

Joana D'Arc Matos França de Abreu
Sterffeson Lamare Lucena de Abreu
Rossana Santiago de Sousa Azulay
Manuel dos Santos Faria
Vandilson Pinheiro Rodrigues
Jessilene Ribeiro Rocha
Luís Gustavo Souza Santos
Gilvan Cortes Nascimento
Alessandra Porto de Macedo Costa
Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

ESTEATOSE HEPÁTICA METABÓLICA EM DIABÉTICOS TIPO 2:

características clínicas, estimativa dos graus
de fibrose e fatores associados à progressão



EDUFMA

ESTEATOSE HEPÁTICA METABÓLICA EM DIABÉTICOS TIPO 2:

características clínicas, estimativa dos graus de fibrose e fatores associados à progressão



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Reitor Prof. Dr. Fernando Carvalho Silva
Vice-Reitor Prof. Dr. Leonardo Silva Soares

SISTEMA INTEGRADO DE BIBLIOTECAS

Diretor Prof. Dr. César Augusto Castro



EDUFMA

EDITORA DA UFMA

Coordenadora Irenilma Cadête Lima

Conselho Editorial Profa. Dra. Andréa Katiane Ferreira Costa
Profa. Dra. Débora Batista Pinheiro Sousa
Prof. Dr. Edson Ferreira da Costa
Prof. Dr. José Carlos Aragão Silva
Profa. Dra. Jussara Danielle Martins Aires
Profa. Dra. Karina Almeida de Sousa
Prof. Dr. Luís Henrique Serra
Prof. Dr. Luiz Eduardo Neves dos Santos
Profa. Dra. Luma Castro de Souza
Prof. Dr. Márcio José Celeri
Profa. Dra. Maria Áurea Lira Feitosa
Profa. Dra. Raimunda Ramos Marinho
Profa. Dra. Rosângela Fernandes Lucena Batista

Bibliotecária Márcia Cristina da Cruz Pereira



Associação Brasileira das Editoras Universitárias



Esta obra está licenciada sob uma Licença
Creative Commons Atribuição-Não Comercial-Compartilha
Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0).

Joana D’Arc Matos França de Abreu
Sterffeson Lamare Lucena de Abreu
Rossana Santiago de Sousa Azulay
Manuel dos Santos Faria
Vandilson Pinheiro Rodrigues
Jessilene Ribeiro Rocha
Luís Gustavo Souza Santos
Gilvan Cortes Nascimento
Alessandra Porto de Macedo Costa
Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

ESTEATOSE HEPÁTICA METABÓLICA EM DIABÉTICOS TIPO 2:

características clínicas, estimativa dos graus
de fibrose e fatores associados à progressão

São Luís



EDUFMA

2026

© 2026 EDUFMA - Todos os direitos reservados.

Projeto Gráfico, Diagramação e Capa: Jessilene Ribeiro Rocha
Luís Gustavo Souza Santos

Revisão: Joana D'Arc Matos França de Abreu

Imagem: Dr_Microbe - Adobe Stock (Capa)
Os esquemas foram elaborados utilizando os recursos do Canva e do BioRender

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Esteatose hepática metabólica em diabéticos tipo 2 [recurso eletrônico]: características clínicas, estimativas dos graus de fibrose e fatores associados à progressão / Joana D'Arc Matos França de Abreu ... [et al.]. — São Luís: EDUFMA, 2026.
66 p.: il.

Modo de acesso: <www.edufma.ufma.br>

ISBN 978-65-5363-590-6

1. Esteatose hepática metabólica – Diabéticos tipo 2. Diabetes Mellitus Tipo 2.
3. Biópsia hepática. 4. Esteatose hepática metabólica – Tratamento. I. Abreu,
Joana D'Arc Matos França de.

CDD 616.362 616 462 4
CDU 612.354:613.379-008.64

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Marcia Cristina da Cruz Pereira
CRB 13 / 418

COMO CITAR ESTE MATERIAL:

ABREU, Joana D'Arc *et al.* **Esteatose hepática metabólica em diabéticos tipo 2:** características clínicas, estimativas dos graus de fibrose e fatores associados à progressão. São Luís: EDUFMA, 2026. 65 p.

CRIADO NO BRASIL [2026]

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste livro pode ser reproduzida, armazenada em um sistema de recuperação ou transmitida de qualquer forma ou por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotocópia, microimagem, gravação ou outro, sem permissão do autor.

EDUFMA | EDITORA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Av. dos Portugueses, 1966 | Vila Bacanga

CEP: 65080-805 | São Luís | MA | Brasil

Telefone: (98) 3272-8157

www.edufma.ufma.br | edufma.sce@ufma.br

SOBRE OS AUTORES



JOANA D'ARC MATOS FRANÇA DE ABREU

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará (2002). Especialização em Clínica Médica pelo Hospital de Urgências de Goiânia (HUGO) (2003) e Endocrinologia pelo Hospital Universitário da UFMA (HU-UFMA) (2007), titulado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Mestrado em Saúde Coletiva pelo PPGSC-UFMA (2018) e Doutorado em Ciências da Saúde pelo PPGCS-UFMA (2025). Atua como médica endocrinologista e preceptora da Residência Médica em Endocrinologia do HU-UFMA.

Faz parte do Grupo de Pesquisa em Endocrinologia Clínica e Molecular (ENDOCLIM/HU-UFMA).



STERFFESON LAMARE LUCENA DE ABREU

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (2002). Especialização em Clínica Médica (HU-UFMA), Cardiologia e R3 de Cardiologia com área de atuação em Ecocardiografia pelo Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes. Pós-graduação em Medicina Intensiva (Faculdade Redentor/AMIB). Possui título de Especialista em Cardiologia, Certificado de Área de Atuação em Ecocardiografia, em Medicina Intensiva, em Clínica Médica e Certificado de Área de Atuação em Medicina

de Urgência pela SBCM/AMB. Mestrado em Saúde Coletiva pelo PPGSC-UFMA (2018). Atua como preceptor das Residências Médicas em Ecocardiografia e Cardiologia do HU-UFMA e supervisor do programa de residência médica em Ecocardiografia do HU-UFMA.



ROSSANA SANTIAGO DE SOUSA AZULAY

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão (1994). Especialização em Endocrinologia e Metabologia pelo Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia do Rio de Janeiro (1999 - 2000). Mestrado em Medicina (Endocrinologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (2001) e Doutorado em Ciências Médicas pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro (2021). Atua como médica endocrinologista e coordenadora da Residência de Endocrinologia e Metabologia do HU-UFMA e

Professora Adjunta de Endocrinologia da Universidade Federal do Maranhão. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Endocrinologia.

SOBRE OS AUTORES



MANUEL DOS SANTOS FARIA

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco (1973). Mestrado em Ciências Médicas (Endocrinologia) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (1976) e Doutorado em Medicina (Endocrinologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (1994) com período sanduíche no Hospital St. Bartholomew's, London University, Inglaterra. Atualmente é Professor Emérito da UFMA onde atua como Pesquisador dos Programas de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) e Saúde do Adulto (PPGSAD), liderando o Grupo de Pesquisa Clínica e Molecular em Endocrinologia e Metabologia (ENDOCLIM). Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Endocrinologia.



VANDILSON PINHEIRO RODRIGUES

Professor Associado na Universidade Federal do Maranhão (Departamento de Morfologia e Programa de Pós-Graduação em Odontologia). Doutor (2014) e Mestre (2010) pelo PPGO-UFMA. Especialista em Ortodontia (2014) e em Estatística pela Universidade Estadual do Maranhão (2014). Pós-graduado em Residência Multiprofissional em Saúde pelo Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (2009). Graduação em Odontologia pela Universidade Federal do Maranhão (2006). Visiting Scholar na School of Dentistry and Oral Health, Griffith University, Gold Coast, Austrália (2019-2020). Foi coordenador do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC-UFMA, 2018-2019) e atual coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO-UFMA, 2024-atual).



ADALGISA DE SOUZA PAIVA FERREIRA

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão (1983). Especialização em Clínica Médica (Gastroenterologia) pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (1987). Doutorado em Gastroenterologia pela Universidade Federal de São Paulo (2002). Atualmente é Professora Titular do Departamento de Medicina I da Universidade Federal do Maranhão. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Gastroenterologia, atuando principalmente nos seguintes temas: hepatites virais e doenças hepáticas agudas e crônicas.

SOBRE OS AUTORES



GILVAN CORTES NASCIMENTO

Graduação em Medicina pela Universidade do Estado do Pará (UEPA) (1995). Mestrado pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA) (2012) e Doutorado em Ciências Médicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) (2020). Atualmente é preceptor do Programa de Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário da UFMA e professor Adjunto de endocrinologia pela UFMA. Tem experiência na área de Endocrinologia, com ênfase em neuroendocrinologia.



ALESSANDRA PORTO DE MACEDO COSTA

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão (2023). Atualmente é médica hepatologista do Hospital Universitário Presidente Dutra e professora da Universidade Ceuma. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Gastroenterologia, atuando principalmente em Hepatologia.



JESSILENE RIBEIRO ROCHA

Graduação em Odontologia pela Universidade Federal do Maranhão (2021). Mestrado em Odontologia pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMA (PPGO-UFMA) (2024) e Doutoranda em Odontologia pelo PPGO-UFMA (2025-atual).



LUÍS GUSTAVO SOUZA SANTOS

Graduação em Odontologia pela Universidade Federal do Maranhão (2023). Mestrado em Odontologia pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMA (PPGO-UFMA) (2024) e Doutorando em Odontologia pelo PPGO-UFMA (2025-atual).

SUMÁRIO

1. Histórico, Nomenclatura e Diagnóstico	11
1.1 Evolução da Nomenclatura.....	11
1.2 Critérios de diagnóstico	13
2. Epidemiologia da Esteatose Hepática Metabólica (EHM)	17
3. Quadro clínico.....	20
4. Fatores de risco para EHM.....	23
4.1 Obesidade	24
4.2 Resistência à insulina.....	27
4.3 Hipertensão Arterial e Doenças Cardiovasculares	28
4.4 Dislipidemia	29
4.5 Fatores genéticos	32
4.5.1 Variantes de risco genético	32
4.5.2 Diferenças raciais e étnicas.....	34
4.5.3 Avaliação de Ancestralidade autossômica	36
4.6 Fatores relacionados à dieta.....	38
4.7 Influência dos Poluentes Ambientais e Desreguladores Endócrinos.....	39
5. Fisiopatologia da EHM.....	40
6. EHM e Diabetes Mellitus Tipo 2	42
7. Desafios no diagnóstico EHM.....	44
8. Testes não invasivos (NITS)	46
8.1 Exames de Imagem	48
8.1.1 Ultrassonografia (US).....	48
8.1.2 Elastografia transitória (ET) por FibroScan®	49
8.1.3 Elastografia por US (EUS).....	51
8.1.4 Tomografia Computadorizada (TC)	53
8.1.5 Ressonância Magnética	53
9. Biópsia Hepática	54
10. Tratamento.....	55
10.1 Mudança no estilo de vida (MEV).....	55
10.2 Tratamento medicamentoso aprovado especificamente para esteatose hepática metabólica	60
REFERÊNCIAS	62

PREFÁCIO



É com grande satisfação que apresento este e-book, uma obra que transcende as fronteiras acadêmicas para oferecer uma ferramenta prática e indispensável à medicina atual.

A medicina contemporânea nos impõe um desafio crescente: a intersecção de doenças metabólicas que, embora silenciosas, ditam o prognóstico de milhões de pessoas. A Esteatose Hepática Metabólica (EHM) deixou de ser um achado incidental em exames de imagem para se tornar uma prioridade no manejo do paciente com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

Nesta obra, fruto da tese de doutorado da Dra. Joana D’Arc na Universidade Federal do Maranhão (UFMA), o leitor encontrará não apenas uma compilação de dados, mas um referencial abrangente para o manejo de uma das condições mais prevalentes e subdiagnosticadas da atualidade.

A Esteatose Hepática Metabólica (EHM) deixou de ser um achado secundário para se tornar um protagonista silencioso e perigoso na jornada do paciente com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Compreender essa conexão é, hoje, um pilar clínico fundamental.

O leitor encontrará aqui um percurso completo: desde o resgate histórico e epidemiológico até as fronteiras do diagnóstico. Destaco a clareza com que os testes não invasivos são apresentados, permitindo que o médico identifique graus de fibrose com precisão, sem negligenciar o papel da biópsia quando necessária. A obra culmina em estratégias terapêuticas atualizadas, focadas na reversão do dano hepático e no controle metabólico rigoroso.

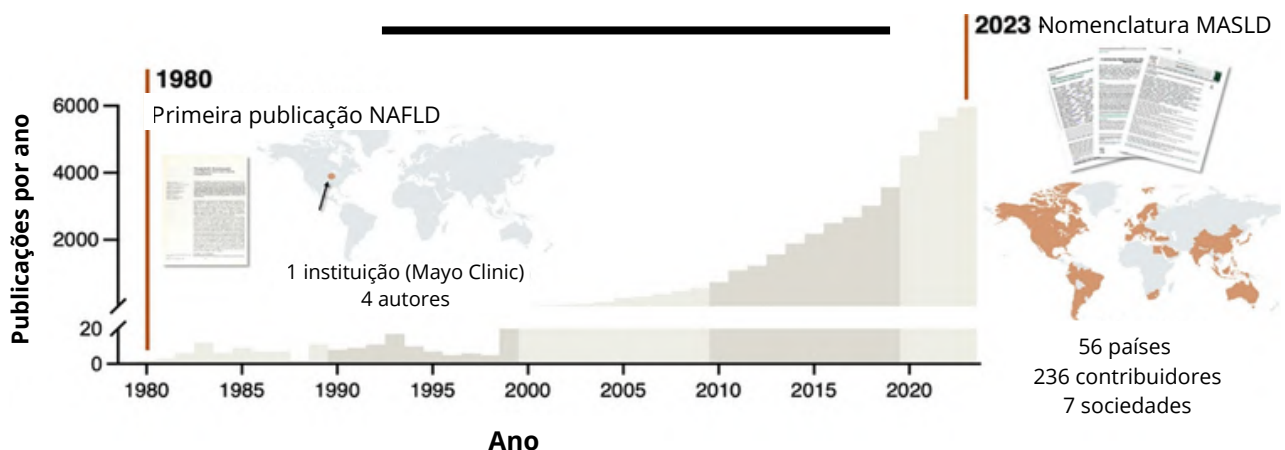
Este e-book não é apenas um manual de consulta; é um chamado à ação para que profissionais de saúde elevem o padrão de cuidado, antecipando-se às complicações e mudando o prognóstico dos pacientes.

