

# PROTOCOLO

HC-UFTM/EBSERH

## Diagnóstico e Manejo Ambulatorial da Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica

Versão: 2 | 2024



Hospital de Clínicas



**SUPERINTENDENTE**

Luciana de Almeida Silva Teixeira

**GERENTE DE ATENÇÃO À SAÚDE**

Luiz Antonio Pertili Rodrigues de Resende

**DIVISÃO DE GESTÃO DO CUIDADO**

Fernando de Freitas Neves

**Revisão de conteúdo e elaboração da versão atual**

Ana Flávia Carrijo Chiovato, Unidade de Clínica Médica

**Avaliação e validação**

Vinícius dos Santos Sguerri, Unidade de Clínica Médica

**Validação**

Matheus Marins da Rocha Borges, Comissão de Protocolos Assistenciais Multiprofissionais

Cristina da Cunha Hueb Barata de Oliveira, Unidade de Vigilância em Saúde

Ivone Aparecida Vieira da Silva, Setor de Cuidados Especializados

Fernando de Freitas Neves, Divisão de Gestão do Cuidado

**Registro, análise e revisão final**

Ana Paula Corrêa Gomes, Comissão de Gestão da Qualidade Documental

**Aprovação**

Luiz Antonio Pertili Rodrigues de Resende, Gerência de Atenção à Saúde

Data da emissão: 7/10/2024

Código do documento: PRT.CPAM.077

ISBN:

Cópia eletrônica não controlada. Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte e sem fins lucrativos. © 2024, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Todos os direitos reservados  
[www.ebserh.gov.br](http://www.ebserh.gov.br)



## 1. OBJETIVO

Definir o fluxograma para diagnóstico, estadiamento e manejo ambulatorial de pacientes portadores de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) na Unidade de Clínica Médica e Gastroenterologia Clínica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC UFTM).

## 2. JUSTIFICATIVA

A MASLD, anteriormente definida como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), consiste na doença hepática mais frequente no mundo com prevalência estimada de 30%. Cerca de 20% dos pacientes podem evoluir com injúria hepática, processo inflamatório e maior risco de fibrose hepática, fenótipo definido como esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH). Apesar de apresentar-se de forma silenciosa na maioria dos casos, MASH pode evoluir com cirrose (5%) e doença em estágio terminal. Atualmente, MASH consiste na principal indicação de transplante hepático para mulheres e pacientes acima de 65 anos e deve ultrapassar o etilismo como principal indicação de transplante para todos os pacientes, sendo fundamental elaboração de protocolo para diagnóstico precoce, estadiamento e manejo adequado para melhor condução dos pacientes.

## 3. DEFINIÇÕES

MASLD: esteatose hepática na presença de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidade ou pelo menos um fator de risco cardiometabólico adicional (índice de massa corporal - IMC  $\geq 25$ , aumento da circunferência abdominal, pré-DM, hipertrigliceridemia, HDL  $< 40$  em homens, HDL  $< 50$  em mulheres, pressão arterial  $\geq 130/85$  ou tratamento de hipertensão arterial sistêmica - HAS).

MASH: subtipo inflamatório da MASLD com presença de esteatose, balonização de hepatócitos e inflamação lobular, podendo estar associada ou não à fibrose. Pode evoluir para cirrose e está associada a maior risco de carcinoma hepatocelular. Cerca de 15-20% dos pacientes com MASLD evoluem com MASH com a progressão da doença.

Cirrose: disfunção hepática crônica caracterizada pela alteração da sua arquitetura normal, com substituição do parênquima por nódulos de regeneração (fibrose grave – grau 4).

Carcinoma hepatocelular (CHC): tumor maligno primário do fígado, geralmente se desenvolve no contexto de doença hepática crônica e pode ser assintomático nos estágios precoces.

