

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 28

DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA: ASPECTOS ATUAIS E MANEJO CLÍNICO

JULIA MANFIOLETTI¹
ANA CAROLINA DE LIMA FERREIRA¹
ANA CLARA LOPES ANDRADE¹
MARIANA ROCHA MÉDICI¹
MICHİ ABIKO SAKAGUTI¹
LUANA TIBÉRIO CAMPOS CALEGÁRIO¹
LUANA ASSIS VIEIRA¹
MILENA REISEN NETTO¹
MARIA EDUARDA SIMMER ZAPATA¹
JÚLIA ACSA RODRIGUES DE ALMEIDA¹
REBECA NASCIMENTO VELASCO¹
ALICE AMBROSIM DE LIMA¹
AIMEE LOUREIRO DE ANDRADE¹
FERNANDA ALTOÉ BRAGA¹
BRUNELLA BISSOLI MARGON¹

1. Discente – Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

Palavras-chave: Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica; Diagnóstico; Manejo Clínico.

INTRODUÇÃO

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) caracteriza-se pelo acúmulo de gordura no fígado associado à presença de pelo menos um fator de risco cardiometabólico, podendo evoluir para esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* – MASH), fibrose hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular (EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2023). Além das complicações hepáticas, indivíduos acometidos apresentam maior risco de doenças cardiovasculares, doença renal crônica e mortalidade por todas as causas, evidenciando o caráter sistêmico da enfermidade e a necessidade de uma abordagem clínica abrangente (EASL *et al.*, 2024; YOUNOSSI *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, importantes avanços ampliaram o conhecimento sobre a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento da doença. Em 2023, um consenso internacional propôs a substituição da nomenclatura doença hepática gordurosa não alcoólica (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) por MASLD, buscando uma terminologia que representasse de forma mais adequada os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e enfatizasse o papel central da disfunção metabólica em sua etiologia (RINELLA *et al.*, 2023). Paralelamente, observou-se significativa evolução dos métodos diagnósticos não invasivos para avaliação da esteatose e da fibrose hepática, bem como o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas direcionadas ao controle das alterações metabólicas e à modificação da história natural da doença (EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2024; YOUNOSSI *et al.*, 2024).

Considerando a elevada carga da MASLD para os sistemas de saúde e as constantes atua-

lizações nas recomendações diagnósticas e terapêuticas, torna-se fundamental sintetizar as evidências científicas mais recentes, contribuindo para a prática clínica baseada em evidências e para a identificação precoce dos indivíduos em risco de progressão da doença. Nesse contexto, o objetivo deste capítulo é apresentar os aspectos atuais relacionados à epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e manejo clínico da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, com ênfase nas evidências científicas mais recentes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada em julho de 2026, por meio de busca na base de dados PubMed/MEDLINE. Foi utilizada a estratégia: ((*"Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease"*[Title/Abstract] OR MASLD[Title/Abstract]) AND (*"clinical management"*[Title/Abstract] OR *diagnosis*[Title/Abstract] OR *fibrosis*[Title/Abstract])). Desta busca, foram encontrados 599 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Além da estratégia principal, também foram realizadas buscas complementares direcionadas às diretrizes clínicas e consensos internacionais e nacionais mais recentes sobre o tema, com o objetivo de atualizar as evidências relacionadas ao diagnóstico e ao manejo clínico da doença.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2021 a 2026 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo ensaio clínico, declaração de consenso, diretriz, meta-análise, estudo observacional, estudo multicêntrico, diretrizes de prática, ensaio clínico randomizado controlado, análise e revisão sistemática disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados,

disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, foram incluídos 20 estudos para compor esta revisão. As evidências foram analisadas de forma descritiva e organizadas em categorias temáticas, contemplando os principais aspectos relacionados à epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, métodos de imagem, manejo clínico, terapias farmacológicas e perspectivas atuais para o tratamento da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Evolução da nomenclatura e critérios atuais para definição da MASLD

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* – MASLD) corresponde à nomenclatura atualmente adotada para designar a condição anteriormente denominada doença hepática gordurosa não alcoólica (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD). A mudança foi proposta em 2023 por um consenso internacional envolvendo sociedades científicas e especialistas da área, com o objetivo de estabelecer uma terminologia mais alinhada aos mecanismos fisiopatológicos da doença e reduzir as limitações da classificação baseada exclusivamente na exclusão do consumo significativo de álcool (RINELLA *et al.*, 2023; EASL *et al.*, 2024).

A substituição do termo NAFLD por MASLD representa uma mudança conceitual importante, uma vez que desloca o foco da ausência de consumo alcoólico para a presença de alterações metabólicas como elemento central da doença. Dessa forma, o diagnóstico passa a

considerar não apenas a identificação da esteatose hepática, mas também a associação com fatores de risco cardiometabólicos, tornando a classificação mais aplicável à prática clínica e mais compatível com o conhecimento atual acerca da fisiopatologia da enfermidade (RINELLA *et al.*, 2023; RINELLA *et al.*, 2024).