Joana D’Arc Matos França de Abreu
Médica Endocrinologista

1. Histórico, Nomenclatura e Diagnóstico

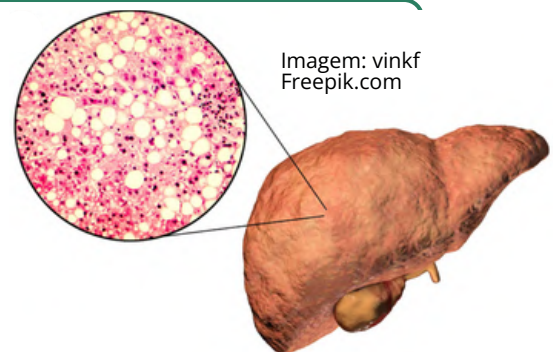
Em 1980, Ludwig *et al.* descreveram pela primeira vez a esteato-hepatite não alcoólica em um relatório da *Mayo Clinic* (Figura 1), envolvendo vinte pacientes, em sua maioria obesos e diabéticos. A histologia hepática desses pacientes apresentava balonização hepatocelular, esteatose macrovesicular e infiltrado inflamatório, apesar da ausência de consumo significativo de álcool (<30 g/dia em homens e <20 g/dia em mulheres) (Ludwing *et al.*, 1980; Gofton *et al.*, 2022; EASL; EASD; EASO, 2024).

Figura 1 – Publicações anuais sobre NAFLD/MASLD (1980-2023)



Fonte: Adaptado de EASL; EASD; EASO, 2024; Ludwing *et al.*, 1980

Essa condição, inicialmente denominada **Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica** (DHGNA), caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de gordura no fígado, na ausência de causas secundárias, ou seja, de outras hepatopatias identificáveis (SBH, 2015; Serfaty, 2018; EASL *et al.*, 2024).



Evolução da Nomenclatura

Nas décadas seguintes, o espectro histológico da DHGNA expandiu-se para abranger desde a esteatose simples até a esteato-hepatite não alcoólica (NASH), com potencial progressão para fibrose, cirrose e CHC (Sheka *et al.*, 2020; Kanwal *et al.*, 2021). Nesse período, ocorreram avanços significativos na compreensão de sua etiologia, patogênese, diagnóstico menos invasivo e estratégias terapêuticas (Cusi, 2020; Marjot *et al.*, 2020).



Diretrizes e consensos multidisciplinares recentes reforçam a necessidade de ampliar a conscientização sobre a crescente prevalência da doença, especialmente entre indivíduos com DM2 e obesidade, devido ao seu expressivo impacto na morbimortalidade hepática e sistêmica (Abeysekera *et al.*, 2024).

2020 - MAFLD

Em 2020, propôs-se substituir a definição baseada em exclusão por uma abordagem afirmativa, introduzindo o termo **Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica (MAFLD)**. Essa nova designação define a condição pela presença de esteatose hepática associada a sobrepeso/obesidade, DM2 ou evidência de disfunção metabólica (Eslam *et al.*, 2020; Gofton *et al.*, 2022).

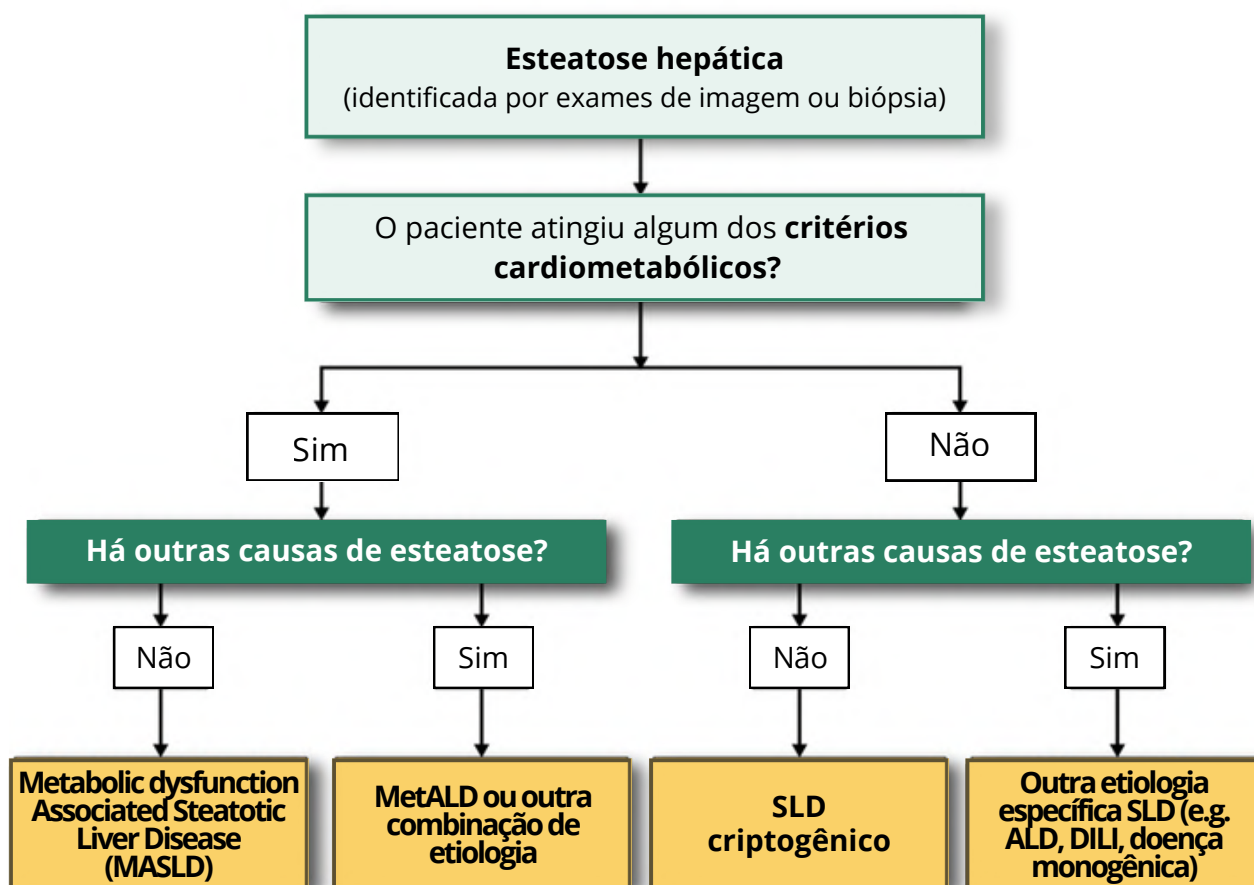
2023 - MASLD (EHM)

Posteriormente, em 2023, sociedades médicas internacionais propuseram o termo *Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD), ou **Esteatose Hepática Metabólica (EHM)**, com o objetivo de reforçar o caráter metabólico da doença e evitar estigmas associados ao termo anterior (Rinella; Sookoian, 2024; Abeysekera *et al.*, 2024; Silva Júnior *et al.*, 2024).

Critérios de diagnóstico

O diagnóstico passou a ser estabelecido de forma afirmativa, com base na presença de esteatose hepática associada a fatores de risco cardiometabólicos (Rinella; Sookoian, 2024; Abeysekera *et al.*, 2024; Silva Júnior *et al.*, 2024), conforme ilustrados nas Figura 2 e 3.

Figura 2 – Fluxograma de classificação dos subtipos de EHM



Fonte: Adaptado de Rinella *et al.*, 2023 (Tradução nossa).

Legenda:

MetALD : *Metabolic Associated Liver Disease with Alcohol Intake*
(Doença Hepática Metabólica Associada à Ingestão de Álcool)

SLD: *Steatotic Liver Disease*
(Doença Hepática Esteatótica)

ALD: *Alcohol-related Liver Disease*
(Doença Hepática Relacionada ao Álcool)

DILI: *Drug-Induced Liver Injury*
(Lesão Hepática Induzida por Medicamentos)

Figura 3 - Critérios cardiometabólicos em adultos para diagnóstico de MASLD

Critérios para adultos

Pelo menos 1 de 5:



IMC ≥ 25 kg/m² [23 Ásia] **OU** CC > 94 cm (M) 80 cm (F) **OU** equivalente ajustado por etnia



Glicemia de jejum $\geq 5,6$ mmol/L [100 mg/dL] **OU** níveis de glicose 2 horas após sobrecarga $\geq 7,8$ mmol/L [≥ 140 mg/dL] **OU** HbA1c $\geq 5,7\%$ [39 mmol/L] **OU** diabetes tipo 2 **OU** tratamento para diabetes tipo 2



Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg **OU** tratamento com medicamento anti-hipertensivo específico



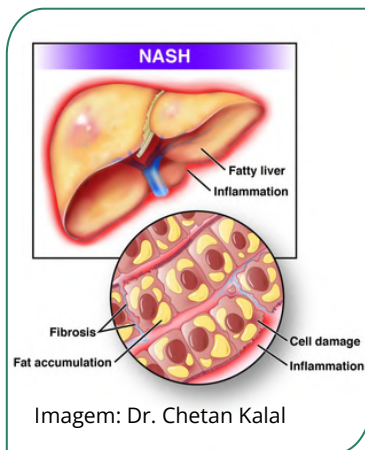
Triglicerídeos plasmáticos $\geq 1,70$ mmol/L [150 mg/dL] **OU** tratamento para redução de lipídios



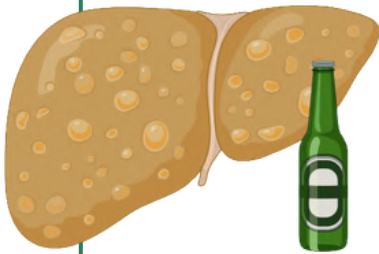
Colesterol HDL plasmático $\leq 1,0$ mmol/L [40 mg/dL] (M) e $\leq 1,3$ mmol/L [50 mg/dL] (F) **OU** tratamento para redução de lipídios

Fonte: Adaptado de Rinella *et al.*, 2023 (Tradução nossa).

Histologicamente, a EHM caracteriza-se pela presença de triglicerídeos em mais de 5% dos hepatócitos, podendo ocorrer com ou sem MASH (*Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis*).



A forma MASH inclui inflamação lobular, balonização hepatocelular e necrose, podendo evoluir de maneira não linear para fibrose, cirrose e CHC (Cusi, 2020; Kanwal *et al.*, 2021; Rinella *et al.*, 2023; Hagström *et al.*, 2024).



MetALD (Metabolic dysfunction–associated and alcohol-related liver disease)

Para indivíduos com MASLD que consomem álcool de forma excessiva definiu-se a categoria MetALD (*Metabolic dysfunction–associated and alcohol-related liver disease*), associada a pior prognóstico quando comparada à MASLD (Rinella *et al.*, 2023; Ciardullo *et al.*, 2024).

O Instituto Nacional sobre Abuso de Álcool e Alcoolismo (*National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* - NIAAA) define consumo excessivo de álcool da seguinte forma:



Para homens, consumir cinco ou mais bebidas em um único dia ou 15 (210 g) ou mais por semana.



Para mulheres, consumir quatro ou mais bebidas em qualquer dia ou 8 (112 g) ou mais bebidas por semana.

Estudos recentes indicam que mais de 99% dos casos anteriormente classificados como DHGNA preenchem os critérios de EHM, confirmando a relevância clínica e epidemiológica da nova nomenclatura para o manejo e a estratificação de risco da doença (Hagström *et al.*, 2024; EASL; EASD; EASO, 2024). Conforme sintetizado no Quadro 1.

Quadro 1 – Avanços da terminologia da EHM e definição

(NAFLD) DHGNA Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	Acúmulo excessivo de gordura no fígado, sem consumo significativo de álcool (<30 g/dia homens, <20 g/dia mulheres) e sem outras causas de doença hepática.
NASH Esteato-hepatite Não Alcoólica	Forma inflamatória da DHGNA, com balonização hepatocelular, esteatose macrovesicular e infiltrado inflamatório; pode evoluir para fibrose, cirrose e CHC.
MAFLD Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica	Diagnóstico afirmativo baseado na presença de esteatose hepática + sobrepeso/obesidade, DM2 ou evidência de disfunção metabólica, substituindo a definição por exclusão.
MASLD / EHM Metabolic Associated Steatotic Liver Disease / Esteatose Hepática Metabólica	Ênfase no caráter metabólico da doença; diagnóstico afirmativo baseado em esteatose + fatores de risco cardiometabólicos.
MASH Metabolic Associated Steatohepatitis	Forma inflamatória da EHM; apresenta inflamação lobular, balonização hepatocelular e necrose; evolução não linear para fibrose, cirrose e CHC.
MetALD Metabolic Associated and Alcohol-related Liver Disease	Esteatose hepática em indivíduos com consumo alcoólico significativo (>140 g/semana mulheres; >210 g/semana homens); associada a pior prognóstico.

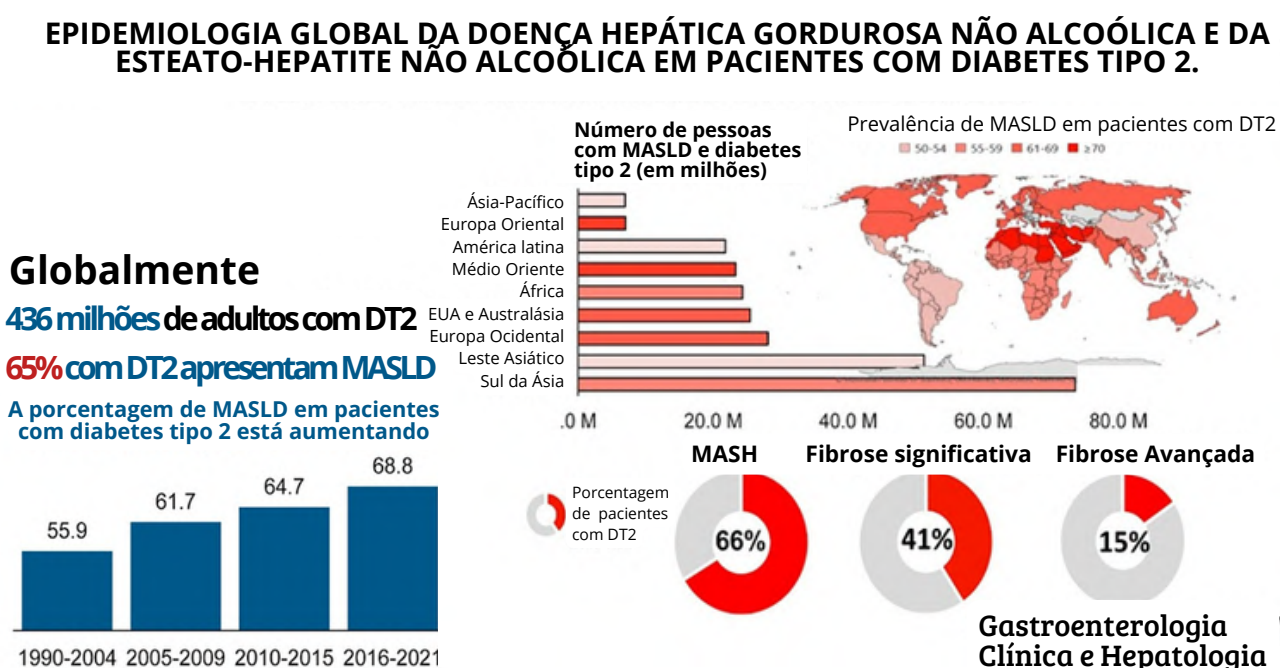
Fonte: Rinella *et al.*, 2023; Ciardullo *et al.*, 2024; EASL; EASD; EASO, 2024.