## 4. HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO

A MASLD evolui sem complicações hepáticas na maioria dos pacientes, estando associada principalmente a desfechos cardiovasculares desfavoráveis. Apresenta como fatores de risco DM2, síndrome metabólica - SM, resistência insulínica, obesidade, dislipidemia, HAS e fatores genéticos. O aumento das enzimas hepáticas (transaminases) e a presença de fibrose são os principais fatores preditivos de progressão da doença hepática, sendo que cerca de 20% dos pacientes evoluem com MASH e apresentam maior risco de evolução para cirrose e suas complicações.

A maioria dos pacientes é assintomática e, quando presentes, os sintomas são inespecíficos (fadiga, dor abdominal vaga). Geralmente, o diagnóstico é feito durante o acompanhamento de outras condições por alteração de exames laboratoriais e/ou de imagem do abdome. No entanto, o diagnóstico pode ser realizado de forma tardia, na presença de disfunção hepática, hipertensão portal (hemorragia digestiva alta - HDA varicosa, ascite, encefalopatia

hepática) e CHC, podendo ser evidenciado ao exame físico icterícia, telangiectasias, eritema palmar, ginecomastia, ascite e circulação colateral na região abdominal.

## 5. EXAMES DIAGNÓSTICOS

A ultrassonografia é o método de imagem mais utilizado para diagnóstico de esteatose hepática, uma vez que é amplamente disponível, não-invasivo e de baixo custo. Apresenta sensibilidade de 85% e especificidade de 94%, tendo a biópsia como referência. Suas limitações são a baixa sensibilidade para detecção de esteatose abaixo de 20%, variabilidade interoperador e limitação técnica em pacientes obesos.

A quantificação de esteatose pela Ressonância Magnética é uma técnica precisa com capacidade de quantificar a gordura hepática com alta acurácia. No entanto, custo e disponibilidade limitada restringem seu uso na prática clínica. O diagnóstico de MASLD requer:

- Esteatose evidenciada por imagem;
- DM2, obesidade ou pelo menos um fator de risco cardiometabólico;
- Ausência de consumo significativo de álcool (menor que 20g/dia e 30g/dia para mulher e homem, respectivamente)

Outras causas devem ser consideradas quando os fatores de risco mais comuns para MASLD não estiverem presentes. Nessas situações, devem ser investigados: hepatite C, medicamentos (amiodarona, tamoxifeno, corticoide, metotrexato), doença de Wilson, doença celíaca e endocrinopatias, como hipotireoidismo.

## 6. ESTADIAMENTO DE INFLAMAÇÃO E FIBROSE

A presença de esteato-hepatite e fibrose são fatores prognósticos na MASH. O grau de fibrose hepática pode ser estimado de forma não-invasiva, por meio de escores laboratoriais (FIB-4 e NFS) e elastografia hepática, ou invasiva pela biópsia hepática. Esta consiste no padrão de referência para avaliação de fibrose e permite análise da inflamação. Na maioria dos casos, a biópsia não é necessária, no entanto, ainda consiste no método diagnóstico definitivo de MASH e pode ajudar a descartar causas alternativas de lesão hepática. No entanto, pode estar associada a complicações, sendo recomendado inicialmente os testes não invasivos para determinação do estágio de fibrose. Tais métodos têm baixa sensibilidade para fibrose leve e moderada e não avaliam inflamação, sendo indicados para descartar fibrose avançada:

- Escores laboratoriais:
  - ✓ NAFLD fibrosis score: escore baseado em seis variáveis (idade, IMC, hiperglicemia, plaquetas, albumina e relação AST/ALT). Pontuação menor ou igual a - 1,455 teve 90% de sensibilidade e 60% de especificidade para excluir fibrose avançada, enquanto uma pontuação maior que 0,676 teve 67% de sensibilidade e 97% de especificidade para identificar a presença de fibrose avançada.
  - ✓ Fibrosis-4 index (FIB-4): algoritmo baseado na contagem de plaquetas, idade, AST e ALT. Pontuação menor que 1,3 é improvável para fibrose avançada e maior que 2,67 é compatível com fibrose avançada. Pode não detectar até 10% dos indivíduos com fibrose avançada.
- Elastografia hepática: exame complementar que avalia de forma objetiva as propriedades biomecânicas do tecido hepático com base na velocidade da onda de cisalhamento, estimando rigidez, e, conseqüentemente grau de fibrose. Pode discriminar os seguintes estágios – F0-F1: fibrose ausente ou leve, F2: fibrose moderada, F3: fibrose avançada e F4: cirrose.