Segundo os critérios atualmente propostos, o diagnóstico de MASLD requer a presença de esteatose hepática, identificada por métodos de imagem, biomarcadores ou histologia, associada a pelo menos um fator de risco cardiometabólico, como excesso de peso ou obesidade, diabetes mellitus tipo 2 ou outras alterações relacionadas à disfunção metabólica. Essa abordagem reconhece a natureza multifatorial da doença e evidencia sua estreita relação com as condições metabólicas que apresentam elevada prevalência na população mundial (EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2024).

Outra modificação relevante foi a atualização da terminologia referente às formas inflamatórias da doença. O termo esteato-hepatite não alcoólica (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) foi substituído por esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* – MASH), caracterizada pela presença de esteatose hepática associada à inflamação lobular e lesão hepatocelular, com ou sem fibrose. Essa atualização busca padronizar a nomenclatura e facilitar a comunicação entre pesquisadores e profissionais de saúde, além de refletir de forma mais precisa os mecanismos fisiopatológicos envolvidos (RINELLA *et al.*, 2023; EASL *et al.*, 2024).

A adoção dessa nova classificação possui implicações importantes para a prática clínica e para a pesquisa científica, favorecendo a identificação mais precisa dos indivíduos em risco de progressão da doença, a padronização dos crité-

rios de inclusão em estudos clínicos e a elaboração de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais direcionadas. Assim, a incorporação desses novos conceitos tornou-se fundamental para a adequação do diagnóstico, da estratificação do risco e do manejo clínico da MASLD.

Epidemiologia e fatores de risco

A MASLD representa atualmente a principal causa de doença hepática crônica em nível mundial, acometendo aproximadamente 30% da população adulta. Nas últimas décadas, sua prevalência aumentou de forma expressiva, acompanhando o crescimento da obesidade, do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e da síndrome metabólica, tornando-se um importante problema de saúde pública devido à alta morbimortalidade e aos impactos econômicos decorrentes das complicações hepáticas e extra-hepáticas (YOUNOSSI *et al.*, 2024; EASL *et al.*, 2024).

A ocorrência da MASLD está intimamente relacionada aos fatores de risco cardiometabólicos. A obesidade, especialmente a adiposidade visceral, configura o principal fator predisponente para o desenvolvimento da doença, seguida pelo DM2, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica (EASL *et al.*, 2024; TACHI *et al.*, 2026). Estudos demonstram que a prevalência da MASLD aumenta progressivamente conforme o agravamento das alterações metabólicas, podendo ultrapassar 70% entre indivíduos com obesidade e atingir aproximadamente dois terços dos pacientes com DM2, evidenciando a estreita relação entre o acúmulo de gordura hepática e a disfunção metabólica (YOUNOSSI *et al.*, 2024; TACHI *et al.*, 2026).

Além das alterações metabólicas, fatores relacionados ao estilo de vida desempenham papel relevante na gênese e progressão da doença. O sedentarismo, a alimentação rica em alimen-

tos ultraprocessados, açúcares simples e gorduras saturadas favorecem o desenvolvimento da resistência à insulina e o acúmulo de lipídios no fígado. Paralelamente, fatores genéticos e epigenéticos também influenciam a susceptibilidade individual, contribuindo para explicar a variabilidade na evolução clínica observada entre pacientes com características metabólicas semelhantes (EASL *et al.*, 2024; TRUONG *et al.*, 2025).

Embora muitos indivíduos permaneçam assintomáticos por longos períodos, a MASLD apresenta potencial evolutivo significativo. A persistência dos fatores de risco metabólicos favorece a progressão para esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH), fibrose avançada, cirrose e carcinoma hepatocelular. Entretanto, as doenças cardiovasculares permanecem como a principal causa de mortalidade nesses pacientes, reforçando que a MASLD deve ser compreendida como uma doença sistêmica e que seu manejo deve contemplar, além da prevenção das complicações hepáticas, o controle rigoroso das comorbidades metabólicas e cardiovasculares (YOUNOSSI *et al.*, 2024; EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2024).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da MASLD é complexa e multifatorial, resultando da interação entre fatores metabólicos, genéticos e inflamatórios. Atualmente, o desenvolvimento da doença é explicado pela hipótese dos "múltiplos impactos", segundo a qual diferentes mecanismos atuam de forma simultânea e interdependente, promovendo o acúmulo de gordura hepática, a inflamação e a progressão para formas mais avançadas da doença (EASL *et al.*, 2024; TRUONG *et al.*, 2025).

