rediol*. 2016; 57(3):271-8.
- [55] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fourier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Boil*. 2003; 29(12):1705-13.
- [56] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail Bet, al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement innonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51(2):454-62.
- [57] Festi D, Schiumerini R, Marasco G, Acaioli E, Pasqui F, Colecchia A. Non-invasive diagnostic approach to non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and future perspectives. *Expert Ver Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9(8):1039-53.

- [58] Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology*. 2011; 259(3):749-56.
- [59] Talwalkar JÁ, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath OS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging oh hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology* 2008; 47(1):332-42.
- [60] Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S. Nuclear hepatology- A textbook of hapatolobiliary diseases. 2^o ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000.
- [61] Groshar D, Slobodin G, Zuckerman E. Quantification of liver and Spleen Uptake of Tc- Phytate Colloid using SPECT: Detection of Liver Cirrhosis. *J Nucl Med*. 2002; 43(3):312-7.
- [62] Ziessman HA, O' Malley JP, Thrall JH. Nuclear Medicine. 2^o ed. Elsevier. 2013.
- [63] Vanlić-Razumenić N, Obradović V, Sismanović-Zivković M, Kostić K. Studies of the Chemical and biological properties of the Liver – imaging Agent Tc- Phytate Vanlic. *Nuc Med*. 1985; 24(2):71-4.
- [64] Masuda K, Ono M, Fukumoto M, Hirose A, Munekage K, Ochi T, et al. Usefulness of Technetium-99 m-2-methoxy-isobutyl-isonitrile liver scintigraphy for evaluating disease activity of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2012; 42(3):273-9.
- [65] Kikuchi M, Tomita K, Nakahara T, Kitamura N, Teratani T, Irie R, et al. Utility of quantitative 99mTc- phytate scintigraphy to diagnose early-stage non-alcoholic steatohepatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(2):229-36.

5 ARTIGO CIENTÍFICO

Manuscrito original a ser traduzido para o inglês e submetido ao periódico *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* (Fator de Impacto: 2,198). As normas para submissão ao periódico encontram-se no endereço eletrônico <http://edmgr.ovid.com/ejgh/accounts/ifaauth.htm>.

Título: Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA): avaliação do papel da cintilografia no diagnóstico da esteato hepatite.

Autores: Alessandro DÁvila da Silva¹, Ângelo Zambam de Mattos², Larissa Faraco Daros³, Osvaldo Estrela Anselmi⁴, Gabriela Coral⁵, Angelo Alves de Mattos*⁶.

1-Aluno do Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

2-Professor Adjunto de Gastroenterologia e do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da UFCSPA. Mestre e Doutor em Hepatologia.

3- Médica Nuclear do Serviço de Medicina Nuclear da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Especialista em Medicina Nuclear pela Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear

4- Chefe do Serviço de Medicina Nuclear da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Especialista em Medicina Nuclear pela Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear

5- Professora Adjunta de Gastroenterologia e do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da UFCSPA. Doutora em Ciências-Patologia.

6- Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia e do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da UFCSPA.

***Autor correspondente:** Angelo Alves de Mattos

Rua Professor Annes Dias 154/1103; Porto Alegre, RS, Brasil

Telefone:(51) 32269131

angmattos@hotmail.com

Conflitos de interesse: Nenhum a declarar.

RESUMO

Introdução: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a mais frequente causa de doença crônica hepática em todo o mundo. A presença de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) favorece a mortalidade dos pacientes tanto por doenças hepáticas como por causas cardiovasculares. O exame anatomopatológico é o padrão-áureo para diferenciação da atividade e dos diferentes estágios da DHGNA. No entanto, por tratar-se de um exame invasivo, com variabilidade amostral e observador dependente, métodos não-invasivos têm sido propostos. **Objetivo:** Avaliar o papel da cintilografia no diagnóstico da EHNA em pacientes obesos com DHGNA submetidos à cirurgia bariátrica. **Métodos:** Foram avaliados prospectivamente pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e que realizaram biópsia hepática no transoperatório entre outubro de 2016 e março de 2019. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados anteriormente ao procedimento. Foi realizada a cintilografia com Tecnécio-99m-fitato (^{99m}Tc -fitato) para avaliar as razões de captação fígado/baço, baço/coração e fígado/coração e com Tecnécio-99m-metoxi-isobutil isonitrila (^{99m}Tc -MIBI) para avaliar a razão fígado/coração. Posteriormente, os resultados foram comparados com aqueles provenientes do exame anatomopatológico com o intuito de avaliar a presença de EHNA. **Resultados:** Sessenta e um pacientes com DHGNA foram avaliados e distribuídos em 2 grupos: um com EHNA (n=49) e outro somente com esteatose (grupo sem esteato-hepatite; n=12). A média dos níveis de ALT no grupo com EHNA foi maior em relação ao grupo sem esteato-hepatite. Em relação à síndrome metabólica, observamos que os pacientes com esteato-hepatite apresentaram maior resistência insulínica (HOMA-IR). As imagens cintilográficas obtidas após infusão dos