- Exames da imagem: avaliação da anatomia hepática e de sinais de hipertensão portal (presentes na fibrose avançada) – ultrassonografia de abdome, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Não são sensíveis para diagnóstico de fibrose em estágios iniciais, nem avaliam inflamação.
- Biópsia Hepática: é o exame padrão ouro para avaliação de inflamação e fibrose. Deve ser realizada nos pacientes que se beneficiam do diagnóstico, orientação terapêutica e determinação prognóstica.
  - Esteatose e inflamação:
    - Não DHGNA: <5% esteatose
    - DHGNA com inflamação: ≥5% de esteatose, com ou sem inflamação lobular e portal
    - NASH: esteatose com inflamação lobular e portal e balonização hepatocelular
  - Fibrose:
    - F0 – sem fibrose, F1 – fibrose perisinusoidal ou periportal, F2 – fibrose perisinusoidal e portal/periportal, F3 – fibrose em ponte, F4 – cirrose, nódulos de regeneração.

## 7. AVALIAÇÃO DO PACIENTE E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

### 7.1. Triagem

Indicada para pacientes de alto risco (DM2, obesidade), presença de fatores de risco cardiometabólicos e/ou alteração de enzimas hepáticas.

- Método inicial: Ultrassonografia de abdome superior;
- Exame normal e alta suspeita e/ou limitação pela ultrassonografia: considerar ressonância de abdome com quantificação de gordura hepática;
- Enzimas hepáticas: AST, ALT, GGT.

### 7.2. Diagnóstico diferencial e investigação de doenças concomitantes

- Solicitar: anti-HCV, HBsAg, anti-HBC total, anti-HBS, FAN, anti músculo liso, anti-LKM1, Imunoglobulina IgG, ceruloplasmina e cobre sérico, ferritina, capacidade ferropéxica, alfa-1-anti tripsina e anti-transglutaminase tecidual IgA.
- Investigar uso de medicações associadas a esteatose hepática (exemplo: metotrexato, amiodarona, tamoxifeno, corticosteroides).

### 7.3. Estratificação de risco

- FIB-4 e NFS: bom valor preditivo negativo, usados inicialmente para descartar fibrose avançada.
  - Fibrose avançada excluída: manter seguimento do paciente com enzimas e escores não invasivos conforme fatores de risco.
  - Escores indeterminados ou sugestivos de fibrose moderada, avançada ou cirrose (F2 a F4): avaliação adicional com elastografia hepática é recomendada, estando disponível no serviço.
- Biópsia Hepática:
  - Marcadores não invasivos indeterminados ou sugestivos de fibrose ≥F2
  - Suspeita de outras etiologias, para diagnóstico diferencial, ou diagnóstico de doença hepática concomitante
  - Alteração de transaminases persistente por mais de 6 meses.

- Ausência de resposta às medidas comportamentais e programação de tratamento medicamentoso.