2. Epidemiologia da Esteatose Hepática Metabólica (EHM)

Desde a década de 1980, a prevalência global da EHM tem aumentado significativamente, afetando atualmente mais de 30% da população adulta mundial. Essa prevalência varia de acordo com o quadro clínico, características étnico-raciais e a região geográfica estudada, sendo que muitos casos permanecem subdiagnosticados (Silva Júnior *et al.*, 2024). A prevalência dessa condição tem aumentado em paralelo ao crescimento global da obesidade e de comorbidades metabólicas, como RI, dislipidemia, obesidade central e HAS (Cusi, 2020; Castera; Cusi, 2023).

Atualmente, cerca de 65% dos pacientes com DM2 apresentam EHM, sendo que 66% deles já evoluíram com MASH, 41% com fibrose significativa e 15% com fibrose avançada, mostrando como o DM2 acelera a evolução da fibrose hepática nestes pacientes com EHM (Younossi *et al.*, 2019), conforme mostrado a seguir na Figura 4.

Figura 4 – Prevalência de EHM em DM2



Fonte: Younossi *et al.*, 2019 (Tradução nossa).



Atualmente, estima-se que cerca de 50% da população com excesso de peso e aproximadamente 65% das pessoas com DM2 apresentam EHM.

Considerando que a EHM afeta cerca de 10% da população adulta mundial, seu impacto epidemiológico é substancial (Estes *et al.*, 2018). Nas últimas três décadas, tem-se observado um aumento significativo na prevalência de cirrose associada à MASH (Castera; Cusi, 2023).

EHM, cirrose e diabetes tipo 2

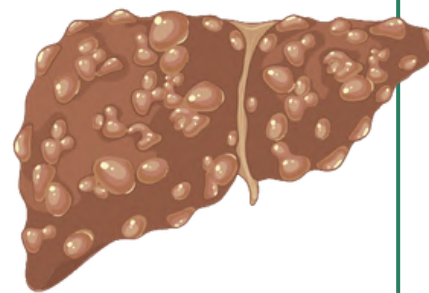
Dados de uma metanálise recente indicam que aproximadamente **30,7% dos pacientes com cirrose** e **56% dos pacientes com EHM são portadores de DM2** (Ajmera *et al.*, 2023). Embora os dados sobre a prevalência de cirrose entre diabéticos ainda sejam limitados, projeta-se um aumento contínuo nos próximos anos.

Atualmente, a cirrose associada à MASH já constitui a principal indicação de transplante hepático em mulheres e em indivíduos com mais de 65 anos, equiparando-se ao alcoolismo como causa geral de indicação para transplante (Castera; Cusi, 2023).



Imagem: Navy Medicine
Unsplash.com

Com os avanços no controle das hepatites virais B e C, estima-se que o MASH se torne, em breve, a principal causa de cirrose no mundo (Ajmera *et al.*, 2023; Cusi, 2023).



Incidência de Carcinoma Hepatocelular (CHC) associado ao EHM

A incidência anual de CHC associado ao EHM é de aproximadamente 0,44%, mas aumenta significativamente para cerca de 5,3% em pacientes com MASH. Entre aqueles com EHM e cirrose, a incidência acumulada de CHC varia de 2,4% a 12,8%.

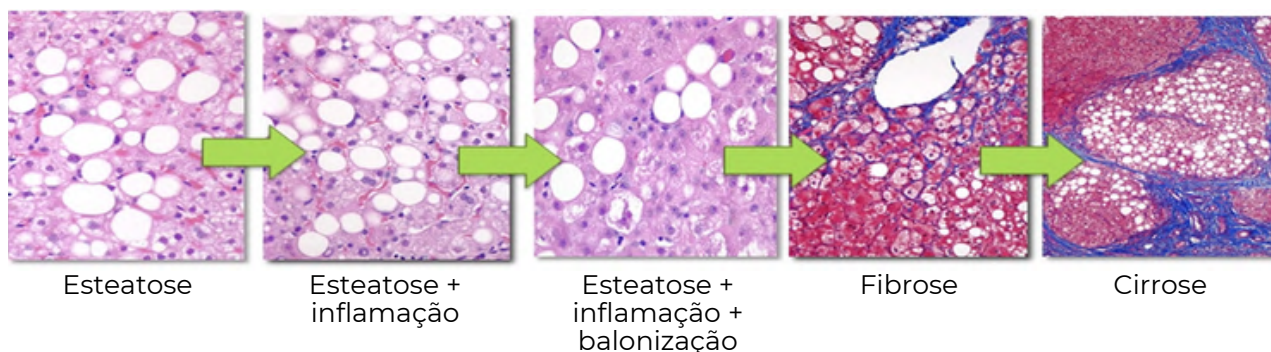
Esses dados consolidam a EHM como a principal causa de crescimento rápido do CHC globalmente, o que reforça a importância de estratégias rigorosas de monitoramento e prevenção, sobretudo em pacientes com cirrose (EASL; EASD; EASO, 2024).



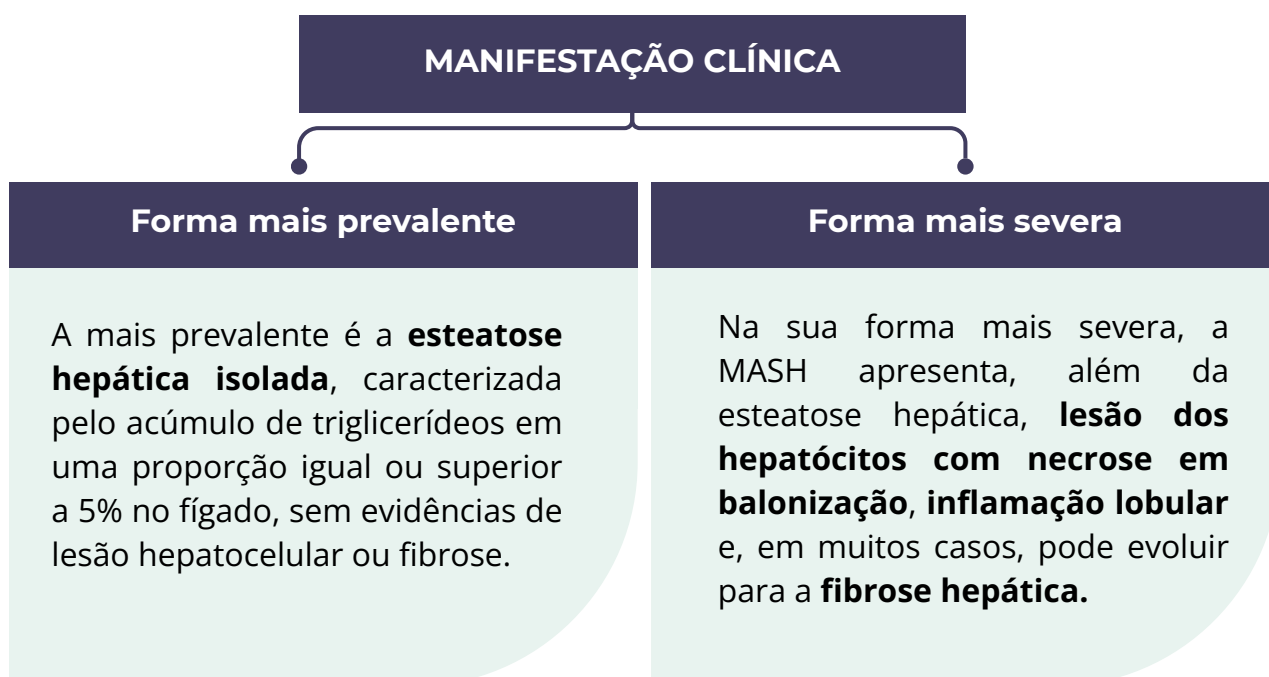
3. Quadro clínico

A EHM abrange um espectro clínico extenso de distúrbios hepáticos, variando desde a esteatose hepática simples até condições mais graves, como a MASH, fibrose hepática, cirrose e, potencialmente, o CHC (Castera; Cusi, 2023). Ilustrado pela Figura 5.

Figura 5- Progressão histológica da fibrose hepática



Fonte: Estes et al. (2018); Long et al. (2021).



(Singal et al., 2020)

Classificação da fibrose hepática

A fibrose hepática é categorizada em estágios, conforme sua gravidade:



Younossi *et al.*, 2019

A presença de fibrose avançada constitui o principal indicador prognóstico de mortalidade por causas hepáticas, além de ser um dos mais significativos preditores para o desenvolvimento de CHC (Cao *et al.*, 2024).

Embora frequentemente assintomática, com pouca ou nenhuma sintomatologia (Quadro 2) e níveis normais de aminotransferases plasmáticas, a EHM pode progredir para MASH, que constitui uma das principais causas de doença hepática em estágio terminal e CHC, além de aumentar significativamente o risco de doenças cardiovasculares (DCVs), que são as principais causas de mortalidade entre os pacientes com EHM (Leoni *et al.*, 2018; Fergunson; Flink, 2021; Kanwal *et al.*, 2021).

Quadro 2 – Manifestações clínicas da esteatose hepática metabólica segundo a fase de progressão

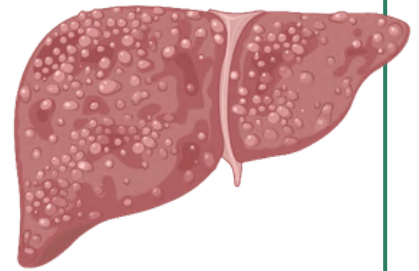
Fase	Sintomas mais comuns	Sinais clínicos
Inicial Esteatose simples	Maioria assintomática Fadiga, mal-estar, dor leve no quadrante superior direito	Hepatomegalia discreta
Avançada Fibrose / Cirrose	Icterícia, ascite, edema, confusão mental, desconforto abdominal, perda de apetite	Sinais de insuficiência hepática e hipertensão portal

Fonte: Fergunson; Finck, 2021; Kanwal *et al.*, 2021.

Morbimortalidade da fibrose hepática

A progressão da fibrose hepática para a descompensação clínica ocorre a taxas anuais que variam de 3% a 20%, dependendo de fatores como a gravidade da doença subjacente, o perfil genético, fatores ambientais e a presença de comorbidades (Cao *et al.*, 2024; Kanwal *et al.*, 2021).

A fibrose hepática avançada continua a ser o fator prognóstico mais significativo para a mortalidade por causas hepáticas (Estes *et al.*, 2018; Long *et al.*, 2021).



Em face do aumento global da morbimortalidade associada a doenças hepáticas potencialmente evitáveis, **a detecção precoce da fibrose hepática constitui uma oportunidade crítica para intervenção**, visando evitar a progressão para estágios mais avançados da doença (Ferguson; Finck, 2021; Taylor *et al.*, 2020).



4. Fatores de risco para EHM

Os fatores de risco para a Esteatose Hepática Metabólica incluem obesidade, resistência à insulina (RI), diabetes tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hipertrigliceridemia (Rinella *et al.*, 2023). Além disso, fatores genéticos podem influenciar o acúmulo de gotículas lipídicas, o que pode agravar a progressão da doença (Eslam; Valenti; Romeo, 2018).



Obesidade



Imagem: Depositphotos

A saúde global contemporânea enfrenta desafios substancialmente distintos daqueles observados por gerações anteriores, destacando-se a **epidemia de obesidade** como um dos principais marcos dessa transição epidemiológica.

O aumento da prevalência da obesidade tem remodelado o perfil das doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) em escala mundial, evidenciando-se especialmente na ascensão das doenças hepáticas associadas ao excesso de peso, como EHM (NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2024).

Embora as hepatites virais permaneçam uma preocupação relevante de saúde pública, a EHM emergiu como o **distúrbio hepático mais prevalente no mundo ocidental**, acompanhando o aumento expressivo das taxas de obesidade infantil e adulta, que atualmente atingem cerca de 20% a 30% da população dos Estados Unidos (EUA) (Perry *et al.*, 2014; Miao *et al.*, 2024).



Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Departamento de Saúde dos EUA classificam **a obesidade como a principal ameaça à saúde pública**, em virtude de sua forte associação com um risco significativamente maior de múltiplas DCNTs, quando comparada à população eutrófica (Kivimaki *et al.*, 2022; Miao *et al.*, 2024).

Definição e Prevalência da obesidade

A obesidade em adultos é definida por índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². Desde 1999, sua prevalência aumentou de 30% para 42%, e projeta-se que possa alcançar 50% até 2030. Globalmente, 19% das mulheres e 14% dos homens são atualmente classificados como obesos (Taylor *et al.*, 2020).

A obesidade está fortemente associada a doenças como DM2, DCV, síndrome metabólica (SM) e, de forma crescente, à EHM (NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2024).

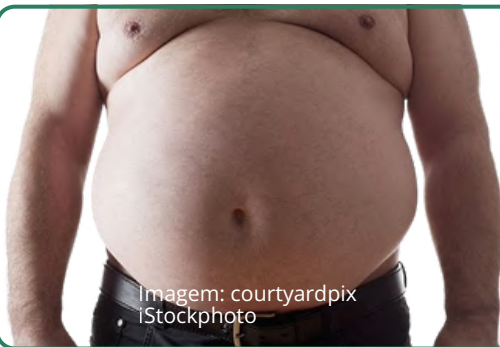


Imagem: courtyardpix
iStockphoto

Entre os fatores de risco, destaca-se a **distribuição de gordura corporal do tipo androide**, caracterizada pelo predomínio de gordura visceral, que aumenta o risco de RI, DCV e fibrose hepática, independentemente do IMC (Mózes *et al.*, 2022).