A resistência à insulina é considerada o principal evento fisiopatológico da MASLD. A

redução da sensibilidade à insulina aumenta a lipólise no tecido adiposo, elevando o fluxo de ácidos graxos livres para o fígado. Simultaneamente, ocorre aumento da lipogênese e redução da oxidação de ácidos graxos, favorecendo o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos e o desenvolvimento da esteatose hepática. Embora inicialmente reversível, a persistência dessas alterações metabólicas favorece a evolução da doença e aumenta o risco de lesão hepatocelular (EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2024).

Além do acúmulo de gordura, a lipotoxicidade desencadeia disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e ativação de vias inflamatórias, culminando na produção de citocinas pró-inflamatórias e na morte celular. Esses processos estimulam a ativação das células estreladas hepáticas, responsáveis pela deposição de matriz extracelular e pelo desenvolvimento da fibrose, considerada o principal determinante prognóstico da MASLD (EASL *et al.*, 2024; WANG *et al.*, 2025).

A progressão da esteatose simples para MASH, fibrose avançada, cirrose e carcinoma hepatocelular depende da interação entre fatores metabólicos, predisposição genética e persistência da inflamação crônica. Nesse contexto, variantes genéticas, como as observadas nos genes PNPLA3, TM6SF2 e MBOAT7, podem aumentar a suscetibilidade ao desenvolvimento da doença e acelerar sua progressão em indivíduos predispostos (EASL *et al.*, 2024; WANG *et al.*, 2025).

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da MASLD tem contribuído para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais precisas e de terapias direcionadas aos principais processos envolvidos na doença, especialmente aqueles relacionados à resistência à insulina, à inflamação e à fibrogênese. Dessa forma, o conhecimento da fisiopatologia constitui a

base para a estratificação do risco e para a definição das abordagens terapêuticas atualmente recomendadas (EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2024).

Diagnóstico

O diagnóstico da MASLD evoluiu significativamente nos últimos anos em decorrência da maior compreensão da história natural da doença e do desenvolvimento de métodos não invasivos para avaliação da fibrose hepática. Atualmente, o diagnóstico baseia-se na identificação da esteatose hepática associada à presença de pelo menos um fator de risco cardiometabólico, após a exclusão de outras etiologias de doença hepática que possam justificar o quadro clínico (RINELLA *et al.*, 2023; EASL *et al.*, 2024).

Diferentemente do que ocorria anteriormente, quando a biópsia hepática era considerada o principal método para confirmação diagnóstica, a abordagem atual prioriza estratégias não invasivas para identificar pacientes com maior risco de fibrose avançada, uma vez que esta representa o principal determinante de morbimortalidade relacionada à doença. Dessa forma, a combinação entre avaliação clínica, exames laboratoriais, escores de fibrose e métodos de imagem permite estratificar o risco de progressão da MASLD de forma segura e custo-efetiva, reservando a biópsia hepática para situações específicas (EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2024).

Avaliação clínica e laboratorial

A investigação da MASLD deve ser considerada principalmente em indivíduos com fatores de risco metabólicos, como obesidade, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica, mesmo na ausência de sintomas. Em grande

parte dos casos, a doença apresenta evolução silenciosa, sendo identificada incidentalmente durante exames laboratoriais de rotina ou em exames de imagem realizados por outras indicações clínicas (YOUNOSSI *et al.*, 2024; EASL *et al.*, 2024).

A avaliação inicial deve incluir história clínica detalhada, com investigação de hábitos alimentares, prática de atividade física, consumo de álcool, uso de medicamentos potencialmente hepatotóxicos, histórico familiar de doenças hepáticas e presença de comorbidades. O exame físico deve contemplar a avaliação do índice de massa corporal, circunferência abdominal e sinais sugestivos de doença hepática crônica ou hipertensão portal, embora a maioria dos pacientes apresente exame físico pouco específico nas fases iniciais da doença (RINELLA *et al.*, 2024).

Do ponto de vista laboratorial, recomenda-se a realização de aminotransferases (ALT e AST), gama-glutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina, bilirrubinas, albumina, tempo de protrombina, hemograma completo, perfil lipídico, glicemia de jejum e hemoglobina glicada. Entretanto, é importante destacar que valores normais de ALT e AST não excluem a presença de MASLD nem de fibrose significativa, logo, essas enzimas não devem ser utilizadas isoladamente para definir a gravidade da doença. Além disso, devem ser investigadas outras causas de hepatopatia, como hepatites virais, doenças autoimunes, hemocromatose e doença de Wilson, quando clinicamente indicadas (EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2024).

A partir da avaliação clínica e laboratorial inicial, recomenda-se a utilização de ferramentas não invasivas para estratificação do risco de fibrose, permitindo identificar os pacientes que necessitam de investigação complementar ou encaminhamento para avaliação especializada.

Essa abordagem tem reduzido significativamente a necessidade de procedimentos invasivos e constitui a base dos algoritmos diagnósticos atualmente recomendados pelas principais diretrizes internacionais (EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2024).