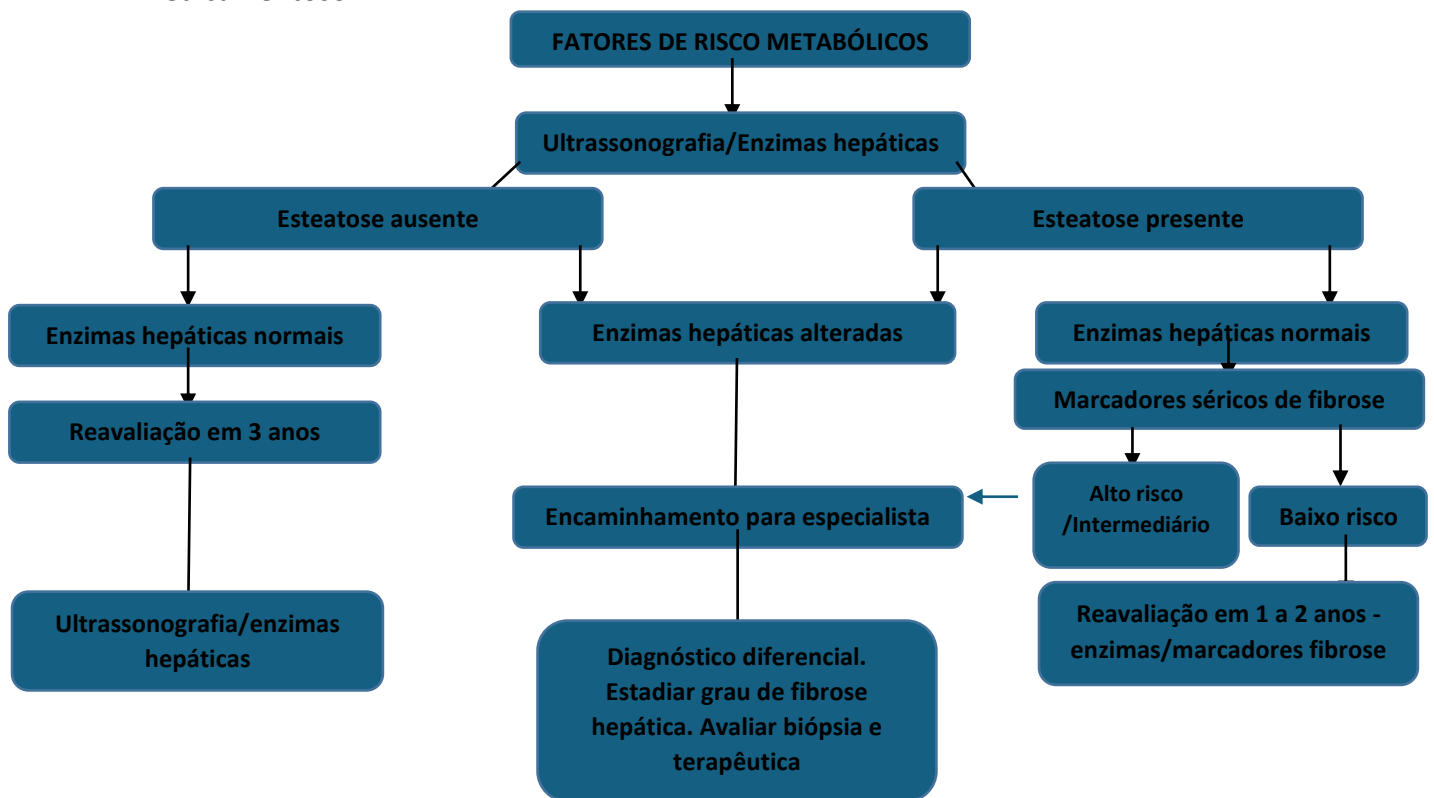


Figura 1. Fluxograma para diagnóstico e monitorização diante da suspeita de MASLD. Adaptado de *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, 2016*

#### 7.4. Avaliação de risco cardiovascular

- Escore de Framingham;
- Rastreamento de DM, HAS e dislipidemia;
- Rastreamento de doença renal crônica.

#### 7.5. Encaminhamento para ambulatório de Hepatologia

Os escores de fibrose FIB-4 e NAFLD devem ser calculados em todos os pacientes com NAFLD em sua avaliação inicial, juntamente com enzimas e função hepática. Encaminhar para Ambulatório de Hepatologia nas seguintes situações:

- Alteração de enzimas hepáticas persistente;
- Escore indeterminado;
- Escore sugestivo de fibrose avançada (F3-F4);
- Evidências clínicas, laboratoriais ou radiológicas de hepatopatia crônica e/ou hipertensão portal.