Uma metanálise recente identificou **prevalência superior a 75% de EHM em indivíduos obesos** (Romero-Gómez; Zelber-Sagi; Trenell, 2017; Quek *et al.*, 2023; Nemera; Osman; Said, 2024).

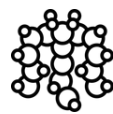


Imagem: Dr. Microbe
Adobe Stock

Entre os fatores de risco, sobressaem-se:



Excesso de ingestão calórica;

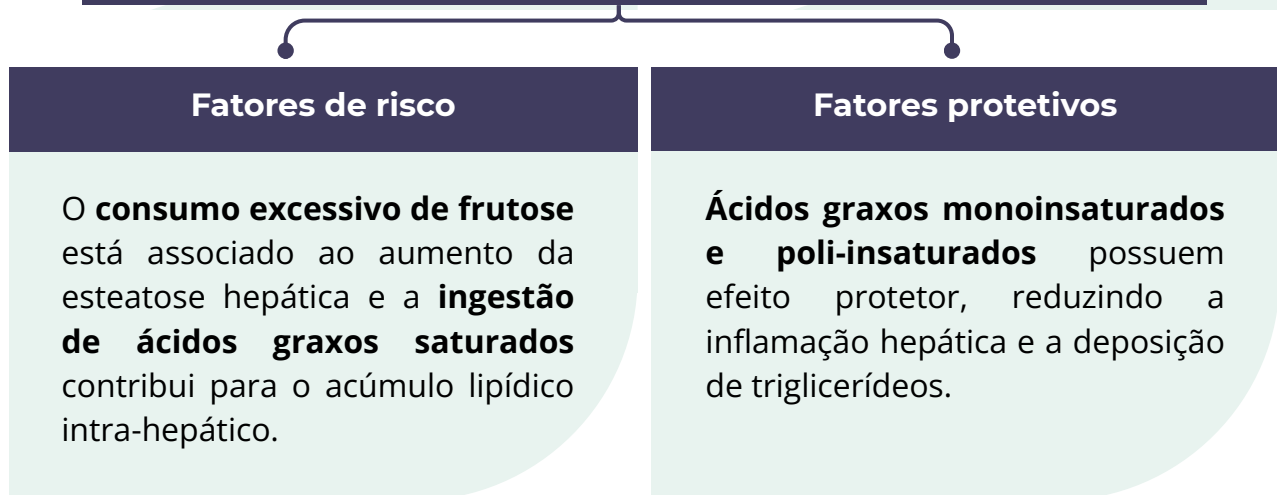


Acúmulo de triglicerídeos intra-hepáticos.

O tecido adiposo desempenha papel fisiológico essencial no armazenamento seguro de lipídios; contudo, sua disfunção ou saturação leva à acumulação ectópica de gordura em órgãos como o fígado e os músculos esqueléticos, fenômeno diretamente implicado na gênese da resistência à insulina e da Esteatose Hepática Metabólica (Watt *et al.*, 2019; Smith; Johnson; Wang, 2024). Na obesidade, os adipócitos aumentam em número e tamanho para lidar com o excesso energético; entretanto, quando o armazenamento é saturado, ocorre redistribuição de triglicerídeos para órgãos como o fígado.

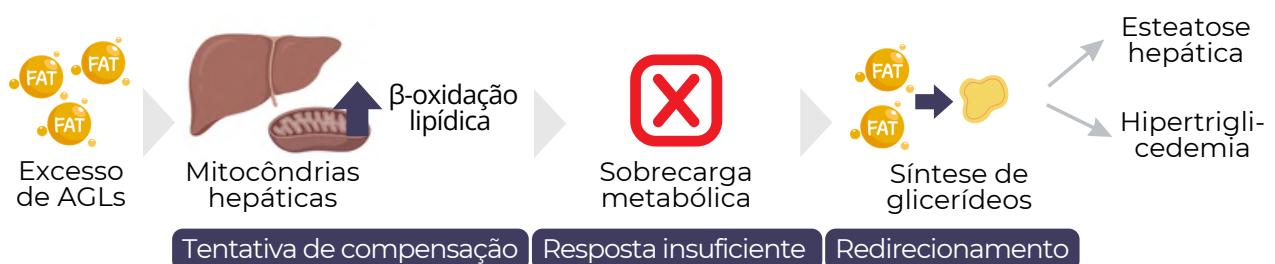
Além disso, adipócitos hipertrofiados passam a secretar adipocinas pró-inflamatórias, semelhantes às produzidas por macrófagos, comprometendo a sinalização da insulina e exacerbando a inflamação hepática (Romero-Gómez; Zelber-Sagi; Trenell, 2017; Quek *et al.*, 2023).

INFLUÊNCIA DE FATORES DIETÉTICOS NA PROGRESSÃO DA EHM



Taylor *et al.*, 2020; Smith; Quek *et al.*, 2023; Smith; Johnson; Wang, 2024

A obesidade induzida por dietas ricas em carboidratos simples resulta em elevação das concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres (AGLs), os quais constituem marcadores centrais da EHM (Geisler; Renquist, 2017; Smith; Johnson; Wang, 2024).



Embora haja forte correlação entre obesidade e EHM, a doença também pode manifestar-se em indivíduos não obesos, configurando o chamado “fenótipo magro” da EHM. Nesses casos, obesidade visceral oculta, sarcopenia e disfunções metabólicas independentes do IMC desempenham papel relevante (Taylor *et al.*, 2020; Stefan; Cusi, 2022; Mózes *et al.*, 2022).

Resistência à insulina

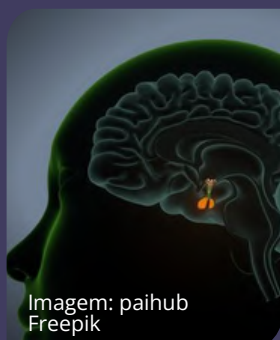


A resistência à insulina (RI) está presente na maioria dos indivíduos com EHM, sendo um dos principais mecanismos fisiopatológicos da doença. Essa condição não se restringe ao fígado, afetando também o tecido adiposo e o músculo esquelético, o que contribui para um quadro metabólico amplamente disfuncional (Gancheva; Roden; Castera, 2024).

Embora a EHM seja mais comumente associada ao DM2, evidências crescentes indicam sua relação com outras endocrinopatias que compartilham características fisiopatológicas similares, especialmente RI e adiposidade visceral (Powell; Wong; Rinella, 2021; Belfort-deAguiar; Lomonaco; Cusi, 2023). Entre essas condições destacam-se:



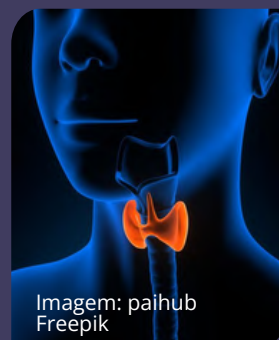
Diabetes
tipo 1



Deficiência do
hormônio do
crescimento (GH)



Hipogonadismo



Hipotireoidismo

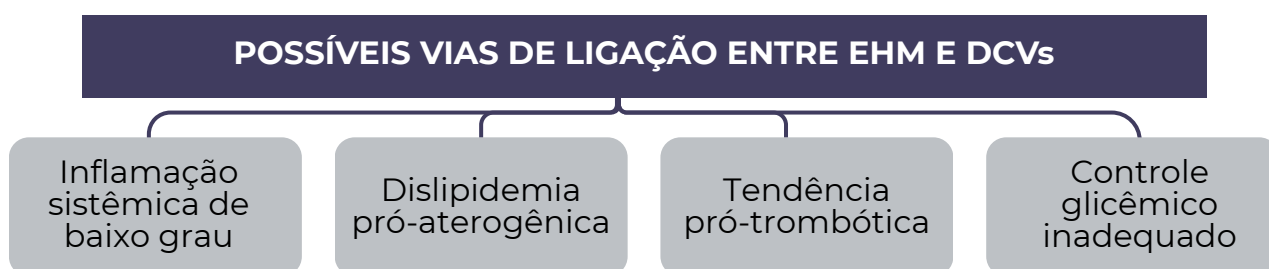
Todas essas condições são reconhecidamente associados a um maior risco de disfunção hepática metabólica. Essas associações clínicas e fisiopatológicas serão aprofundadas no capítulo 6, com foco na interface entre EHM e DM2.

Hipertensão Arterial e Doenças Cardiovasculares



A HAS é significativamente mais prevalente em indivíduos com EHM, manifestando-se ao longo de todo o espectro clínico da doença. Estima-se que a incidência de HAS varie entre 6,5 por 100 pessoas/ano nas fases iniciais da EHM e 14,5 por 100 pessoas/ano em pacientes com cirrose hepática (Eslam *et al.*, 2018; Targher; Lonardo; Byrne, 2018).

Nesse contexto, a HAS atua de forma aditiva a outras comorbidades metabólicas, ampliando o risco de progressão para MASH. A associação entre EHM e DM2 é amplamente reconhecida, sendo que a presença concomitante dessas condições está fortemente ligada a um maior risco de complicações vasculares, incluindo DCV e HAS. Em pacientes diabéticos, a presença de EHM pode representar um marcador de risco cardiovascular elevado, servindo como preditor de eventos adversos cardíacos e vasculares (Kim *et al.*, 2024). Embora os mecanismos fisiopatológicos que conectam a EHM às DCVs em indivíduos com DM2 ainda não estejam completamente elucidados, diversas vias têm sido propostas (Targher; Lonardo; Byrne, 2018).



A inflamação crônica associada à EHM e ao DM2 contribui para a aterosclerose por meio da liberação contínua de citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-6, além de proteínas inflamatórias de origem hepática, como a proteína C-reativa. Ambas as condições estão correlacionadas a níveis elevados de lipoproteínas aterogênicas, como VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade) e LDL (lipoproteína de baixa densidade), que facilitam a formação de placas ateroscleróticas nas paredes arteriais (Geisler; Renquist, 2017; Smith; Johnson; Wang, 2024).

Ademais, modificações na reatividade plaquetária, no perfil de coagulação e no estado pró-inflamatório sistêmico contribuem para a instabilidade vascular e o aumento do risco trombótico. A EHM pode comprometer o controle glicêmico em indivíduos com DM2, exacerbando a hiperglicemia crônica e, consequentemente, elevando o risco cardiovascular geral (Eslam *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2024).

Dislipidemia



Imagem: anusorn nakdee
iStock

O colesterol é uma molécula lipídica essencial em organismos de mamíferos, desempenhando funções fundamentais na estrutura das membranas celulares e na síntese de ácidos biliares, vitamina D e hormônios esteroides (Smith; Johnson; Wang, 2024). No entanto, o acúmulo excessivo de colesterol está intimamente relacionado a diversas doenças metabólicas crônicas, como as DCVs, o DM2 e a EHM (Miao *et al.*, 2024).

Distúrbios no metabolismo lipídico são determinantes centrais na acumulação hepática de triglicerídeos, principal característica histológica da EHM (Miao *et al.*, 2024). A formação de triglicerídeos nos hepatócitos depende do metabolismo dos ácidos graxos livres (AGLs), obtidos por três vias principais:



A lipogênese é o processo em que há a conversão de carboidratos e aminoácidos em ácidos graxos, sobretudo em resposta a dietas ricas em carboidratos (Smith; Johnson; Wang, 2024; Silva Junior *et al.*, 2024).

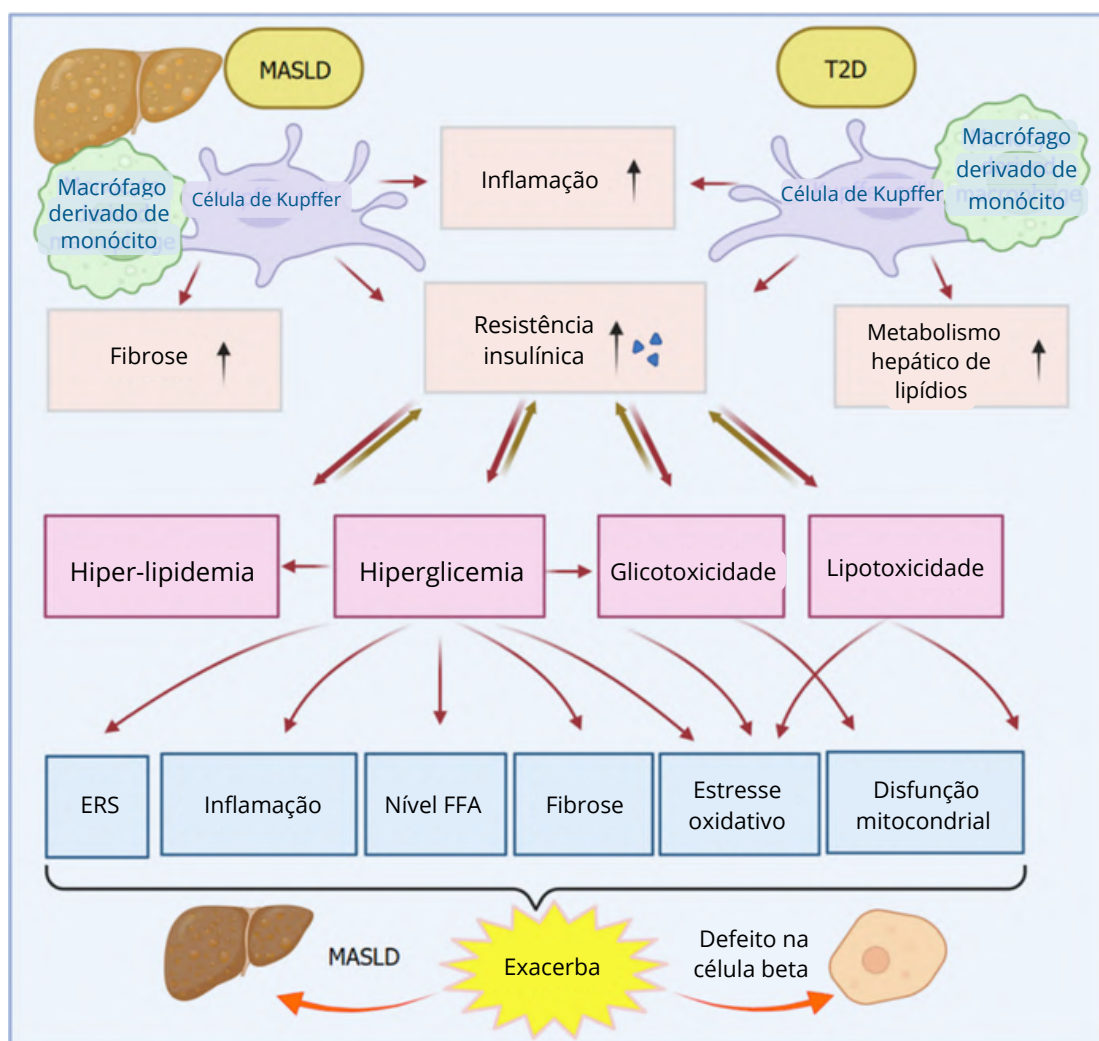
Os níveis de lipídios hepáticos são regulados por um equilíbrio entre captação, síntese, oxidação, secreção e exportação de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, como as VLDLs (*Very Low-Density Lipoproteins*). Alterações em qualquer um desses processos pode desencadear esteatose hepática (Miao *et al.*, 2024; Watt *et al.*, 2019).