Estratificação não invasiva da fibrose

A estratificação da fibrose hepática constitui uma das etapas mais importantes na abordagem diagnóstica da MASLD, uma vez que o estágio de fibrose é considerado o principal determinante da evolução clínica e do prognóstico da doença. Dessa forma, o objetivo da avaliação diagnóstica não se limita à confirmação da esteatose hepática, mas também à identificação precoce dos pacientes com maior risco de progressão para cirrose, carcinoma hepatocelular e demais complicações relacionadas ao fígado (WANG *et al.*, 2025; EASL *et al.*, 2024).

Nas últimas décadas, os avanços nos métodos não invasivos modificaram substancialmente a investigação da MASLD, permitindo reduzir a necessidade de biópsia hepática sem comprometer a acurácia diagnóstica. Atualmente, as principais sociedades científicas recomendam uma abordagem escalonada, iniciando com escores séricos de fácil aplicação e, quando necessário, complementando a investigação com exames de imagem ou biomarcadores específicos (FRĄCZEK *et al.*, 2025; EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2024).

Entre os escores disponíveis, o *Fibrosis-4 Index* (FIB-4) é considerado a ferramenta inicial de escolha devido à sua ampla disponibilidade, baixo custo e elevado valor preditivo negativo para excluir fibrose avançada. Calculado a partir da idade, dos níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e da contagem de plaquetas, o FIB-4 possibilita a estratificação inicial dos pacientes em diferentes categorias de risco. De forma

geral, valores inferiores a 1,3 sugerem baixa probabilidade de fibrose avançada, enquanto valores superiores a 2,67 indicam maior risco de doença significativa e necessidade de investigação complementar. Resultados intermediários devem ser interpretados de acordo com a idade, o contexto clínico e os achados laboratoriais (FRĄCZEK *et al.*, 2025; RINELLA *et al.*, 2024).

Apesar de seu excelente desempenho como ferramenta de triagem, o FIB-4 apresenta limitações em grupos etários extremos e em situações clínicas capazes de alterar as concentrações de transaminases ou a contagem de plaquetas. Assim, pacientes classificados como risco intermediário ou elevado devem ser submetidos a métodos de segunda linha, a fim de aumentar a precisão diagnóstica e direcionar o encaminhamento para avaliação especializada (EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2024).

Entre esses métodos, destaca-se o *Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test*, que utiliza biomarcadores séricos relacionados ao remodelamento da matriz extracelular para estimar o grau de fibrose hepática. Estudos recentes demonstram que a combinação sequencial entre o FIB-4 e o ELF aumenta significativamente a acurácia na identificação de fibrose avançada, reduzindo tanto encaminhamentos desnecessários quanto a realização de procedimentos invasivos. Essa estratégia representa um importante avanço na estratificação do risco, sobretudo em serviços de atenção primária e secundária (EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2024; FRĄCZEK *et al.*, 2025).

Dessa forma, a estratificação não invasiva da fibrose representa um dos maiores avanços no manejo da MASLD, permitindo identificar precocemente os pacientes com maior risco de progressão da doença e direcionar, de forma individualizada, a investigação complementar e o seguimento clínico.

Métodos de imagem

Os métodos de imagem desempenham papel fundamental no diagnóstico e na estratificação da MASLD, permitindo identificar a presença de esteatose hepática, estimar o grau de fibrose e acompanhar a evolução da doença. Nas últimas décadas, o desenvolvimento de técnicas com maior sensibilidade e especificidade modificou significativamente a abordagem diagnóstica, reduzindo a dependência da biópsia hepática e tornando os exames de imagem componentes essenciais dos algoritmos atualmente recomendados (CHAN *et al.*, 2026; EASL *et al.*, 2024).

A ultrassonografia abdominal convencional permanece como o exame de imagem mais utilizado na prática clínica devido à sua ampla disponibilidade, baixo custo e boa capacidade para detectar esteatose moderada ou acentuada. Entretanto, apresenta sensibilidade reduzida para esteatose leve, especialmente em indivíduos com obesidade, além de não permitir a quantificação precisa do conteúdo de gordura hepática nem a avaliação confiável da fibrose. Dessa forma, seu principal papel consiste na identificação inicial da esteatose, sendo frequentemente complementada por métodos mais específicos quando há suspeita de doença avançada (CHAN *et al.*, 2026).

Entre os exames atualmente recomendados, destaca-se a elastografia transitória (FibroScan), que permite estimar a rigidez hepática como marcador indireto de fibrose. Além disso, o exame pode incorporar o *Controlled Attenuation Parameter (CAP)*, possibilitando a avaliação simultânea da esteatose hepática. Estudos demonstram elevada acurácia diagnóstica para identificação de fibrose clinicamente significativa, com desempenho comparável ao da biópsia hepática em diferentes cenários clínicos, consolidando sua utilização como método de segunda linha após a estratificação inicial por

escores séricos (THALLAPUREDDY *et al.*, 2025; EASL *et al.*, 2024).