radiofármacos e avaliadas as razões ^{99m}Tc -fitato fígado/baço, baço/coração, fígado/coração e ^{99m}Tc -MIBI fígado/coração não demonstraram diferença entre os grupos com e sem esteato-hepatite, com acurácia de 47,5%; 37,7%; 50,8% e 52,5% respectivamente. **Conclusão:** O presente estudo, que utilizou a cintilografia para detecção de EHNA, não demonstrou utilidade em diferenciar os grupos com e sem esteato-hepatite.

Palavras-Chave: doença hepática gordurosa não alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica, cintilografia hepática, exames não-invasivos.

Introdução

Mundialmente, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a causa mais frequente de doença hepática crônica. Sua prevalência global é estimada em torno de 25%, sendo relatadas maiores incidências no Oriente Médio e América do Sul [1]. Estudos epidemiológicos reconhecem a crescente incidência de DHGNA em adolescentes e adultos jovens, com conseqüente preocupação de evolução às formas mais graves da doença [2].

A DHGNA abrange a esteatose e a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) com potencial evolução para o surgimento de fibrose e conseqüente cirrose. O carcinoma hepatocelular (CHC) pode ocorrer, inclusive, independentemente da presença de cirrose [3,4]. Atualmente, a DHGNA pode ser considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica (SM), devendo ser enaltecida a sua associação com doenças cardiovasculares, diabetes e doença renal crônica [5]. A presença de EHNA aumenta o risco de mortalidade tanto por doenças hepáticas como por causas cardiovasculares, as quais são, na realidade, as principais causas de óbito nesta população [6, 7].

O exame anatomopatológico é o padrão-áureo para a diferenciação entre as formas de DHGNA, permitindo o diagnóstico e estadiamento da EHNA, uma vez que esta é a condição de maior risco para o paciente e que irá demandar uma maior intervenção terapêutica. No entanto, trata-se de um exame invasivo, com variabilidade amostral e cuja interpretação é observador-dependente. Além disso, a elevada prevalência de DHGNA torna impraticável a realização da biópsia na maioria dos pacientes [8-13].

Com o intuito de obter um diagnóstico não-invasivo na DHGNA, diversos testes vêm sendo propostos. Modelos preditivos baseados em testes correlacionados com parâmetros clínicos são as ferramentas mais utilizadas, dentre as quais destacam-se: a razão aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase (AST/ALT), o índice AST/ plaquetas (APRI); o BARD; o índice Fibrose 4 (FIB-4) e o *NFS (nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score)*. Apesar de serem testes simples, financeiramente acessíveis e apresentarem maior acurácia na identificação de fibrose (principalmente a avançada), possuem baixa sensibilidade e especificidade para diferenciar a esteatose da esteato-hepatite [14-18]. Existem ainda testes patenteados que, através de modelos matemáticos, também produzem escores preditivos. Entretanto, estes testes são caros e sua disponibilidade é limitada. Dentre eles, podemos citar Fibromax[®], que se propõe a estimar o grau de esteatose (*Steatotest*), esteato-hepatite (*Nashtest*) e fibrose (*Fibrotest*) [19,20].

Alguns marcadores séricos diretos estão associados à presença de inflamação hepática, como a citoqueratina 18 (CK18), a qual sugere a presença de EHNA. Outros marcadores de inflamação são leptina, adiponectina, proteína C reativa, interleucinas 6 e 8 e fator de necrose tumoral alfa. No entanto, até o momento, nenhum mostrou-se útil na prática clínica [21].