#### 7.6. Rastreamento do carcinoma hepatocelular

- Não é recomendado o rastreamento de CHC em pacientes com MASLD ou MASH não cirróticos e sem fibrose grave (<F3).
- Está indicado o rastreamento de CHC em pacientes com fibrose avançada e cirróticos (F3 e F4), devendo ser realizados ultrassonografia de abdome superior com doppler e alfa feto proteína a

cada seis meses. Se visualização hepática for inadequada, complementar com tomografia ou ressonância magnética.

## **8. TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO**

O tratamento de primeira linha da MASLD consiste na modificação de estilo de vida, dieta, atividade física, com objetivo de perda ponderal, sendo benéfico na redução da inflamação e da fibrose. Terapia medicamentosa deve ser considerada em pacientes selecionados, estando limitada a pacientes com esteato-hepatite e fibrose comprovadas por biópsia.

### **8.1. Atividade física**

Eficaz na redução da esteatose hepática e controle de fatores de risco. Atividades aeróbicas e de resistências são eficazes e a combinação de ambas é capaz de proporcionar maiores benefícios aos pacientes, devendo ser orientadas de acordo com a aptidão física e suas limitações, mesmo em pacientes com IMC normal.

- Atividade aeróbica de intensidade moderada pelo menos 150 minutos/semana (três ou mais dias na semana);
- Exercício físico de resistência, pelo menos duas vezes na semana.

### **8.2. Dieta**

O encaminhamento para o nutricionista é essencial, sendo evidenciado benefício da Dieta Mediterrânea (rica em frutas, vegetais, nozes, legumes, peixes, frutos do mar, grãos integrais e azeite, além da ingestão reduzida de carne vermelha, alimentos processados e carboidratos refinados). A ingestão de 1-3 xícaras de café ao dia pode ser considerada para redução do risco de progressão da fibrose.

- Redução da ingestão de alimentos ricos em gordura saturada – óleo de palma (alimentos processados, manteiga e laticínios com alto teor de gordura), carnes gordurosas, bolos, biscoitos, sorvetes e demais doces;
- Limitação do consumo de frutose;
- Redução da ingestão de bebidas açucaradas;
- Incentivar ingestão de frutas e vegetais, fibras, vitaminas (C e E) e antioxidantes.

### **8.3. Etilismo**

Os dados atuais não permitem recomendações de qualquer quantidade de consumo de álcool para reduzir riscos cardiovasculares ou outros riscos relacionados à saúde em pacientes com MASLD, de forma que qualquer nível de consumo de álcool pode estar ao agravamento da doença hepática.

- A estratégia mais segura em pacientes com DHGNA é evitar qualquer consumo de álcool. No entanto, se os pacientes optarem por consumir álcool, deve ser recomendado abaixo do limite de 14 e 21 doses por semana para mulheres e homens, respectivamente.
- Pacientes com MASH e/ou fibrose moderada a avançada devem abster-se do consumo de álcool visto alto risco de progressão da doença. Não foi estabelecida uma quantidade segura de uso de álcool nesses pacientes.

#### 8.4. Perda ponderal

A perda ponderal é uma das medidas com maior associação com melhora histológica hepática na presença de MASH. Quando ocorre em pelo menos 5%, é capaz de reduzir a esteatose. A perda ponderal maior que 7% foi associada a melhora dos escores inflamatórios, enquanto que perda ponderal maior que 10% foi associada a regressão da fibrose em até 45% dos pacientes.

- Meta de perda de peso: 7-10% do peso corporal.