Outra técnica que tem ganhado destaque é a elastografia bidimensional por ondas de cisalhamento (2D-SWE). Meta-análises recentes demonstram elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de fibrose avançada, além de excelente reprodutibilidade entre diferentes operadores. Essas características tornam o método uma alternativa promissora para centros que dispõem de equipamentos de ultrassonografia de alta resolução e profissionais treinados (INDRE *et al.*, 2025).

Mais recentemente, a ultrassonografia multiparamétrica tem ampliado as possibilidades da avaliação hepática ao integrar diferentes parâmetros quantitativos em um único exame, permitindo analisar simultaneamente esteatose, inflamação e fibrose. Embora sua utilização ainda seja mais frequente em centros especializados e em pesquisas clínicas, os resultados disponíveis indicam elevado potencial para aumentar a precisão diagnóstica e aprimorar a estratificação de risco dos pacientes com MASLD (LIGUORI *et al.*, 2025).

Em conjunto, os métodos de imagem complementam a avaliação clínica, laboratorial e os escores de fibrose, possibilitando uma abordagem diagnóstica mais precisa e individualizada. A utilização sequencial dessas ferramentas permite identificar pacientes com maior risco de progressão da doença, reduz a necessidade de procedimentos invasivos e orienta de forma mais adequada o acompanhamento clínico e a tomada de decisões terapêuticas, conforme recomendado pelas principais diretrizes internacionais (EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2024).

Biópsia hepática

Embora os avanços dos métodos não invasivos tenham reduzido substancialmente sua

utilização, a biópsia hepática permanece como o método de referência para a avaliação histopatológica da MASLD. A análise do tecido hepático permite caracterizar simultaneamente a presença e a extensão da esteatose, da inflamação lobular, da degeneração dos hepatócitos e do grau de fibrose, fornecendo informações essenciais para o diagnóstico da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH), além de possibilitar a exclusão de outras doenças hepáticas concomitantes (FRĄCZEK *et al.*, 2025; EASL *et al.*, 2024).

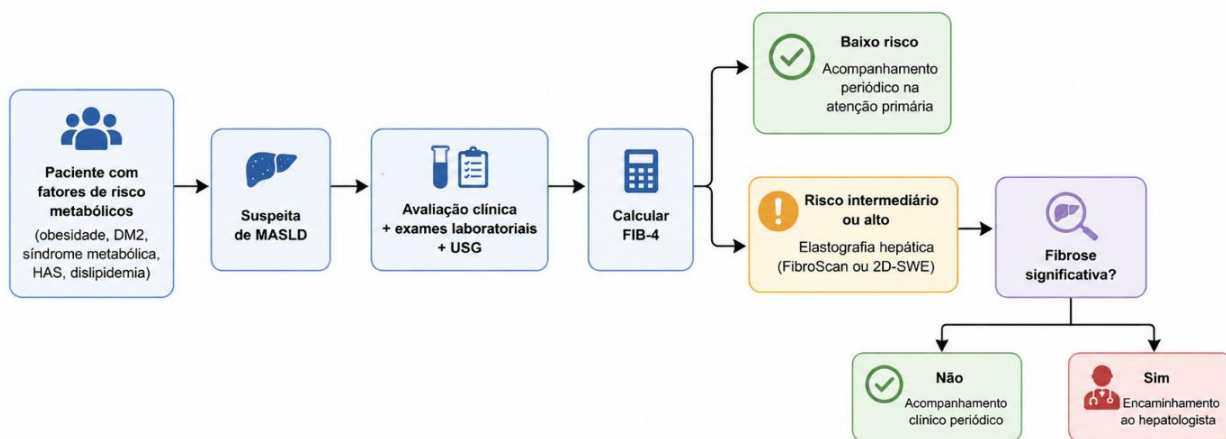
Entretanto, devido ao seu caráter invasivo, ao custo elevado, ao risco de complicações e à possibilidade de erro de amostragem, a biópsia hepática deixou de ser indicada como exame de rotina em pacientes com suspeita de MASLD. Atualmente, sua realização é reservada para situações específicas, como discordância entre os achados clínicos e os resultados dos métodos não invasivos, suspeita de doenças hepáticas concomitantes, persistência de dúvida diagnóstica após a investigação complementar ou quando a confirmação histológica possa modificar a conduta terapêutica ou viabilizar a inclusão do paciente em ensaios clínicos (RINELLA *et al.*, 2024; EASL *et al.*, 2024).

Diante da elevada acurácia dos métodos não invasivos, especialmente da combinação entre escores séricos e elastografia hepática, a biópsia hepática passou a exercer papel complementar na avaliação da MASLD. Atualmente, sua realização é indicada principalmente quando os exames não invasivos apresentam resultados inconclusivos, quando persistem dúvidas diagnósticas ou quando o estadiamento histológico pode modificar a conduta clínica. Dessa forma, a abordagem diagnóstica contemporânea (**Figura 28.1**) prioriza estratégias não invasivas para estratificação do risco, reservando a avaliação histopatológica para situações cuidadosamente selecionadas, o que tem contribuído para

uma investigação mais segura, custo-efetiva e centrada no paciente, sem comprometer a precisão diagnóstica (EASL *et al.*, 2024;

FRĄCZEK *et al.*, 2025; RINELLA *et al.*, 2024).