Os métodos de imagem são melhores para identificação da esteatose ou fibrose e não da presença de inflamação. O ultrassom representa o método disponível mais simples e prático para a detecção da esteatose, sendo de baixo custo [22, 23]. A tomografia computadorizada, apesar de mais específica, apresenta maior custo e utiliza radiação ionizante [24]. A ressonância magnética, por sua vez, parece ser o procedimento mais preciso na detecção de esteatose [24, 25]. Outros métodos como a elastografia transitória (Fibroscan[®]) e a elastografia por imagem de força de

radiação acústica (ARFI) - este último utilizado com maior acurácia em pacientes de maior índice de massa corpórea (IMC) - têm como principal característica avaliar a rigidez do fígado e a sua relação com o grau de fibrose hepática [24]. Atualmente, a ressonância magnética com elastografia provavelmente tenha a melhor acurácia na detecção de fibrose, apesar do custo elevado, da pouca disponibilidade e de poder apresentar rendimento reduzido em pacientes com deposição hepática elevada de ferro [24, 26].

De maneira geral, apesar de os métodos não-invasivos disponíveis não permitirem a diferenciação entre esteatose e esteato-hepatite, eles podem contribuir no diagnóstico de fibrose consideradas certas restrições dentro deste contexto. Considerando que as evidências sobre o uso da cintilografia para a avaliação da EHNA ainda são escassas [27, 28], o objetivo deste trabalho foi avaliar seu papel em detectar inflamação nos pacientes com DHGNA.

Pacientes e Métodos

Delineamento do estudo e desfechos

Trata-se de um estudo prospectivo que incluiu pacientes atendidos no Centro de Tratamento da Obesidade do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre, hospital de nível terciário no Sul do Brasil, no período de outubro de 2016 à março de 2019. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (CAAE: 37577314.8.0000.5335) e conduzido de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinki e diretrizes de boas práticas clínicas.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram elegíveis ao estudo pacientes candidatos à realização de cirurgia bariátrica, conforme indicações formais: idade entre 18 a 65 anos; IMC maior do que 40 Kg/m² ou maior do que 35 Kg/m² se associado a uma ou mais comorbidades graves relacionadas à obesidade; e comprovação de falha em emagrecer ou manter perda de peso após cuidados médicos realizados regularmente há pelo menos dois anos, através de dieta, atividade física, tratamento farmacológico e de psicoterapia [29].

Conforme previsto no protocolo cirúrgico assistencial, todos os pacientes incluídos realizaram biópsia hepática no transoperatório.

Foram excluídos do estudo pacientes com marcadores sorológicos positivos para o vírus da hepatite B (anti-HBc e HBsAg), da hepatite C (anti-HVC) e da

imunodeficiência humana (anti-HIV); pacientes com histórico de ingestão alcoólica superior a 30 g por dia para homens e 20 g por dia para mulheres; uso de medicamentos que favorecessem a esteatose; e portadores de hepatopatia crônica de outras etiologias (autoimune, hemocromatose, doença de Wilson e deficiência de alfa-1 antitripsina).

Obtenção dos dados e definição das variáveis

Os seguintes dados foram obtidos pela avaliação do paciente: gênero, idade, peso, altura, IMC e presença de comorbidades. A presença de diabetes mellitus foi considerada se um destes critérios a seguir fosse confirmado: níveis de hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl, glicemia de 2 horas após sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dl ou se o paciente reportasse a utilização de medicamentos para tratamento desta doença [30]. A presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi considerada naqueles pacientes em uso de anti-hipertensivos ou apresentando pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg [31]. A presença de dislipidemia foi baseada na apresentação de níveis séricos de triglicérides superiores a 180 mg/dl, colesterol total superior a 200 mg/dl ou se o paciente relatasse o uso de hipolipemiantes [32]. Adicionalmente, avaliou-se a contagem de plaquetas e seguintes parâmetros bioquímicos: AST, ALT, bilirrubinas, glicemia de jejum, triglicérides, colesterol total, colesterol LDL (*Low Density Lipoproteins*) e colesterol HDL (*High Density Lipoprotein*), albumina, ferritina, insulina e resistência insulínica (HOMA-IR). Todos os testes bioquímicos foram realizados segundo normas institucionais e recomendações dos fabricantes.

A análise histológica foi realizada através de material obtido por biópsia hepática transoperatória e avaliada por um patologista que desconhecia as informações clínicas do paciente. As técnicas de coloração utilizadas para análise do espécime foram hematoxilina/eosina e tricrômio de Masson, com objetivo de identificar a presença de fibrose. Para o diagnóstico da EHNA, verificou-se a presença de esteatose associada à balonização e presença de infiltrado inflamatório [33, 34].