#### 8.5. Medicamentoso

Estudos randomizados já têm demonstrado benefício de determinados medicamentos na redução de inflamação e fibrose. Atualmente, uma nova medicação (Resmetirom – agonista do hormônio tireoidiano tipo b) foi aprovada pelo FDA para tratamento da MASH em pacientes não cirróticos com fibrose  $\geq$ F2, ainda não disponível no Brasil. À princípio, a terapia medicamentosa está limitada aos pacientes com MASH e fibrose comprovadas por biópsia, devendo ser individualizada. No estágio cirrótico (F4), nenhuma terapia medicamentosa direcionada a MASH é atualmente recomendada.

- Vitamina E: antioxidante. 800UI ao dia esteve associada a melhora dos escores de atividade inflamatória, sem melhora da fibrose. Relatos de associação com câncer de próstata e acidente vascular cerebral. No último *guideline* da Associação Europeia para Estudo do Fígado de 2024, visto falta de demonstração robusta de eficácia histológica e risco de efeitos colaterais, a vitamina E não foi recomendada como terapia direcionada ao MASH.
- Pioglitazona: agonista do receptor PPAR- $\gamma$ , ação na resistência insulínica. Efeitos colaterais associados são ganho de peso, perda de massa óssea e potencial associação com neoplasia de bexiga. Estudos mostraram benefício da medicação em pacientes com ou sem diabetes, sendo indicada na presença de esteatohepatite e/ou fibrose  $\geq$  F2. Dose recomendada é de 30 a 45mg ao dia. Contraindicada na insuficiência cardíaca classe III ou IV.

Nas situações em que mudança de estilo de vida tem sido insuficiente para promover a perda ponderal desejada, é recomendado o uso de fármacos para redução de peso nos pacientes com DM2, MASLD e IMC  $\geq$ 27 kg/m<sup>2</sup>.

- Análogos de GLP-1: disponíveis para tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e obesidade. Evidência de eficácia na MASH associada principalmente a perda de peso, com melhora da esteato-hepatite e menor progressão para fibrose. Efeitos colaterais: diarreia, constipação e hiporexia. Segura em pacientes com MASH e cirrose compensada, sendo indicada na presença de obesidade e/ou DM2. Mais estudos são necessários para que possa ser recomendada para tratamento específico de MASH.
- Estatinas: indicadas na presença de dislipidemia e alto risco cardiovascular. Pacientes com MASLD ou MASH não apresentam maior risco de lesão hepática grave associada às estatinas, podendo ser utilizadas com segurança. Devem ser evitadas na presença de cirrose descompensada.

Não há evidências para uso dos inibidores de SGLT2 ou metformina para MASLD. São seguros e devem ser utilizados para suas respectivas indicações: DM2, insuficiência cardíaca e doença renal crônica.

### **8.6. Cirurgia bariátrica**

A cirurgia bariátrica pode ser uma medida eficaz para perda ponderal e controle de comorbidades (HAS, DM2), no entanto MASH isoladamente ainda não consiste em indicação formal. Sua indicação deve ser avaliada individualmente, podendo ser considerada nos pacientes com IMC acima de 40 ou IMC acima de 35 associado a comorbidades descompensadas. Caso o paciente tenha hepatopatia crônica/cirrose compensada, pode ser considerada após avaliação cautelosa (indicação, tipo de cirurgia, presença ou não de hipertensão portal), pelo risco de descompensação após o procedimento, devendo tal avaliação ser multidisciplinar.

## **9. CRITÉRIOS DE MUDANÇA TERAPÊUTICA**

Pacientes que tenham aderido às modificações de estilo de vida, porém sem melhora de enzimas após 6 meses, considerar biópsia hepática (caso não tenha sido ainda realizada) para estratificação de inflamação e fibrose, e avaliação de associação com terapia medicamentosa.

Pacientes que inicialmente foram classificados como de baixo risco, porém que durante seguimento, evoluam com alteração de enzimas hepáticas e/ou progressão nos marcadores não invasivos de fibrose, avaliar complementação com elastografia hepática e, a depender, biópsia.