Figura 28.1 Fluxograma simplificado para avaliação diagnóstica e estratificação do risco de fibrose em pacientes com suspeita de MASLD



Fonte: Baseada em *European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes e European Association for the Study of Obesity* (EASL–EASD–EASO, 2024); e RINELLA *et al.*, 2024.

Manejo clínico

O manejo clínico da MASLD deve ser individualizado, considerando a gravidade da doença hepática, o estágio da fibrose e a presença de comorbidades. Atualmente, as diretrizes internacionais recomendam uma abordagem escalonada, baseada inicialmente em intervenções não farmacológicas e complementada por terapias medicamentosas quando clinicamente indicadas. Além de prevenir a progressão da doença hepática, o tratamento deve contemplar a redução do risco cardiovascular, principal causa de morbimortalidade nessa população (RINELLA *et al.*, 2024; EASL *et al.*, 2024).

As modificações do estilo de vida permanecem como o pilar do tratamento da MASLD. A perda de peso está associada à redução da esteatose hepática, melhora da inflamação e regressão da fibrose, sendo considerada o principal objetivo terapêutico em pacientes com excesso de peso ou obesidade. Evidências recentes demonstram que reduções entre 7% e 10% do

peso corporal promovem melhora significativa da esteato-hepatite, enquanto perdas superiores a 10% podem resultar em regressão da fibrose em parte dos pacientes (EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2024).

A terapia nutricional deve priorizar padrões alimentares sustentáveis, destacando-se a dieta mediterrânea, que apresenta benefícios consistentes na redução da gordura hepática, melhora da resistência à insulina e diminuição do risco cardiovascular. Paralelamente, recomenda-se reduzir o consumo de alimentos ultraprocessados, carboidratos refinados e bebidas adoçadas, favorecendo uma alimentação rica em frutas, vegetais, grãos integrais, leguminosas e gorduras insaturadas. Quando associadas à perda ponderal, essas intervenções potencializam os benefícios clínicos observados em pacientes com MASLD (EASL *et al.*, 2024; RINELLA *et al.*, 2024).

A prática regular de atividade física representa outro componente indispensável do manejo clínico. Exercícios aeróbicos e de resistência demonstram reduzir o conteúdo de gordura hepática, melhorar a sensibilidade à insulina e contribuir para o controle dos fatores de risco cardiometabólicos, mesmo na ausência de perda ponderal expressiva. Dessa forma, recomenda-se que a prescrição do exercício seja individualizada, considerando idade, capacidade funcional, preferências do paciente e presença de outras condições clínicas, favorecendo maior adesão ao tratamento em longo prazo (SHEIKH *et al.*, 2025; RINELLA *et al.*, 2024).

Por tratar-se de uma manifestação hepática da disfunção metabólica sistêmica, a MASLD exige abordagem integrada das comorbidades associadas. O controle adequado do diabetes mellitus tipo 2, da obesidade, da hipertensão arterial sistêmica e da dislipidemia reduz a progressão da doença hepática e o risco de eventos cardiovasculares. Nesse contexto, a atuação multidisciplinar envolvendo médicos da atenção primária, hepatologistas, endocrinologistas, nutricionistas e educadores físicos favorece melhores desfechos clínicos e maior adesão ao tratamento (EASL *et al.*, 2024; MOREIRA *et al.*, 2023).

O acompanhamento deve ser contínuo e adaptado ao risco individual de progressão da doença. Pacientes de baixo risco podem ser monitorados na atenção primária por meio de avaliação clínica, laboratorial e reavaliação periódica da fibrose com métodos não invasivos, enquanto indivíduos com fibrose avançada, cirrose ou dúvidas diagnósticas devem ser encaminhados para acompanhamento especializado. Essa estratégia permite identificar precocemente a progressão da doença e otimizar as intervenções terapêuticas ao longo do seguimento (RINELLA *et al.*, 2024; EASL *et al.*, 2024).

Embora as intervenções não farmacológicas permaneçam como a base do tratamento, parte dos pacientes apresenta resposta insuficiente às mudanças no estilo de vida ou possui doença mais avançada no momento do diagnóstico. Nessas situações, as terapias farmacológicas assumem papel complementar e vêm modificando o cenário terapêutico da MASLD, impulsionadas pelo desenvolvimento de medicamentos direcionados aos principais mecanismos fisiopatológicos da doença (TACHI *et al.*, 2026).