A cintilografia hepática foi realizada no equipamento SIEMENS, modelo Symbia T2, tecnologia SPECT/CT, tomografia de 2 canais, e as imagens foram obtidas através do software Somaris/5, versão 8.5.10.30.

No protocolo com Tecnécio-99m-fitato (^{99m}Tc -fitato), após jejum de 8 horas e após 20 minutos da administração intravenosa de 8 mCi do radiofármaco, os pacientes realizaram imagens estáticas planares nas projeções anterior e posterior, incluindo fígado, baço e área cardíaca no campo de visão, até atingir 2100 milhões de contagens, em gama-TM câmara de 2 detectores equipada com colimador de baixa energia e alta resolução, de furos paralelos, matriz 512x512, zoom 1.23. Foram desenhadas regiões de interesse (ROI) no fígado, no baço e no coração, obtendo-se a média do número de contagens nestes órgãos, para cálculo das razões fígado/baço, baço/coração e fígado/coração, conforme protocolo institucional do Serviço de Medicina Nuclear.

No protocolo com Tecnécio-99m-metoxi-isobutil isonitrila (^{99m}Tc -MIBI), após jejum de 8 horas e após 10 minutos da administração intravenosa de 16 mCi do radiofármaco, os pacientes realizaram imagens estáticas planares nas projeções anterior e posterior incluindo o fígado e o coração no campo de visão, por 5 minutos, até atingir 1500 milhões de contagens em gama-câmara. Foram desenhadas ROI no fígado, lobo direito e no coração na projeção anterior, obtendo-se o número de

contagens nestes órgãos, para cálculo da razão fígado/coração, seguindo protocolo institucional.

A cintilografia hepática foi feita em até um mês antes da cirurgia, sendo que ambos protocolos foram realizados no mesmo dia.

Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas no programa IBM SPSS® versão 22.0. Os dados quantitativos foram descritos como média \pm desvio-padrão (DP). Adicionalmente, foram apresentadas mediana e amplitude devido à ruptura de pressupostos distribucionais por diversas variáveis. Dados categóricos foram apresentados por contagens e percentuais. Os dados quantitativos foram comparados através do teste U de Mann-Whitney e dados categóricos, pelo teste exato de Fisher. Medidas de desempenho diagnóstico como sensibilidade, especificidade e valores preditivos foram obtidos em tabelas 2 x 2 com seus respectivos intervalos de confiança baseados na distribuição binomial. Os pontos de corte foram baseados em valores aproximados às medianas do grupo esteato-hepatite. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Características dos pacientes

Noventa e três pacientes foram elegíveis para o estudo. Dez pacientes não completaram avaliação assistencial (desistência da cirurgia) e 22 pacientes não realizaram a biópsia por questões técnicas, totalizando 61 pacientes incluídos nas análises finais. Os pacientes com DHGNA foram distribuídos em 2 grupos: com presença de EHNA (n=49) e sem esteato-hepatite, somente com esteatose (n=12) seguindo a avaliação histopatológica da biópsia realizada no transoperatório.

Os aspectos clínicos e demográficos, laboratoriais e a presença de comorbidades foram comparados entre os grupos (**Tabela 1**). Destaca-se que os níveis de ALT no grupo da EHNA apresentaram média maior em relação ao grupo sem EHNA. No que tange à síndrome metabólica, observamos que os pacientes com esteato-hepatite, apresentaram maior resistência insulínica. Embora os níveis de triglicérides tenham sido maiores nos pacientes com EHNA, não houve diferença na frequência de dislipidemia entre os grupos. Da mesma forma, a despeito da diferença observada nos valores médios da glicemia, não foi demonstrada diferença na distribuição de diabetes mellitus entre os grupos com e sem EHNA.

As imagens cintilográficas obtidas após infusão do radiofármaco ^{99m}Tc -fitato para avaliação da razão fígado/baço, baço/coração, fígado/coração e de ^{99m}Tc -MIBI para a razão fígado/coração não foram diferentes entre os grupos (**Tabela 2**). Na **Figura 1**, estão apresentadas as distribuições dos radiofármacos nos grupos com e sem esteato-hepatite não alcoólica.

Após a avaliação de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia observamos valores poucos promissores da cintilografia para detecção de EHNA (**Tabela 3**).