O fígado secreta lipídios principalmente sob a forma de VLDLs, compostas por triglicerídeos, colesterol e fosfolipídios. Na circulação, os triglicerídeos dessas partículas são hidrolisados pela lipoproteína lipase, gerando IDLs (*intermediate-density lipoproteins*), que posteriormente se transformam em LDLs (*low-density lipoproteins*), ricas em colesterol. Essas partículas podem ainda transportar ceramidas, um tipo de esfingolípido associado à RI e à inflamação sistêmica.

O acúmulo de ceramidas em tecidos periféricos, como o músculo esquelético, prejudica a translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4), reduzindo a captação de glicose e favorecendo a RI. Além disso, essas moléculas promovem a ativação inflamatória de macrófagos, exacerbando a inflamação do tecido adiposo e a disfunção metabólica sistêmica (Watt *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2024).

A ingestão crônica de ácidos graxos em quantidades superiores a 10% da ingestão calórica total exerce efeitos deletérios sobre o metabolismo hepático. A principal fonte de AGLs utilizada na síntese de triglicerídeos hepáticos é a lipólise do tecido adiposo, processo que normalmente é inibido pela insulina. Na EHM, entretanto, a ação inibitória da insulina é comprometida, levando à lipólise exacerbada e ao aumento da produção de VLDL, o que resulta em hipertrigliceridemia e redução do HDL-colesterol (Perry *et al.*, 2014; Stefan; Cusi, 2022). No fígado, o excesso de triglicerídeos e metabólitos lipotóxicos provoca danos celulares progressivos, mediados por disfunção mitocondrial, estresse do retículo endoplasmático e produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (ROS). Esses mecanismos convergem para a inflamação, apoptose de hepatócitos e fibrose hepática (Figura 6).

Figura 6 – Mecanismos fisiopatológicos da esteatose hepática metabólica

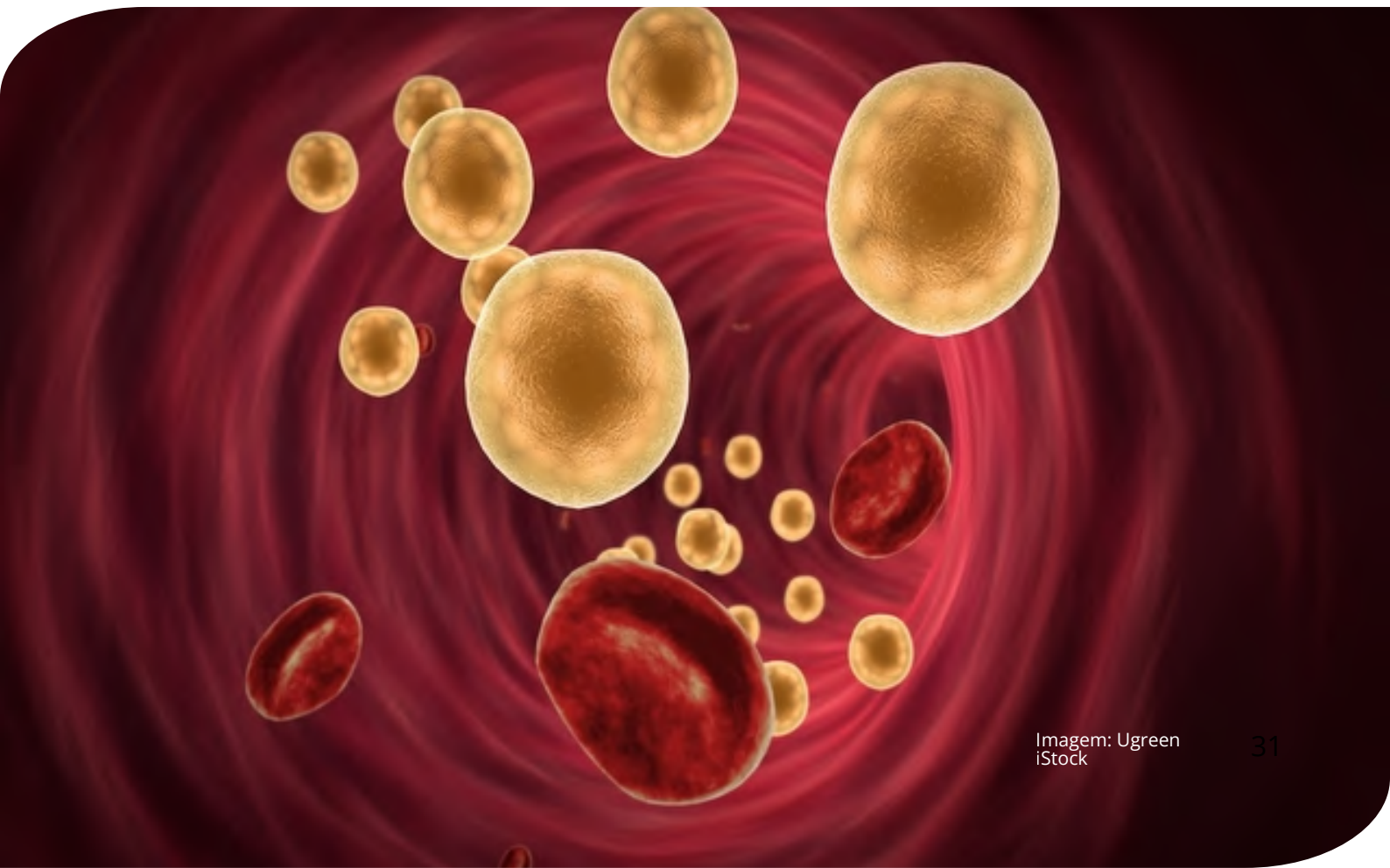


Fonte: Zhang *et al.*, 2025 (tradução nossa)

As mitocôndrias, centrais para a homeostase energética celular, são particularmente vulneráveis ao excesso de lipídios, o que agrava o acúmulo de gordura e ativa vias inflamatórias e fibrogênicas (Xu *et al.*, 2022; Geisler; Renquist, 2017; Gancheva; Roden; Castera, 2024).

A inflamação sistêmica observada na EHM também decorre da disfunção do tecido adiposo, que passa a secretar citocinas e adipocinas pró-inflamatórias. No fígado, o acúmulo de colesterol afeta diretamente as células de Kupffer (KCs), macrófagos hepáticos residentes, comprometendo suas funções imuno regulatórias e estimulando respostas inflamatórias que favorecem a progressão para MASH (Watt *et al.*, 2019; Miao *et al.*, 2024).

Além das KCs, o fígado contém uma diversidade de células imunológicas, como macrófagos mononucleares, neutrófilos e células *natural killer*, integrantes do sistema imune inato. Embora o papel dessas células na interação com o colesterol seja bem documentado, a relação entre o colesterol hepático e o sistema imune adaptativo, especialmente as células T CD4⁺ e CD8⁺, é ainda pouco compreendida e constitui um campo ativo de investigação (Watt *et al.*, 2019; Popov *et al.*, 2024).



Fatores genéticos

Variantes de risco genético

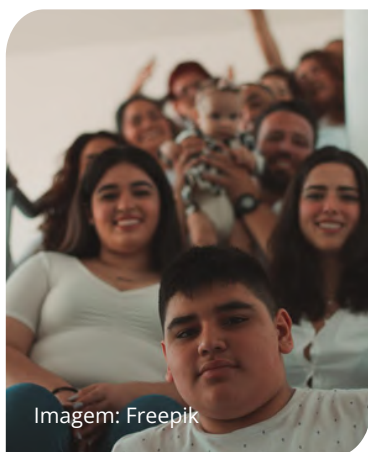
A genética desempenha um papel significativo em todo o espectro da EHM, influenciando fatores como peso corporal, regulação do apetite, RI, função dos adipócitos, grau de esteatose, progressão da fibrose, desenvolvimento de cirrose e até a ocorrência de CHC (Petäjä; Yki-Jarvinen, 2016). Os principais genes envolvidos no desenvolvimento e severidade da EHM como o PNPLA3, TMS6SF2, e HSD17B e GCKR, quando mutados, predispõem ao acúmulo de gordura e a um maior risco de fibrose hepática. Conforme demonstrado no Quadro 3 a seguir.

Quadro 3 – Resumo comparativo dos principais polimorfismos associados à EHM

Gene	Variante	Efeito principal	Associação com EHM
PNPLA3	I148M	Acúmulo de lipídios hepáticos	↑ Esteatose, fibrose, CHC
TM6SF2	E167K	Reduz secreção de VLDL	↑ Esteatose, fibrose
GCKR	P446L	↑ Lipogênese	↑ Esteatose
HSD17B13	rs72613567	Enzima hepática	↓ Risco esteatose, fibrose, MASH

Fonte: Kozlitina *et al.*, 2014; Eslam, 2018

O perfil genético individual influencia a suscetibilidade à doença, sua progressão e resposta a terapias (Kozlitina *et al.*, 2014). Entre as variantes genéticas mais estudadas associadas à EHM destaca-se o polimorfismo do gene PNPLA3 (*patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*). O PNPLA3 codifica uma lipase de triglicerídeos chamada adiponutrina. O SNP rs738409 C/G neste gene causa a troca do aminoácido isoleucina por metionina no resíduo 148 da proteína, sendo reconhecido como um determinante importante do conteúdo de gordura hepática e favorecendo o desenvolvimento de esteatose. Essa mutação afeta a remodelação das gotículas lipídicas nos hepatócitos, favorecendo o acúmulo de gordura intra-hepática (Eslam, 2018).



A PNPLA3 I148M tem distribuição étnica variável, sendo mais prevalente em populações hispânicas, o que pode, em parte, explicar as taxas mais elevadas de EHM e suas complicações hepáticas nesse grupo populacional (Petäjä; Yki-Jarvinen, 2016).



Notavelmente, algumas formas genéticas de EHM, como aquelas mediadas pela PNPLA3, não estão associadas à RI, diferentemente das formas mais classicamente relacionadas à SM. Isso reforça a noção de que componentes genéticos e metabólicos podem coexistir em um mesmo paciente, o que complica a estratificação clínica (Petaja; Yki-Jarvinen, 2016).

Embora a estratificação de risco baseada em variantes genéticas ainda não seja recomendada na prática clínica de rotina, o padrão familiar de agregação de EHM e RI fornece evidências robustas de interações gene-ambiente. Essas interações modulam o risco individual de desenvolver MASH, fibrose avançada e suas complicações, mesmo na ausência de obesidade (Eslam, 2018).

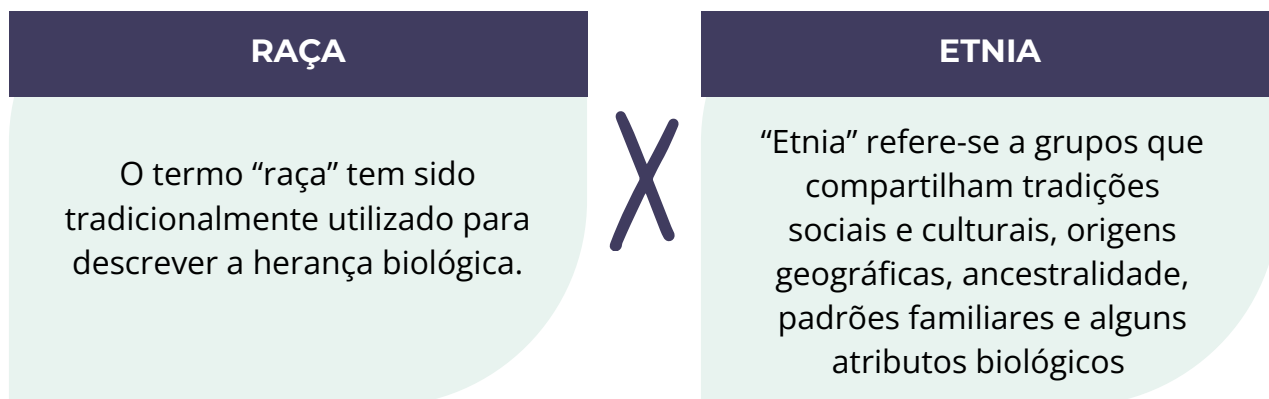
Ainda não se compreendem completamente os mecanismos responsáveis por essas disparidades, mas polimorfismos genéticos específicos, como o da variante PNPLA3 I148M, mostram distribuição étnica desigual e podem estar implicados em parte nessas diferenças fenotípicas (Bambha *et al.*, 2012).

Variantes genéticas de risco para EHM na população brasileira



No Brasil foi demonstrado que o genótipo PNPLA3 CG + GG aumenta o risco de EHM em indivíduos brasileiros. Além disso, o genótipo PNPLA3 GG foi associado à elevação de enzimas hepáticas e fibrose em pacientes com MASH (Rich *et al.*, 2018; Mana *et al.*, 2020; Mazo *et al.*, 2019; Machado *et al.*, 2019; Lisboa *et al.* 2020).

Diferenças raciais e étnicas



(Lin; Kelsey, 2000)

A prevalência da EHM apresenta ampla variação entre diferentes grupos raciais e étnicos, conforme demonstrado na primeira revisão sistemática e metanálise realizada nos EUA com esse foco. Nos Estados Unidos, a maioria dos estudos adota as categorias de raça e etnia fornecidas pelo Escritório de Administração e Orçamento (OMB) dos EUA e são usadas pelo Departamento do Censo dos EUA para coleta de dados (UNITED STATES, 2022).



Essas classificações, entretanto, refletem principalmente autoidentificação social e não distinções biológicas precisas. No entanto, o questionário fornecido aos participantes não reflete nenhuma definição biológica ou antropológica de raça e tenta defini-la principalmente como uma construção social, ou seja, etnia (UNITED STATES, 2022).