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico é indicado principalmente para pacientes com MASH e fibrose significativa ($\geq$ F2), especialmente quando coexistem obesidade, diabetes mellitus tipo 2 ou elevado risco de progressão da doença. O desenvolvimento de terapias direcionadas aos principais mecanismos fisiopatológicos da MASLD ampliou significativamente as opções terapêuticas disponíveis, representando um dos maiores avanços recentes na hepatologia (RINELLA *et al.*, 2024; EASL *et al.*, 2024).

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) destacam-se entre as estratégias farmacológicas mais promissoras. Inicialmente indicados para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, esses fármacos demonstraram benefícios que vão além do controle glicêmico, promovendo perda ponderal significativa, redução da gordura hepática, melhora da resistência à insulina e resolução da inflamação hepática. Revisões recentes reforçam que essa classe terapêutica apresenta impacto favorável sobre os principais desfechos metabólicos e hepáticos, consolidando-se como uma das principais opções para pacientes com MASLD associada à obesidade e síndrome metabólica (ABUSHAMAT *et al.*, 2024; WANG *et al.*, 2025).

Entre os agonistas do GLP-1, a semaglutida é o medicamento com maior volume de evidências clínicas. Em ensaio clínico randomizado de fase II, Newsome *et al.* (2021) demonstraram maior taxa de resolução da MASH em comparação ao placebo, acompanhada de importante redução do peso corporal e melhora dos parâmetros metabólicos. Entretanto, embora os resultados sobre atividade inflamatória sejam consistentes, os benefícios em relação à regressão da fibrose ainda permanecem discretos, indicando a necessidade de novas investigações e acompanhamento em longo prazo (NEWSOME *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2025).

Outra terapia de destaque é a tirzepatida, agonista duplo dos receptores de GIP e GLP-1. Estudos recentes demonstram reduções expressivas da gordura hepática, melhora dos marcadores bioquímicos e perda ponderal superior à observada com outros agonistas de incretinas, sugerindo potencial benefício também na regressão da inflamação hepática. Apesar dos resultados promissores, ainda são necessários estudos com seguimento prolongado para confirmar seu impacto sobre a regressão da fibrose e os desfechos clínicos relacionados à doença hepática (PANTEA; REPANOVICI, 2026).

Outro marco importante foi a aprovação do resmetirom, agonista seletivo do receptor β do hormônio tireoidiano (THR- β), primeiro medicamento especificamente aprovado para pacientes com MASH e fibrose moderada a avançada. O estudo MAESTRO-NASH demonstrou melhora significativa da atividade histológica da doença e maior regressão da fibrose em comparação ao placebo, estabelecendo um novo paradigma terapêutico para pacientes com doença avançada. Esses achados também foram corroborados por revisões recentes, que destacam o resmetirom como a primeira terapia direcio-

nada especificamente aos mecanismos fisiopatológicos da MASH (HARRISON *et al.*, 2024; PETTA *et al.*, 2024).

Apesar dos avanços observados, o tratamento farmacológico deve ser compreendido como complementar às intervenções não farmacológicas. A escolha da terapia deve considerar o estágio da doença, a presença de comorbidades metabólicas, o perfil de segurança dos medicamentos e os benefícios cardiovasculares esperados. Dessa forma, a integração entre mudanças no estilo de vida e terapias farmacológicas representa, atualmente, a estratégia mais eficaz para reduzir a progressão da MASLD e melhorar os desfechos clínicos em longo prazo (RINELLA *et al.*, 2024; EASL *et al.*, 2024).

Perspectivas futuras

Os avanços observados nos últimos anos indicam uma mudança significativa na abordagem da MASLD, impulsionada pela evolução dos métodos diagnósticos e pelo desenvolvimento de terapias direcionadas aos mecanismos fisiopatológicos da doença. A tendência é que a identificação precoce dos pacientes de maior risco seja cada vez mais baseada na combinação de escores clínicos, biomarcadores séricos e métodos de imagem não invasivos, reduzindo progressivamente a necessidade da biópsia hepática em grande parte dos casos (RINELLA *et al.*, 2024; EASL *et al.*, 2024).

No campo terapêutico, novas moléculas encontram-se em desenvolvimento, enquanto estratégias combinando diferentes mecanismos de ação despontam como alternativas promissoras para aumentar a resolução da esteato-hepatite e retardar a progressão da fibrose. Paralelamente, espera-se que a incorporação de abordagens de medicina personalizada permita individualizar o tratamento conforme o perfil metabólico, genético e o estágio da doença de cada

paciente (PETTA *et al.*, 2024; PANTEA; REPANOVICI, 2026).

Apesar dos avanços, permanecem desafios relacionados ao diagnóstico precoce, ao acesso às novas terapias e à implementação das recomendações na prática clínica. Nesse contexto, a integração entre prevenção, diagnóstico oportuno e tratamento individualizado tende a desempenhar papel fundamental na redução da carga global da MASLD e de suas complicações nas próximas décadas.