Discussão

Sendo a DHGNA a enfermidade que mais frequentemente acomete o fígado atualmente, e tendo em vista a diferente história natural daqueles pacientes com EHNA ao serem comparados aqueles com esteatose, é de fundamental importância o diagnóstico diferencial. O exame anatomopatológico obtido por biópsia hepática, embora possa ser a ferramenta ideal para esta finalidade, torna-se inviável como prática rotineira, particularmente por ser um método invasivo [9, 10, 12, 13]. Assim, a identificação de métodos não-invasivos que possam avaliar o processo inflamatório na DHGNA é essencial quando se considera o diagnóstico nestas duas situações.

Os marcadores séricos, principalmente para identificação do processo inflamatório, são métodos caros, de pouca disponibilidade na prática clínica e pouco acurados. Os métodos de imagem, por sua vez, são considerados aceitáveis para detecção de esteatose simples e fibrose, mas limitados para o diagnóstico da esteato-hepatite [24]. Dentre eles, a cintilografia poderia representar um método de baixo risco e com custo relativamente baixo, favorecendo assim sua utilização para a identificação do processo inflamatório nestes pacientes. Estudos demonstraram que a disfunção reticuloendotelial das células de Kupffer contribui na patogênese da esteato-hepatite. Como o ^{99m}Tc -fitato é acumulado no fígado através da fagocitose pelas células de Kupffer, a diminuição de captação na cintilografia poderia ser um sensível marcador de progressão de esteatose para esteato-hepatite [27]. Da mesma forma, em decorrência do dano mitocondrial descrito na EHNA, a cintilografia com uso de outro radioisótopo, ^{99m}Tc -MIBI, também poderia demonstrar validade, uma vez que a redução da sua captação demonstraria a progressão para um estágio mais avançado da doença [28].

De acordo com o nosso conhecimento, existem apenas dois estudos demonstrando o papel da cintilografia em pacientes com EHNA em comparação ao grupo com esteatose simples [27, 28]. O primeiro estudo, realizado por Kikuchi e colaboradores, avaliou 37 pacientes com suspeita de DHGNA no momento da biópsia hepática (8 pacientes com esteatose simples e 29 com esteato-hepatite), demonstrando captação de ^{99m}Tc -fitato fígado/baço reduzida no grupo com EHNA em relação ao grupo com esteatose simples. Esta diminuição foi observada em todos os estágios da EHNA, e a razão fígado/baço foi identificada como um preditor independente na diferenciação entre EHNA e esteatose. [27]. Posteriormente, Masuda e colaboradores avaliaram 26 pacientes com diagnóstico histológico de DHGNA, sendo 4 com esteatose simples, 11 considerados *borderline* e 11 pacientes com EHNA. Neste estudo, foi utilizado o radiofármaco ^{99m}Tc -MIBI, e a razão fígado/coração apresentou-se significativamente menor no grupo com EHNA em relação ao grupo com esteatose [28]. Embora ambos os estudos suportem a utilidade da cintilografia no diagnóstico de EHNA, os resultados aqui apresentados não foram ao encontro daqueles anteriormente descritos, não tendo sido observada diferença estatística entre os grupos com e sem EHNA, tanto com a utilização de ^{99m}Tc -fitato, quanto com a ^{99m}Tc -MIBI. Apesar de que no presente estudo tenha-se optado por determinar uma ROI que contemplaria maior extensão do tecido hepático, diferentemente dos estudos citados [27,28], não observamos uma maior precisão nos resultados.

Ao analisarmos os estudos de Kikuchi e colaboradores [27] e Masuda e colaboradores [28] destaca-se o perfil de pacientes avaliados, uma vez que os mesmos apresentavam uma média de IMC em torno de 25-30 Kg/m², diferentemente da população incluída neste estudo, cuja média do IMC foi de 42,5 Kg/m². Este fato

chama atenção, pois poderíamos inferir que, embora sejam populações distintas, no estudo em foco por tratar-se de obesos que realizaram cirurgia bariátrica, os mesmos poderiam apresentar um maior grau de inflamação, o que favoreceria a uma maior distinção entre os grupos.

Quando avaliada a razão de ^{99m}Tc -fitato fígado/baço percebemos uma redução da taxa de absorção do radiofármaco, embora sem valor significativo. A partir desta observação, ponderamos que uma melhor distribuição dos grupos avaliados a partir de um aumento amostral de pacientes com esteatose poderia trazer resultados mais precisos.