Um relatório baseado no terceiro *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), mostrou que a população hispânica apresentou uma prevalência maior de EHM, de 37,0%, e a população negra não hispânica apresentou uma prevalência menor de 24,7%, em comparação com a população branca não hispânica, com 29,3% (Huang *et al.*, 2016)

Uma pesquisa mais abrangente (revisão sistemática e metanálise de relatórios publicados até 2016), mostraram que, em estudos populacionais realizados nos EUA, a EHM foi maior na população branca, hispânica, seguida pela população branca não hispânica e por fim nos negros não hispânicos (Rich *et al.*, 2018).

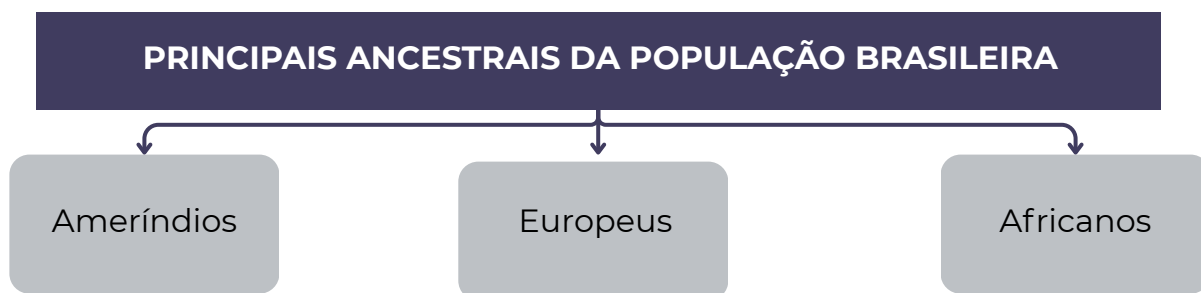


Imagem: Freepik

“Hispanico” é um termo genérico para indivíduos com ascendência de países que falam espanhol e ignora a significativa heterogeneidade em raça, etnia e inúmeros outros fatores que podem contribuir para os resultados de saúde (Gulati *et al.*, 2024).

A prevalência de MASH foi maior em indivíduos hispânicos e menor na população negra (Rich *et al.*, 2018; Bambha *et al.*, 2012; Samji *et al.*, 2020). Essas diferenças não são plenamente explicadas apenas pelas variabilidades nos fatores metabólicos clássicos como obesidade, RI e DM2, sugerindo a existência de determinantes genéticos e ambientais adicionais (Samji *et al.*, 2020).

Desta forma, a avaliação de estimativas precisas de miscigenação é importante em estudos genéticos populacionais, especialmente no contexto de populações altamente miscigenadas como as do Brasil, que foi colonizado por Portugal (Cavalcante *et al.*, 2015). A população brasileira é tri-híbrida, com grande heterogeneidade, resultante do acasalamento interétnico entre indivíduos de três principais ancestrais contribuintes (Parra *et al.*, 2003; Azulay *et al.*, 2021), sendo eles:



Além disso, as diversas regiões do país passaram por diferentes processos de colonização que moldaram suas origens genéticas, hoje caracterizadas por diferentes proporções de contribuição ameríndia, europeia e africana (Manta *et al.*, 2013; Azulay *et al.*, 2021)

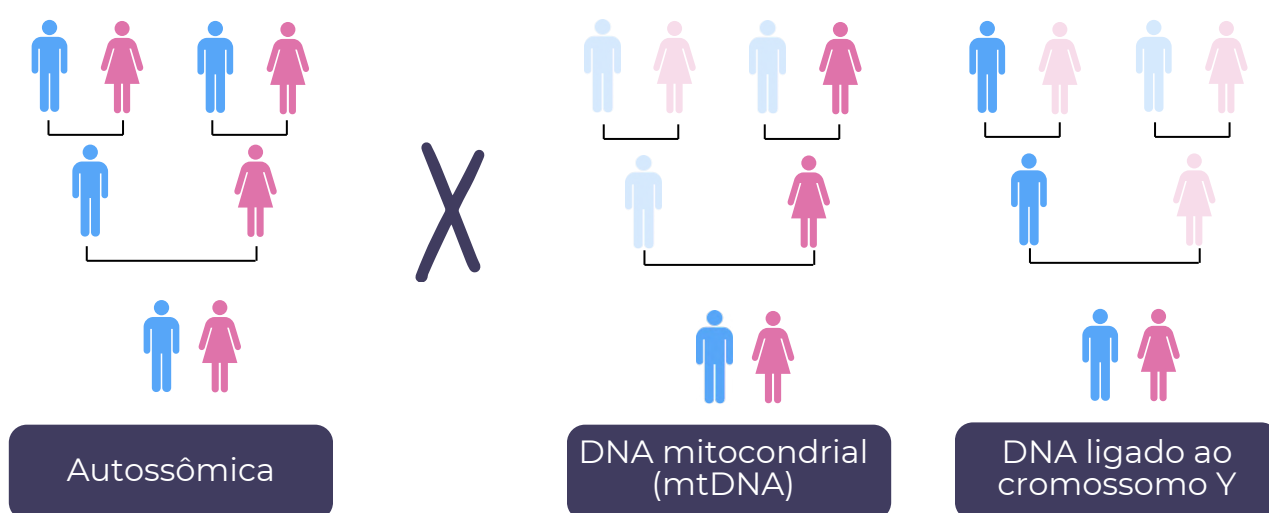


Imagem: Por Tarsila do Amaral - <https://www.culturagenial.com/quadro-operarios-de-tarsila-do-amaral/>

Avaliação de ancestralidade autossômica

A análise da ancestralidade autossômica tornou-se uma ferramenta importante na pesquisa genética e em estudos clínicos, especialmente em populações altamente miscigenadas, como a brasileira. Diferentemente da ancestralidade mitocondrial ou do cromossomo Y, que refletem apenas as linhas materna e paterna, respectivamente, a ancestralidade autossômica considera todos os cromossomos não sexuais, capturando a contribuição genética de múltiplos ancestrais de ambos os lados da família, ao longo das gerações (Parra *et al.*, 2003; Manta *et al.*, 2013).

DIFERENÇA ENTRE ANCESTRALIDADE AUTOSSÔMICA, MTDNA E Y-DNA



A análise autossômica permite compreender melhor a variabilidade fenotípica observada em populações miscigenadas, evitando vieses e fortalecendo a interpretação dos estudos de associação genômica (Mazo *et al.*, 2019; Mana *et al.*, 2022).



A ancestralidade autossômica pode apresentar relevância significativa na estratificação do risco genético para doenças complexas, como EHM e DM2. Contudo, existem limitações, como a resolução reduzida para subpopulações finas e a necessidade de interpretação cuidadosa, uma vez que a ancestralidade genética não se sobrepõe à identidade étnica ou cultural (Manta *et al.*, 2013).

Esse tipo de análise baseia-se na identificação de marcadores informativos de ancestralidade (AIMs), especialmente polimorfismos do tipo *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) e inserções/deleções (INDELs).

A partir da genotipagem desses marcadores e da aplicação de algoritmos de inferência genética, ou através da análise de componentes principais (PCA), é possível estimar a proporção de ancestralidade europeia, africana, indígena americana, asiática ou de outras populações em populações miscigenadas (Parra *et al.*, 2003; Manta *et al.*, 2013; Cardena *et al.*, 2013; Souza *et al.*, 2019).

Diversos estudos populacionais brasileiros já aplicaram essa metodologia para avaliar a ancestralidade genômica em diferentes regiões do país, incluindo o estado do Maranhão, revelando variações significativas na composição étnica regional e essa heterogeneidade genética pode influenciar susceptibilidade à EHM e sua progressão clínica (Ferreira *et al.*, 2005; Giolo *et al.*, 2012; Cardena *et al.*, 2013; Manta *et al.*, 2013; Souza *et al.*, 2019; Gomes *et al.*, 2018).



Fatores relacionados à dieta

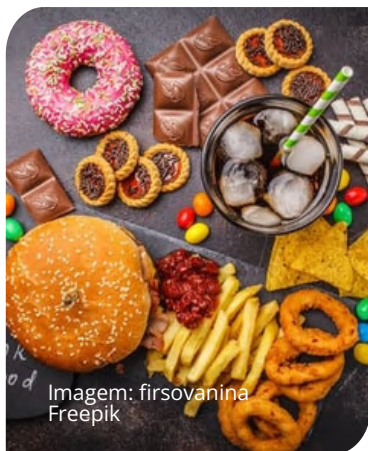


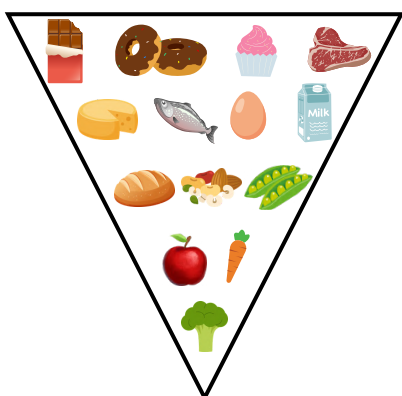
Imagem: firsovanina
Freepik

A dieta desempenha um papel central no desenvolvimento e progressão da EHM em pacientes com DM2. A RI, característica fundamental do DM2, é exacerbada por padrões alimentares inadequados, promovendo o acúmulo de gordura no fígado (Corey; Chalasani, 2018).

A deficiência de certos micronutrientes, como a vitamina D, e o baixo consumo de compostos bioativos com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, como os polifenóis, também têm sido associados a um maior risco e gravidade da EHM. O manejo nutricional, portanto, deve ser abrangente, considerando tanto os macronutrientes quanto os micronutrientes (Corey; Chalasani, 2018).

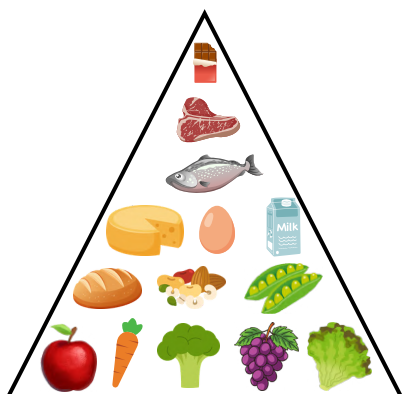
DIETA OCIDENTAL X DIETA DO MEDITERRÂNEO

DIETA OCIDENTAL



O padrão de **dieta ocidental** se caracteriza por um alto consumo de gorduras saturadas, gorduras trans, carboidratos refinados e bebidas adoçadas com frutose. Esta dieta ocidental é **um dos principais motores da epidemia da EHM**. Este padrão dietético promove a lipogênese de novo que é a síntese de gordura no fígado, causa o estresse oxidativo e a inflamação hepática, sendo fundamental o seu manejo através de recomendações dietéticas práticas (George *et al.*, 2018).

MEDITERRÂNEA



Por outro lado, a **dieta do Mediterrâneo** tem demonstrado consistentemente **efeitos protetores**. Trata-se de uma dieta rica em gorduras monoinsaturadas provenientes do azeite de oliva, ácidos graxos ômega-3 presentes em peixes, fibras e antioxidantes; esta dieta melhora a sensibilidade à insulina, reduz a inflamação e o conteúdo de gordura hepática (Abenavoli *et al.*, 2018; Romero-Gómez; Zelber-Sagi; Trenell, 2017).

Influência dos Poluentes Ambientais e Desreguladores Endócrinos



Imagem: depositphotos

A exposição a determinados poluentes ambientais tem sido cada vez mais reconhecida como um importante fator de risco para distúrbios metabólicos, incluindo a EHM. Muitas dessas substâncias apresentam caráter lipofílico, o que favorece seu acúmulo no tecido adiposo e no fígado, onde podem interferir em vias metabólicas cruciais (Wahlang *et al.*, 2019).

Entre esses compostos destacam-se os Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs), como pesticidas e bifenilos policlorados (PCBs). Esses agentes são resistentes à degradação e tendem a acumular-se na cadeia alimentar. Evidências científicas sugerem uma associação entre a exposição a POPs e o aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e EHM, possivelmente devido à resistência à insulina (RI), disfunção mitocondrial e inflamação hepática que esses compostos podem induzir (Lee; Jacobs Jr., 2015; He *et al.*, 2020)

Além disso, a exposição crônica a metais pesados, como arsênio, cádmio e chumbo, tem sido apontada como um fator relevante para a SM, condição intimamente relacionada ao desenvolvimento da EHM (Arciello; Gori, 2019). O arsênio pode interferir no metabolismo da glicose e dos lipídios, contribuindo para o acúmulo de gordura no fígado (He *et al.*, 2020).

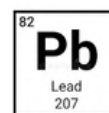
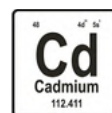
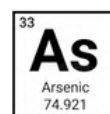


Imagem: Freepik.com

5. Fisiopatologia da EHM

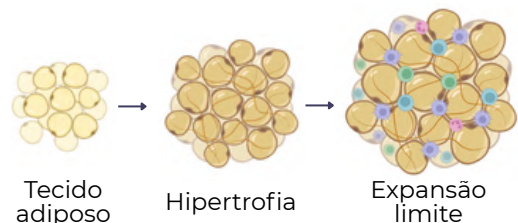
Os elementos fundamentais da patogênese da MASH incluem:

Desequilíbrio entre entrega de nutrientes ao fígado e sua utilização e eliminação



Expansibilidade limitada e disfunção do tecido adiposo

Segundo a “hipótese da expansibilidade do tecido adiposo”, a capacidade de estoque de lipídios pela expansão do tecido adiposo é limitada de forma individualizada.



Portanto, quando a capacidade de expansão é atingida, os lipídios não podem mais ser armazenados no tecido adiposo e são armazenados em tecidos ectópicos, como músculo e fígado, onde promovem a RI, por efeito lipotóxico (Li; Zhang; Wang *et al.*, 2024).

A “hipótese *multi-hit*” mais aceita atualmente considera que influências ambientais podem afetar a expressão dos genes, induzindo ganho de peso, aumento da mobilização de ácidos graxos, deposição de gordura ectópica e a RI. O fenótipo de resistência à insulina com obesidade central caracterizado pelo aumento da gordura visceral e menor acúmulo de gordura glúteo-femoral e diminuição da massa muscular, contribui para o desenvolvimento da EHM e para o risco de fibrose, pois facilita a lipólise, aumentando o fluxo de ácidos graxos livres para o fígado e a lipogênese hepática de novo. O tecido adiposo disfuncional inflamado libera adipocinas e citocinas inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa-1 (TNF- α -1), enquanto há diminuição da adiponectina, que é anti-inflamatória, causando estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e disfunção endotelial (Godoy-Matos *et al.*, 2022; Li; Zhang; Wang, 2024).