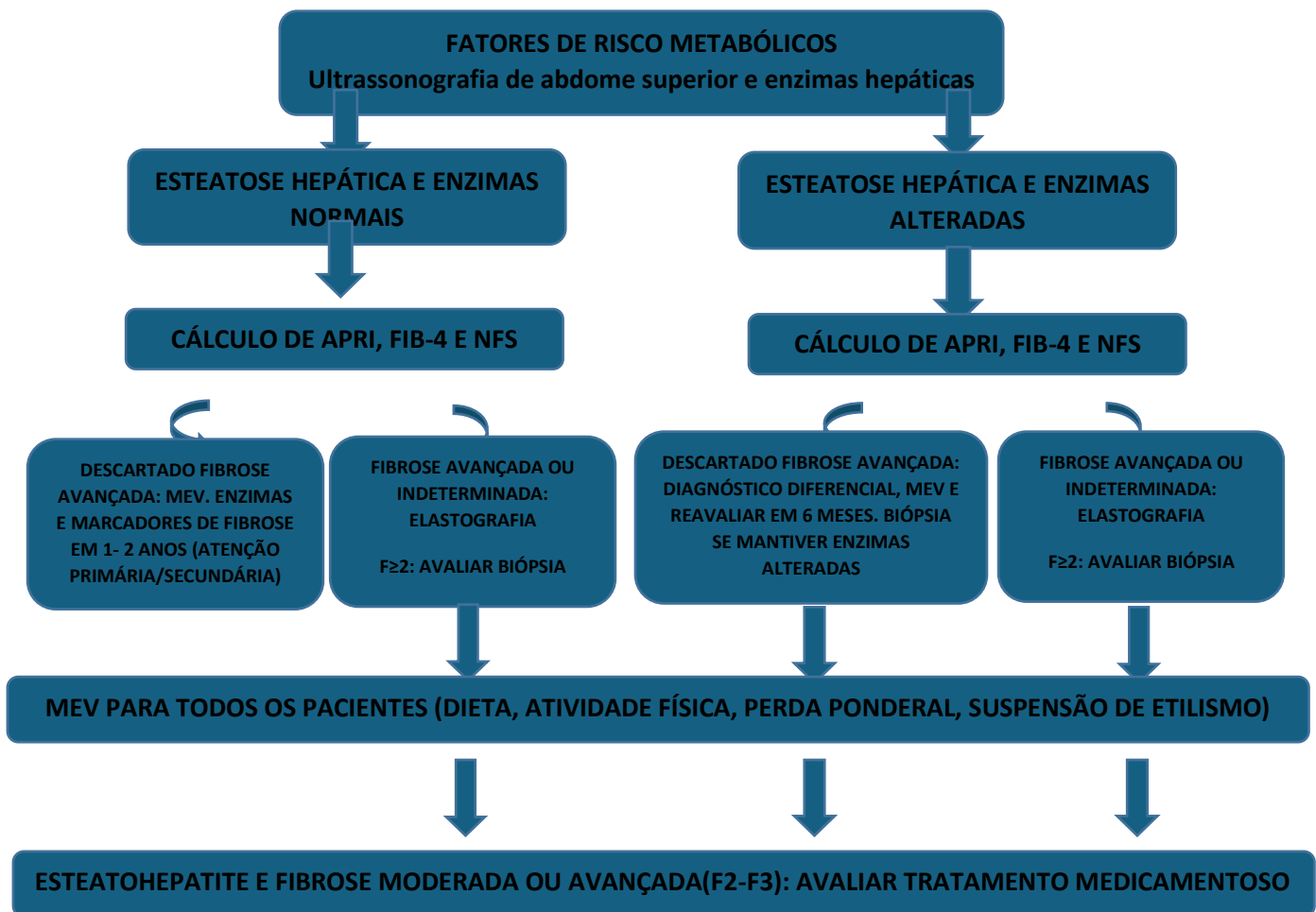
## **10. CRITÉRIOS PARA INTERNAÇÃO HOSPITALAR**

Considerar internação de pacientes com cirrose descompensada e suas complicações, como hemorragia digestiva alta, peritonite bacteriana espontânea, CHC e/ou encefalopatia, conforme indicação clínica.