A despeito do mérito deste trabalho ser um estudo prospectivo e possuir avaliação histológica em todos pacientes, a sua principal limitação encontra-se no número de pacientes avaliados, em particular no grupo de pacientes sem esteato-hepatite. Neste sentido, ressaltamos as dificuldades para o cálculo mínimo de pacientes necessários para um estudo mais apurado, tendo em vista a escassez de trabalhos publicados até o momento. Mesmo assim, o presente estudo incluiu 61 pacientes, enquanto os estudos de Kikuchi e colaboradores [27] e Masuda e colaboradores [28] avaliaram 37 e 26 pacientes, respectivamente.

Na busca de propor um teste não invasivo para detecção da EHNA através da cintilografia, não foi possível demonstrar a sua utilidade na diferenciação dos grupos com ou sem esteato-hepatite. Entretanto, ressalta-se que houve uma menor captação com o radiofármaco ^{99m}Tc -fitato fígado/baço nos pacientes com EHNA, o que pode sugerir que o aumento da população avaliada, principalmente do grupo sem EHNA, poderia trazer resultados mais consistentes.

Referências

- [1] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assesment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64:74-84.
- [2] Doycheva I, Watt KD, Alkhoury N. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents and young adults: The next frontier in the epidemic. *Hepatology* 2017; 65:2100-2109.
- [3] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM Cusi K, 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. *Hepatology* 2018; 67:328-57.
- [4] Mikolasevic I, Milic S, Stimac D, Milic S, Grgic I, Orlic L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease – A multisystemic disease? *World J Gastroenterol* 2016; 22:9488-505.
- [5] Boppidi H, Daram SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestatation of the metabolic syndrome. *Postgrad Med* 2008; 120:E01-7.
- [6] Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Henry L, Loomba R, Makhlof H, et al. Nonalcoholic steatofibrosis independently predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun* 2017; 1:421-8.
- [7] Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Agrawal R, Kaur I, Younoszai Z, et al. Predictors of all-cause mortality and liver –related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2013; 58:3017-22.
- [8] Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013; 58:1007-19.

- [9] Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20:475–85.
- [10] Ekstedt M., Hagstrom H., Nasr P, Fredrikson M, Stal 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. *Hepatology* 2015; 6:1547-54.
- [11] Bedossa P, Pater K. Biopsy and noninvasive methods to assess progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2016; 150:1811-22.
- [12] Alkhoury N. and Feldstein A. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: Are we there yet? *Metabolism* 2016; 65:1087-95.
- [13] Ângulo 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. *Gastroenterology* 2015; 149:389-97.
- [14] Angulo P, Keach Jc, Batts KP, Lindor KD. Independent predictor of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999; 30(6):1366-62.
- [15] Kruger FC, Daniels CR, Kidd M, Swart G. Brundyn K, Van Rensburg C, et al. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S Afr Med J*. 2011; 101(7): 477-80.
- [16] Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008; 57(10):1441-7.
- [17] Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Use of the FIB4 index non invasive evaluation of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7(10):1104-12.

- [18] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45(4):846-54.
- [19] Morra R, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Messous D, Ratziu V, Poynard T. Fibromax: towards a new universal biomarker of liver disease? *Expert Rev. Mol. Diagn* 2007; 7:481–90.
- [20] Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Messous D, Munteanu M, Ibert-Bismut F, et al. Diagnostic Value of Biochemical Markers (NashTest) for the Prediction of Non Alcoholic Steato Hepatitis in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6:34.
- [21] Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Maeshiro T, Myagi S, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11:255-9.
- [22] Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013; 58:1007-19.
- [23] Grandison GA, Ângulo P. Can NASH be diagnosed, graded, and staged noninvasively? *Clin Liver Dis* 2012; 16:567-85.
- [24] Tovo CV, Mattos AZ, Coral GP, Branco FS, Suwa E, Mattos AA. Noninvasive imaging assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on liver scintigraphy. *World J Gastroenterol* 2015; 21:4432-9.
- [25] Cowin Gj, Jonsson JR, Bauer Jd, Ash S, Ali A, Osland EJ, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28:937-45.