Quando a ingestão energética supera as demandas metabólicas do organismo e excede a capacidade de oxidação ou armazenamento seguro, ocorre a conversão dos carboidratos alimentares especialmente açúcares simples como frutose e glicose em ácidos graxos por meio da lipogênese de novo, resultando no acúmulo de gordura intra-hepática. A atividade física insuficiente afeta o balanço energético e aumenta o risco de EHM independente do IMC (Quek *et al.*, 2023; Smith; Johnson; Wang, 2024; Singal *et al.*, 2020).

Os fatores epigenéticos estão associados ao desenvolvimento e à evolução da EHM e incluem:

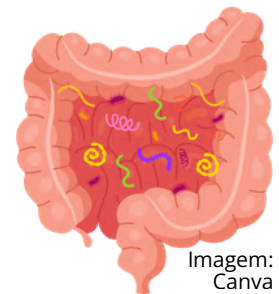
Exposição
intrauterina a uma
dieta rica em gordura

Retardo de
crescimento
intrauterino

Crescimento
fetal acelerado

(Sheka *et al.*, 2020; Rinella *et al.*, 2023)

A disbiose microbiana intestinal tem sido identificada como um fator crítico na patogênese de EHM, pois a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na homeostase metabólica, e a interrupção dessa homeostase pode levar ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos, inclusive a EHM (Rinella *et al.*, 2023).



A disbiose aumenta a permeabilidade da barreira intestinal, facilitando a absorção de ácidos graxos e expondo o fígado a bactérias e seus produtos, como endotoxinas, além disso, os microrganismos intestinais podem modificar quimicamente os ácidos biliares e influenciar o metabolismo da glicose e dos lipídios no fígado (Popov *et al.*, 2024).

Alguns estudos indicam que a diversidade da microbiota intestinal é geralmente menor em pacientes com EHM em comparação com a população saudável e há um aumento na abundância de bactérias Gram-negativas, como bacteroides (Miao *et al.*, 2024; Marjot *et al.*, 2020; Popov *et al.*, 2024).

Eixo oral-intestino-fígado

Evidências emergentes sugerem uma relação entre microrganismos orais e intestinais. O conceito do eixo oral-intestino-fígado propõe que o tratamento periodontal pode ser uma estratégia potencial para o tratamento e prevenção de EHM, mostrando a importância das interações entre a microbiota oral e intestinal na saúde hepática (Kamata *et al.*, 2022).

6. EHM e Diabetes Mellitus Tipo 2



O DM2 é uma condição metabólica caracterizada por hiperglicemia resultante de RI e, eventualmente, da disfunção das células beta pancreáticas. Com o tempo, a capacidade do pâncreas de produzir insulina adequada diminui, resultando em níveis elevados de glicose no sangue. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do DM2 incluem fatores genéticos, ambientais e condições como idade avançada, hipertensão e dislipidemia. Entre os fatores ambientais, destacam-se o estilo de vida sedentário e a dieta rica em carboidratos simples e açúcares (Lyra *et al.*, 2010; SBD, 2007).

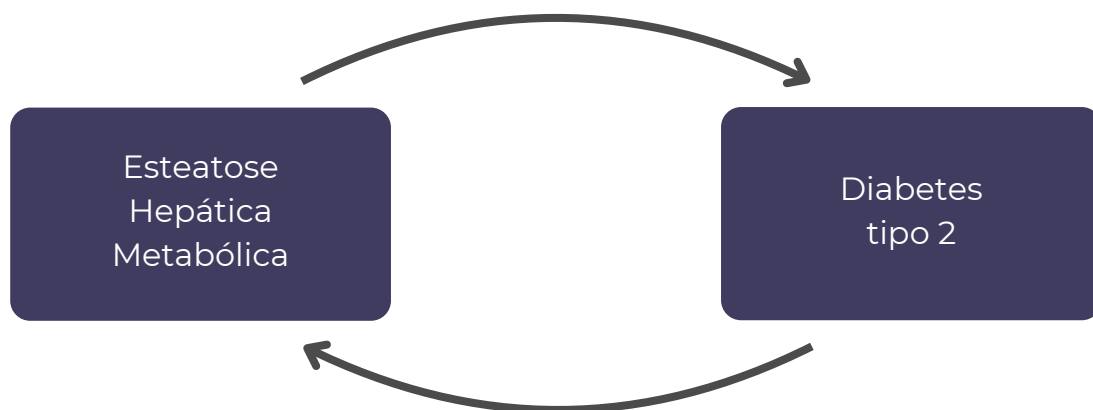
Pacientes com DM2 representam um grupo significativo a ser considerado nos casos de fibrose hepática avançada e cirrose, uma vez que até 19% deles apresentam fibrose avançada, taxa que é dez vezes superior à da população em geral. Além disso, quase 70% desses pacientes diabéticos têm diagnóstico de EHM (Romero-Gómez; Zelber-Sagi; Trenell, 2017; Abeysekera *et al.*, 2024).

A prevalência geral de cirrose em pessoas com DM2 não é conhecida, mas dados transversais da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição dos EUA, envolvendo medição da rigidez hepática com ET em 825 pacientes com DM2, encontraram que 7,7% tinham medições de rigidez hepática sugerindo cirrose. Esses pacientes tinham predominantemente entre 40 e 60 anos de idade (Stefan, Cusi, 2022).

Prevalência de EHM em pacientes com DM2

Aproximadamente 80% dos pacientes com EHM podem desenvolver DM2, sendo que o risco é três vezes maior em pacientes com MASH. E atualmente, a prevalência de EHM entre pacientes com DM2 é de duas a três vezes maior do que na população em geral, variando entre 60% e 70% (Castera; Cusi, 2023).

A lipotoxicidade na EHM induz a RI hepática, gerando neoglicogênese descontrolada e contribuindo para o desenvolvimento de DM2. De fato, os pacientes com EHM têm o dobro da incidência de DM2 em comparação com pessoas sem EHM. O que demonstra que a EHM e o DM2 têm uma relação bidirecional prejudicial com fisiopatologia compartilhada, onde cada condição exacerba a outra (Gastaldelli, Cusi, 2019; Watt *et al.*, 2019).



Porém, na prática clínica, a EHM ainda continua sendo uma complicação pouco reconhecida do DM2, ao contrário de outras complicações microvasculares e macrovasculares (Godoy-Matos *et al.*, 2022).



Em 2022, visando melhorar o rastreio, diagnóstico e estadiamento da EHM nos pacientes com DM2, a Associação Americana de Endocrinologia Clínica recomendou a triagem de pessoas com pré-DM2 ou DM2 para a presença de EHM e fibrose avançada (Cusi *et al.*, 2022).

7. Desafios no diagnóstico da EHM

A EHM é frequentemente diagnosticada após achados incidentais de elevação das transaminases hepáticas em exames de sangue ou através da presença de esteatose hepática ou cirrose em imagens (Long *et al.*, 2021). A triagem baseada na população geral para EHM não é recomendada. Porém, nos indivíduos de alto risco, como aqueles com DM2, obesidade, história familiar de cirrose ou consumo moderado de álcool, devem ser rastreados para fibrose avançada (Easl *et al.*, 2024).



A maioria das pessoas com EHM é assintomática ou apresenta queixas inespecíficas, como fadiga ou dor vaga no quadrante superior direito. E não é necessário um estudo de imagem para o diagnóstico clínico de rotina, embora muitos casos sejam descobertos incidentalmente com US, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) (Eslam *et al.*, 2020).



Imagem: Bates - Propedêutica médica

Um fígado firme ou nodular e/ou esplenomegalia podem ser detectados no exame físico, o que pode indicar doença hepática avançada.



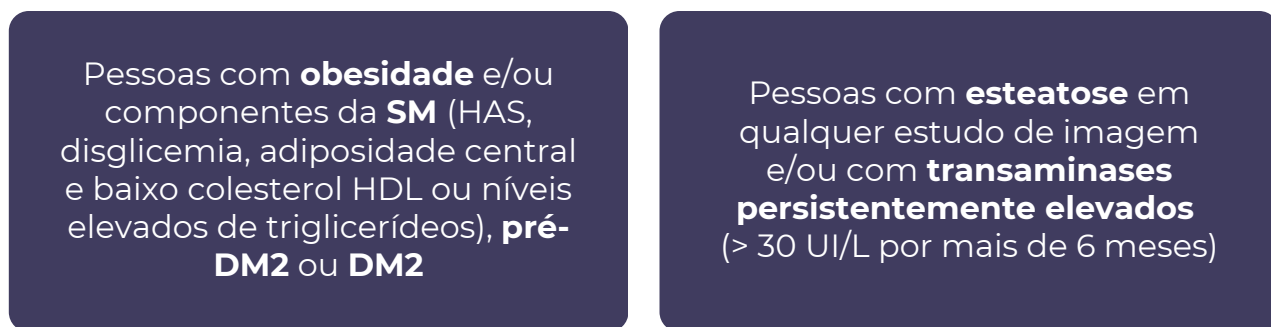
Imagem: rawpixel.com Freepik

Pode haver elevações nas **aminotransferases séricas**, onde a alanina aminotransferase (ALT) é geralmente maior que a aspartato aminotransferase (AST). No entanto, as aminotransferases são normais em 70% das pessoas com EHM e não devem ser usadas isoladamente para o diagnóstico.

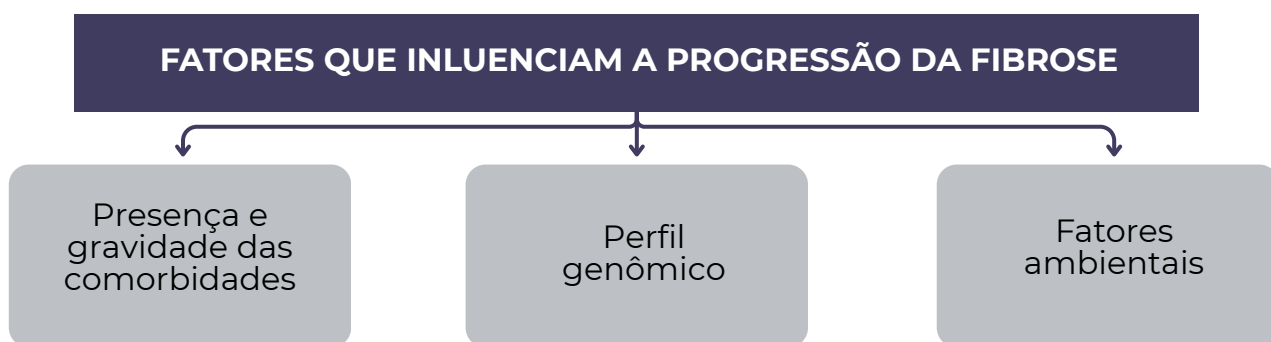
(SBH, 2015; Easl *et al.*, 2024)

Na fibrose avançada, a proporção de AST para ALT pode ter níveis mais altos de AST. À medida que a doença hepática progride, pode haver evidência de disfunção hepática sintética com diminuição da albumina sérica e aumento do tempo de protrombina. Uma diminuição na contagem de plaquetas pode ocorrer devido ao sequestro esplênico e à diminuição da produção hepática de trombopoietina (Taylor *et al.*, 2020).

Como a EHM é extremamente comum, o desafio diagnóstico não é avaliar a gordura hepática, mas sim o risco de fibrose significativa, que representa o ônus da doença clínica. Os médicos devem considerar identificar os **grupos de alto risco** que devem ser rastreados para EHM:



(Rinella *et al.*, 2023; Silva Júnior *et al.*, 2024)



Younossi *et al.*, 2019



Ter mais componentes da SM aumenta o risco de fibrose hepática clinicamente significativa. Os pacientes têm maior risco de cirrose com DM2 ou pré-diabetes, idade > 50, IMC >40 kg/m², número crescente de fatores de risco metabólicos ou história familiar de MASH (Younossi *et al.*, 2019).

8. Testes não invasivos (NITS)

Os testes não invasivos de fibrose revolucionaram a prática da hepatologia, permitindo o diagnóstico de fibrose avançada ou cirrose antes do surgimento de complicações hepáticas. O aumento da ocorrência da doença hepática esteatótica, que afeta até 30% da população adulta mundial, tornou o uso desses testes essencial para a estratificação de risco. Esses testes são úteis para estadiar a fibrose na doença hepática crônica, diagnosticar e estratificar o risco de cirrose e prever suas complicações (Castera; Rinella; Tsochatzis, 2025).

Esses métodos geralmente envolvem a aplicação sequencial de dois NITs. Eles podem ser classificados em duas abordagens distintas, porém complementares:

MÉTODOS BASEADOS EM EXAMES DE SANGUE



Imagem: rawpixel.com
Freepik

Incluem escores de risco laboratoriais derivados ou biomarcadores, como **Índice de Fibrose-4 (FIB-4)** ou **Escore de Fibrose NAFLD (NFS)**.

MÉTODOS DE IMAGEM



Imagem: Adobe Stock

Baseados em medidas de elastografia da rigidez hepática (LSM), obtidas por meio de **ultrassonografia** ou **ressonância magnética**.

(Taylor *et al.*, 2020; Mózes *et al.*, 2022; Castera; Rinella; Tsochatzis, 2025)

O principal valor desses métodos está em sua alta capacidade preditiva negativa para excluir pacientes com baixo risco de fibrose avançada, que podem ser gerenciados de forma segura na atenção primária (EASL-EASD-EASO, 2023).

O melhor teste de triagem inicial é o FIB-4, que é uma pontuação simples calculada usando a idade de uma pessoa, AST, ALT e contagem de plaquetas.

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Idade} \times \text{AST}}{\text{Plaquetas} \times \text{ALT}}$$



Todos os pacientes com esteatose hepática ou EHM com suspeita clínica com base na presença de obesidade e fatores de risco metabólicos como pré-DM, DM2 ou dois ou mais fatores de risco metabólicos devem passar por avaliação de risco primário com FIB-4 e deve ser repetida a cada 1–2 anos (Stefan, Cusi, 2022; EASL-EASD-EASO, 2023).