## **11. CRITÉRIOS PARA ALTA AMBULATORIAL OU TRANSFERÊNCIA**

Pacientes com diagnóstico de MASLD com enzimas hepáticas normais, escores de fibrose com baixo risco e bom controle metabólico podem ser avaliados para seguimento na atenção primária ou secundária. Já pacientes com cirrose hepática descompensada, apesar de tratamento clínico, que preencham critérios para transplante hepático, devem ser encaminhados para serviço de referência em transplante.

## 12. FLUXOGRAMA PARA DIAGNÓSTICO DE DHGNA, ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E MANEJO INICIAL



## 13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of Hepatology*, July 2024.
2. 2024 UPDATE: the Brazilian Diabetes Society position on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in people with prediabetes or type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2024.
3. Jihyun An and Joo Hyun Sohn. Pharmacological advances in the treatment of nonalcoholic fatty liver diseases: focused on global results of randomized controlled trials. *Clinical and Molecular Hepatology*, 2023.
4. Brazilian evidence-based guideline for screening, diagnosis treatment, and follow-up of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in adult individuals with overweight or obesity: A joint position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Brazilian Society of Hepatology (SBH), and Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (Abeso). *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 2023.
5. Doença hepática gordurosa metabólica. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022,

6. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis, 2021
7. EASL Non-alcoholic fatty liver disease: a patient guideline, 2021.
8. EASL A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement, 2020.
9. SHEKA, AC; ADEYI, O, et al. Nonalcoholic steatohepatitis – A Review. JAMA, 2020; 323 (12): 1175-1183.
10. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology, 2018.

#### 14. HISTÓRICO DE ELABORAÇÃO/REVISÃO

Versão	Data	Descrição da atualização
1	25/7/2022	Elaboração do Protocolo (PRT)
2	7/10/2024	Revisão de conteúdo com alteração do nome e inserção em novo modelo de PRT, padrão Ebserh

#### 15. RESPONSÁVEIS PELO DOCUMENTO

**Revisão de conteúdo e elaboração da versão atual (versão 2) – data: 21/6/2024**

Ana Flávia Carrijo Chiovato, Unidade de Clínica Médica

**Avaliação e validação – data: 21/6/2024**

Vinícius dos Santos Sguerri, Unidade de Clínica Médica

**Validação – data: 23/8/2024**

Matheus Marins da Rocha Borges, Comissão de Protocolos Assistenciais Multiprofissionais (CPAM)

Cristina da Cunha Hueb Barata de Oliveira, Unidade de Vigilância em Saúde

Ivone Aparecida Vieira da Silva, Setor de Cuidados Especializados

Fernando de Freitas Neves, Divisão de Gestão do Cuidado

**Aprovação – data: 3/10/2024**

Luiz Antonio Pertili Rodrigues de Resende, Gerência de Atenção à Saúde

**Registro, análise e revisão final – data: 7/10/2024**

Ana Paula Corrêa Gomes, Comissão de Gestão da Qualidade Documental

**Elaboração da versão 1 – data: 25/7/2022**

Ana Flávia Carrijo Chiovato, Unidade de Clínica Médica

**Validação**

Geisa Perez Medina Gomide, Unidade de Clínica Médica

Gustavo de Almeida Vieira, Unidade de Clínica Médica

Patrícia Naves de Resende, Unidade de Clínica Médica

Rodrigo Juliano Molina, Setor de Gestão da Qualidade

Ivone Aparecida Vieira da Silva, Setor de Cuidados Especializados

Ivone Helena Rocha, Divisão de Gestão do Cuidado

**Registro, análise e revisão**

Ana Paula Corrêa Gomes, Unidade de Planejamento, Gestão de Riscos e Controles Internos

**Aprovação**

Andreia Duarte de Resende, Gerência de Atenção à Saúde