- [26] Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 2011; 259:749-56.
- [27] Kikuchi M, Tomita K, Nakahara T, Kitamura N, Teratani T, Irie R, et al. Utility of quantitative ^{99m}Tc-phytate scintigraphy to diagnose early-stage non-alcoholic steatohepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44:229-36.
- [28] Masuda K, Ono M, Fukumoto M, Hirose A, Munekage K, Ochi T, et al. Usefulness of Technetium-99 m-2-methoxy-isobutyl-isonitrile liver scintigraphy for evaluating disease activity of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2012; 42:273-9.
- [29] ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. *Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016*. 4 ed. 2016.
- [30] American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1):S13-S27.
- [31] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines *Hypertension* 2018; 71:1269-1324.
- [32] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:3168–3209.

[33] Kleiner DE, Brunt ME, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cumming OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41:1313-21.

[34] Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012; 32:3-13.

Tabela 1: Distribuição dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos grupos com e sem Esteato-hepatite.

	Total n=61	Sem Esteato-hepatite n=12	Com Esteato- hepatite n=49	<i>p</i>
Idade* (anos)	39,4 ± 9,1	36,1 ± 8,4	40,2 ± 9,2	0,159 ^a
Sexo feminino**	49 (80,3)	9 (7,5)	40 (81,6)	0,689 ^a
IMC* (kg/m ²)	42,5 ± 5,5	44,5 ± 3,8	42,1 ± 5,7	0,050 ^a
ALT* (U/L)	36,3 ± 21,2	24,6 ± 10,3	39,1 ± 22,0	0,009^a
AST* (U/L)	26,4 ± 11,1	22,3 ± 6,3	27,4 ± 1,8	0,167 ^a
Bilirrubinas* (mg/dl)	0,4 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,956 ^a
Triglicerídeo* (mg/dL)	177,3 ± 160,8	105,6 ± 34,8	198,9 ± 74,5	0,011^a
CT* (mg/dL)	193,9 ± 38,6	174,8 ± 30,4	198,5 ± 39,3	0,059 ^a
HDL* (mg/dL)	47,1 ± 10,4	53,6 ± 11,2	45,6 ± 9,7	0,038^a
LDL* (mg/dL)	114 ± 29	100 ± 26	117 ± 28	0,106 ^a
Glicose* (mg/dL)	104,5 ± 33,0	87,2 ± 8,8	108,8 ± 35,3	0,004^a
Insulina* (U/L)	20,7 ± 9,1	16,8 ± 5,8	21,7 ± 9,5	0,037^a
HOMA-IR*	5,5 ± 3,3	3,8 ± 1,5	6,0 ± 3,5	0,013^a
Plaquetas* (mm ³)	274573 ± 67274	272000 ± 68747	275204 ± 67616	0,949 ^a
Ferritina* (ng/mL)	240,9 ± 226,6	214,6 ± 157,2	247,3 ± 241,5	0,986 ^a
Albumina* (g/dL)	4,2 ± 0,3	4,2 ± 0,3	4,2 ± 0,3	0,964 ^a
Hipertensão**	28 (45,9)	3 (25,0)	25 (51,0)	0,122 ^b
Diabetes**	14 (23,0)	1 (8,3)	13 (26,5)	0,264 ^b
Dislipidemia**	12 (19,7)	0 (0)	12 (24,5)	0,100 ^b

*Dados apresentados como média ± DP; ** Dados apresentados como número de pacientes (% de pacientes); ^ateste de Mann-Whitney, ^b teste exato de Fisher. IMC: índice de massa corpóreo; ALT: alaninoaminotransferase; AST: aspartatoaminotransferase; CT: colesterol total

Tabela 2: Comparação dos valores das razões da cintilografia entre pacientes com e sem Esteato-hepatite.

	Todos (n=61)	Sem esteato- hepatite (n=12)	Com esteato- hepatite (n=49)	p^a
^{99m}Tc-fitato				
fígado/baço				
Média ± DP	5,73 ± 2,60	7,43 ± 4,46	5,32 ± 1,73	
Mediana	5,35	7,05	5,31	0,095
(mínimo – máximo)	2,67 – 19,49	3,18 – 19,49	2,67 – 10,59	
^{99m}Tc-fitato				
baço/coração				
Média ± DP	2,25 ± 0,65	2,03 ± 0,62	2,30 ± 0,65	0,207
Mediana	2,17	1,99	2,26	
(mínimo – máximo)	1,01 – 4,23	1,01 – 3,33	1,30 – 4,23	
^{99m}Tc-fitato				
fígado/coração				
Média ± DP	11,90 ± 3,08	13,21 ± 3,89	11,58 ± 2,80	0,179
Mediana	11,85	12,84	11,56	
(mínimo – máximo)	6,10 – 19,84	6,81 – 19,84	6,10 – 17,96	
^{99m}Tc-MIBI				
fígado/coração				
Média ± DP	2,08 ± 0,71	2,32 ± 0,84	2,02 ± 0,67	0,171
Mediana	1,92	2,19	1,92	
(mínimo – máximo)	1,11 – 4,31	1,51 – 4,31	1,11 – 4,26	

^a Teste U de Mann-Whitney.