CONCLUSÃO

A presente revisão narrativa permitiu evidenciar que a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) representa uma das principais doenças hepáticas crônicas da atualidade, refletindo o crescimento da obesidade, do diabetes mellitus tipo 2 e da síndrome metabólica em escala global. As evidências analisadas demonstram que a atualização da nomenclatura foi acompanhada por avanços significativos na compreensão da fisiopatologia da doença, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais precisas e menos invasivas, capazes de identificar precocemente pacientes com maior risco de progressão para fibrose avançada.

Observou-se ainda que o manejo da MASLD deve ser baseado em uma abordagem multidisciplinar, tendo as modificações do estilo de vida como principal pilar terapêutico, associadas ao controle das comorbidades metabólicas. Além disso, o surgimento de novas terapias farmacológicas, como os agonistas do receptor de GLP-1, a tirzepatida e o resmetirom, amplia as possibilidades de tratamento para pacientes com doença mais avançada, representando um importante avanço na prática clínica.

Dessa forma, as evidências reunidas reforçam a importância do diagnóstico precoce, da estratificação adequada da fibrose e da individualização do tratamento, com o objetivo de reduzir a progressão para cirrose, carcinoma hepatocelular e outras complicações relacionadas à MASLD. Entretanto, embora os resultados obtidos até o momento sejam promissores, novos estudos clínicos de longo prazo ainda são necessários para consolidar a eficácia e a segurança das terapias emergentes, definir estratégias de tratamento personalizado e ampliar o conhecimento sobre seus impactos nos desfechos clínicos e na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABUSHAMAT, L.A. *et al.* The emerging role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 22, p. 1565, 2024. doi: 10.1016/j.cgh.2024.01.032.
- CHAN, S.M. *et al.* Imaging evaluation for steatotic liver disease. *Korean Journal of Radiology*, v. 27, p. 137, 2026. doi: 10.3348/kjr.2025.0966.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER - EASL. EASL–EASD–EASO Clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of Hepatology*, v. 81, p. 492, 2024. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
- FRĄCZEK, J. *et al.* Non-invasive tests as a replacement for liver biopsy in the assessment of MASLD. *Medicina*, v. 61, p. 736, 2025. doi: 10.3390/medicina61040736.
- HARRISON, S.A. *et al.* A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*, v. 390, p. 497, 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2309000.
- INDRE, M.G. *et al.* Diagnostic accuracy of 2D-SWE ultrasound for liver fibrosis assessment in MASLD: a multilevel random effects model meta-analysis. *Hepatology*, v. 82, p. 454, 2025. doi: 10.1097/HEP.0000000000001190.
- LIGUORI, A. *et al.* Multiparametric ultrasound for non-invasive assessment of liver steatosis, fibrosis, and inflammation in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, v. 31, p. 105518, 2025. doi: 10.3748/wjg.v31.i25.105518.
- MAHOON, D. *et al.* Therapeutic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 27, p. 5618, 2026. doi: 10.3390/ijms27125618.
- MOREIRA, R.O. *et al.* 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*, v. 67, e230123, 2023. doi: 10.20945/2359-4292-2023-0123.
- NEWSOME, P.N. *et al.* A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*, v. 384, p. 1113, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
- PANTEA, S.; REPANOVICI, A. Tirzepatide in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: current evidence and future perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, v. 32, 2026. doi: 10.1155/wjg/1853763.
- PETTA, S. *et al.* New names, new drugs: recent advances in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease/metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Journal of Hepatology*, v. 81, p. 635, 2024.
- RINELLA, M.E. *et al.* A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of Hepatology*, v. 79, p. 1542, 2023. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
- RINELLA, M.E. *et al.* AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatology*, v. 79, n. 6, p. 2261, 2024. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
- SHEIKH, M.Y. *et al.* Diet and lifestyle interventions in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, 2025. doi: 10.3390/ijms26199625.
- TACHI, K. *et al.* MASLD in patients with obesity and type 2 diabetes: epidemiology, pathophysiology and clinical management. *BMJ Open Gastroenterology*, v. 13, 2026.
- THALLAPUREDDY, K. *et al.* The accuracy of FibroScan, FIB-4 and NAFLD fibrosis score in predicting biopsy-defined fibrosis and steatosis across all fibrosis stages in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Medicine*, v. 104, 2025. doi: 10.1097/MD.00000000000042016.
- TRUONG, X.T. *et al.* Insulin resistance and metabolic dysfunction in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Diabetes & Metabolism Journal*, v. 49, 2025. doi: 10.4093/dmj.2025.0644.
- VILAR-GOMEZ, E. *et al.* Lifestyle intervention for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatology Communications*, v. 8, 2024.
- WANG, Y. *et al.* Disease progression in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: mechanisms and clinical implications. *Hepatology International*, v. 19, 2025.
- YOUNOSSI, Z.M. *et al.* Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 21, 2024. doi: 10.3350/cmh.2024.0431.