Tabela 3: Valores da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e da acurácia da cintilografia no diagnóstico de Esteato-hepatite.

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
^{99m}Tc-fitato fígado/baço ≤ 5	44,9	58,3	81,5	20,6	47,5
^{99m}Tc-fitato baço /coração ≤ 2	34,7	50,0	73,9	15,8	37,7
^{99m}Tc-fitato fígado/coração ≤ 11,5	46,9	66,7	85,2	23,5	50,8
^{99m}Tc-MIBI fígado/coração ≤1,9	49	66,7	85,7	24,2	52,5

CONCLUSÕES

6.1 Geral

A cintilografia não se mostrou uma ferramenta útil para o diagnóstico de EHNA.

6.2 Específicas

- O resultado da cintilografia com ^{99m}Tc -fitato utilizada para o cálculo da razão de captação fígado/baço, da razão de captação baço/coração e da razão de captação fígado/coração não demonstrou diferença entre os grupos com e sem esteato-hepatite.
- A cintilografia com ^{99m}Tc -MIBI utilizada para o cálculo da razão de captação fígado/coração não apontou diferença entre os grupos com e sem esteato-hepatite.

6 ANEXO I – FICHA DE COLETA DE DADOS

Data: ___/___/___

Registro: _____

IDENTIFICAÇÃO

Data Nascimento: ___/___/___

Idade: _____ anos

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Telefone: _____ Celular: _____

E-mail: _____

Profissão: _____

Escolaridade: () nenhuma () básica () primeiro grau () segundo grau () superior

Cor (0) branca (1) não-branca

HISTÓRIA CLÍNICA

CODIFICAÇÃO: (0) ausente, (1) presente, (2) apresentou no passado (9) não sabe

Duração: (0) ausente Medicamento: (88) NSA

() HAS há _____ anos

medicamento: _____

() DM há _____ anos

medicamento: _____

() Dislipidemia há _____ anos

medicamento: _____

() Obesidade há _____ anos

medicamento: _____

() Doença vascular periférica há _____ anos

medicamento: _____

() Apneia do sono

() Outras: _____

Atividade Física: (0) sedentário (1) irregular (2) regular

Duração: _____ minutos

Tipo de atividade física _____

Tabagismo:

(0) Não fumante

(1) Ex-fumante

(2) Fumante

Iniciou aos _____ anos

Maços/dia _____

Parou aos _____ anos

Maços/dia _____

Ingesta de bebida Alcoólica () [(0) não (1) sim]

Tipo bebida: _____

Frequência bebida: () [(1) diária (2) semanal (3) mensal (4) anual]

Quantas vezes? _____ Quantidade consumida por vez: _____ doses

Exame físico e antropométrico	Data	Data	Data
Peso (kg)			
Altura (m)			
IMC (kg/m ²)			
PA (mmHg)			
FC (bpm)			

Exames bioquímicos	Data	Data	Data
ALT (U/L)			
AST (U/L)			
Bilirrubina total (mg/dL) /			
Albumina (g/dL)			
Fosfatase Alcalina			
GGT			
TP			
Eletroforese proteína			
FAN			
Hematócrito/hemoglobina			

Colesterol total (mg/dL)			
Colesterol HDL (mg/dL)			
Colesterol LDL (mg/dL)			
Triglicerídeos(mg/dL)			
Glicose (mg/dL)			
Hemoglobina glicada			
HOMA-IR/Insulina (U/ml)			
Proteína C reativa (mg/L)			
Ferritina			
Plaquetas (/mm ³)			
Ferro			
Saturação transferrina			
Anti-HVA			
Anti-HIV			
Anti-HCV			
HBsAg			
Anti-HBs			
Anti- HBc			

Ecografia abdominal total

Teste ergométrico

Ecocardiograma com doppler bidimensional