O FIB-4 possui dois pontos de corte:

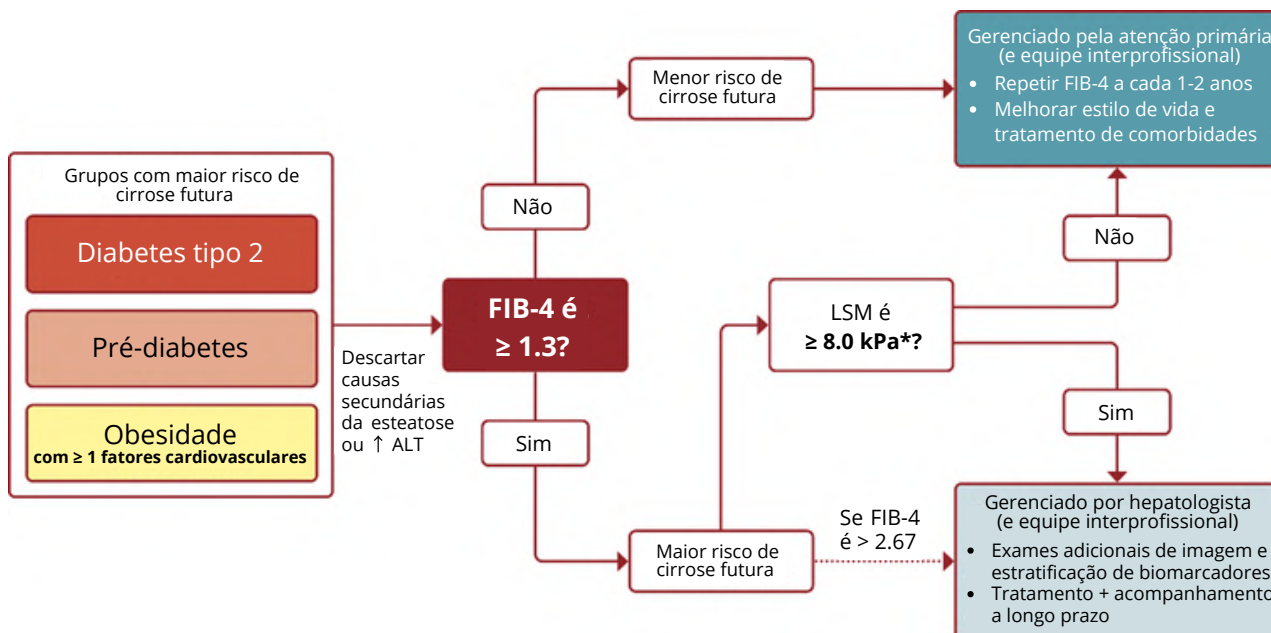
- 1. LIMITE INFERIOR:** alta sensibilidade (>90%), para excluir fibrose avançada, FIB-4 <1,3 ou < 2 (naqueles pacientes com idade acima de 65 anos);
- 2. LIMITE SUPERIOR:** alta especificidade (>90%), para confirmar fibrose avançada, FIB 4 > 2,67.

Há uma zona indeterminada entre esses dois valores: **FIB-4 entre 1,3 e 2,67**. Em pacientes com resultados indeterminados ou elevados de FIB-4, é indicada avaliação complementar com outros testes não invasivos ou biópsia hepática (Rinella; Sookoian, 2024; Castera; Rinella; Tsochatzis, 2025).

Indivíduos com baixo risco **FIB-4 < 1,3** podem excluir com segurança a presença de fibrose avançada e devem repetir este teste anualmente e focar na redução do risco cardiometabólico. Aqueles com alto risco necessitam ser encaminhados a um especialista em fígado para tratamento da doença hepática e cuidado contínuo da doença cardiometabólica pela equipe de endocrinologia (Rinella *et al.*, 2023; Byrne; Targher, 2022).

O processo de rastreamento inicial da EHM com NITS está ilustrado na Figura 7.

Figura 7 – Rastreamento inicial da EHM com NITS



Fonte: Diabetes Care, 2025 (Tradução nossa).

Portanto, o teste FIB-4 é um NIT barato, eficaz e amplamente disponível que pode ser integrado aos check-ups regulares de saúde dos pacientes com DM2 para detectar fibrose hepática avançada (Rinella *et al.*, 2023). Entretanto, é importante ressaltar que no FIB-4 a idade é um fator importante e determinante nos resultados destes testes, já que a idade é um dos parâmetros incluídos no algoritmo e por isto deve ser usado com cautela nos pacientes com menos de 35 anos e naqueles com mais de 65 anos (Mózes *et al.*, 2022; Samson *et al.*, 2023).

Exames de imagem

Ultrassonografia (US)



A ultrassonografia (US) abdominal é o método de imagem mais comum para a avaliação da EHM, com sensibilidade e especificidade de cerca de 85% e 90%, respectivamente. A sensibilidade deste método aumenta especialmente quando a gordura hepática eleva-se de 10%-20% para mais de 30%. É considerado um exame econômico e amplamente disponível para visualizar o fígado e seu conteúdo de gordura (Amernia *et al.*, 2021).

A esteatose hepática é visualizada como um aumento difuso no brilho e ecogenicidade do parênquima nas imagens de US, e é frequentemente comparada à hipoecogenicidade do córtex renal. A maioria dos estudos classifica a esteatose como leve, moderada e grave com base na avaliação visual da ecogenicidade hepática (Silva *et al.*, 2020).

Figura 8 - Graduação da ecogenicidade hepática em normal (A), leve (B) e grave (C).



Fonte: Acervo do Gastrocentro - Unicamp.

A falta de padronização dificulta a comparação precisa de dados adquiridos por diferentes máquinas e investigadores e apresenta baixa sensibilidade em indivíduos obesos (SBH, 2015, Lazarus *et al.*, 2024). Em estudo com exames de imagem também foi observado um aumento claro na fibrose avançada associada à idade mais avançada, afetando 13,3% daqueles com mais de 65 anos (Ajmera *et al.*, 2023).

Elastografia transitória (ET) por FibroScan®



A elastografia avalia propriedades físicas intrínsecas do parênquima hepático, fornecendo uma medida de rigidez que frequentemente reflete a carga de fibrose. A elastografia transitória controlada por vibração (VCTE), realizada com o dispositivo FibroScan (Echosens), é a técnica de elastografia mais validada e amplamente utilizada no mundo.

A fibrose hepática é classificada como F0–F4 com base em critérios histológicos com base em sua gravidade:

F0: Ausência de fibrose;

F1: Fibrose leve;

F2: Fibrose significativa;

F3: Fibrose avançadas;

F4: Cirrose.

} **Fibrose clinicamente relevante**

(Cusi, 2020; Lin *et al.*, 2024)

O estágio da fibrose é o principal fator prognóstico para eventos hepáticos. Os pacientes com fibrose avançada (F3, F4) têm riscos significativamente maiores de eventos hepáticos em comparação com aqueles sem fibrose (F0) (Cusi, 2020). A VCTE apresentou desempenho semelhante à biópsia hepática e superior ao FIB-4 na predição de complicações da cirrose e carcinoma hepatocelular (Lin *et al.*, 2024).

A VCTE utiliza aquisição ultrassonográfica por pulso-eco para acompanhar a propagação de uma onda de cisalhamento no parênquima hepático e medir sua velocidade, que é diretamente relacionada à rigidez do tecido; quanto mais rígido o tecido, mais rápida é a propagação da onda (Gancheva; Roden; Castera, 2024).

É um exame rápido e indolor; porém, é necessário um jejum de pelo menos três horas e, em pessoas obesas, a fibrose hepática nem sempre pode ser bem avaliada. Para reduzir essa limitação, foi desenvolvida uma sonda maior (XL), destinada a pacientes com índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² (Fallatah; Akbar; Fallatah, 2016). Este teste não é aprovado pela FDA para ser realizado em pacientes com marcapasso ou durante a gravidez (Gancheva; Roden; Castera, 2024).

A ET (Fibroscan®) mede dois parâmetros para avaliar a gordura hepática e a fibrose hepática:

CAP (Parâmetro de Atenuação Controlada), medido em decibéis por metro, quantifica a gordura hepática e está correlacionado à esteatose.

Medida de rigidez hepática (LSM), expressa em quilopascal (kPa) e varia de 2 até mais de 75 kPa, sendo valores normais considerados inferiores a 5 kPa.

As medições de rigidez hepática tendem a gerar mais resultados falso-positivos do que falso-negativos (Castera; Rinella; Tsochatzis, 2025).

Valores de referência do LSM:

< 8 kPa

Indica fígado mole com baixo risco de fibrose

Excluem fibrose avançada com sensibilidade > 90%

8 - 12 kPa

Valores indeterminados

> 12 kPa

Indica fígado rígido com alto risco de fibrose

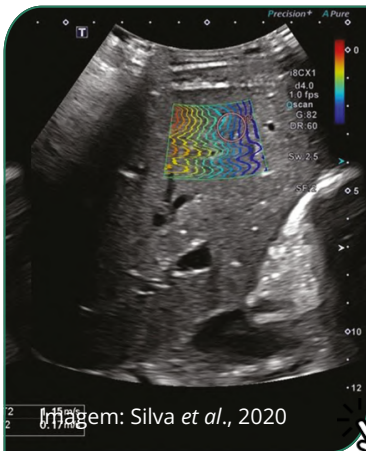
Confirmam fibrose avançada com especificidade > 90%

(Belfort-DeAguiar; Lomonaco; Cusi, 2023)

As vantagens da elastografia incluem custo reduzido e forte suporte na literatura, mas é menos precisa em casos de fibrose leve, em indivíduos com obesidade mórbida, inflamação refletida por níveis de aminotransferases acima de cinco vezes o limite superior do normal, pressão portal elevada, congestão hepática, colestase mecânica, insuficiência cardíaca, obstrução biliar, bem como ingestão alimentar devem ser definitivamente excluídos devido à interpretação errônea dos resultados de rigidez hepática (Rinella *et al.*, 2023; Amernia *et al.*, 2021).

Elastografia por US (EUS)

Além da ET (FibroScan®), outras técnicas de elastografia por ultrassonografia (EUS) têm sido desenvolvidas e validadas para avaliação da fibrose hepática. Nos últimos anos, resultados comparáveis aos da ET foram obtidos com a tecnologia *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI), que gera ondas de cisalhamento a partir de um impulso acústico focalizado. Mais recentemente, a elastografia por ondas de cisalhamento em tempo real (*Shear Wave Elastography*, SWE) demonstrou resultados promissores em precisão diagnóstica (Musso *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2020).

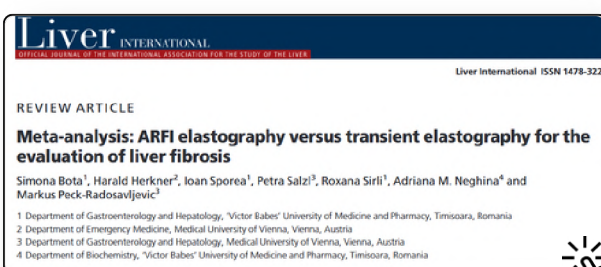


A técnica de EUS baseia-se na geração de ondas de cisalhamento por pulsos de ultrassom que atravessam o parênquima hepático; a velocidade dessas ondas, medida pelo deslocamento do tecido, reflete sua rigidez (Ciarsullo; Monti; Perseghin, 2021; Silva *et al.*, 2020).

Tanto ARFI quanto SWE são métodos **não invasivos, seguros e reprodutíveis**, com **boa acurácia na estratificação de fibrose hepática**, que constitui um importante preditor de mortalidade por complicações hepáticas e por causas gerais (Kanwal, 2021).



Embora promissoras, ARFI e SWE **ainda requerem maior padronização** e calibração multicêntrica quando comparadas à ET, que permanece o método de referência melhor validado pelas diretrizes atuais (Ciardullo; Monti; Perseghin, 2021; Silva *et al.*, 2020).



Uma revisão sistemática com metanálise comparando ARFI, ET e biópsia hepática não encontrou diferença significativa na detecção de fibrose entre ARFI e ET, reforçando a equivalência diagnóstica dessas modalidades (Bota *et al.*, 2013).

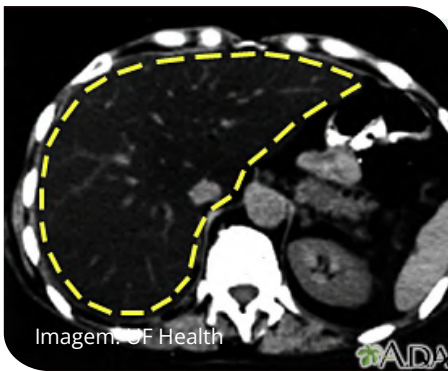
O Quadro 4 resume as principais diferenças entre a EUS e ET.

Quadro 4 – Comparação entre a elastografia (US) e a elastografia transitória (FibroScan®) na avaliação da fibrose hepática

Aspecto avaliado	Elastografia	Elastografia (FibroScan)
Princípio técnico	Mede a velocidade da onda de cisalhamento gerada pelo pulso acústico (SWE/ARFI)	Mede a velocidade da onda de cisalhamento induzida por vibração mecânica controlada
Equipamento	Integrado a aparelhos de ultrassom convencionais	Sistema dedicado exclusivamente à avaliação da rigidez hepática
Janela acústica/ intercostal	Depende do operador e da posição do transdutor	Fixa e padronizada
Padronização entre equipamentos	Variável entre fabricantes e modelos, dificultando comparações entre estudos	Alta padronização; valores de corte amplamente validados
Reprodutibilidade	Moderada, depende do operador e da janela acústica	Elevada, resultados mais consistentes e comparáveis
Influência da obesidade / ascite	Menor impacto da obesidade (principal vantagem)	Obesidade e ascite dificultam leituras, embora existam sondas XL
Tempo de exame	Maior demanda posicionamento cuidadoso e múltiplas aquisições manuais	Menor medições rápidas, com análise automática da variabilidade (IQR/mediana)
Aplicabilidade clínica	Permite avaliação anatômica e morfológica associada à análise de rigidez	Ideal para avaliação global e triagem populacional
Desvantagens principais	Falta de padronização, alta variabilidade interobservador, e maior influência de artefatos	Não avalia morfologia hepática; depende de janelas acústicas adequadas.

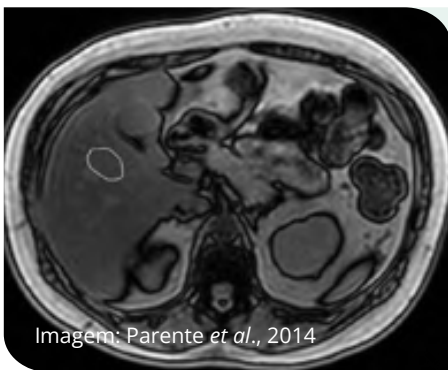
Fonte: Eddowes *et al.*, 2019; Rinella *et al.*, 2023

Tomografia Computadorizada (TC)



A esteatose hepática também pode ser avaliada por meio de TC, comparando a atenuação do parênquima hepático com a do baço. A deposição de gordura no tecido diminui a atenuação, portanto as áreas gordurosas são menos densas e parecem mais escuras do que os tecidos não gordurosos (Ajmera *et al.*, 2020).

Ressonância Magnética



A elastografia por ressonância magnética usa tecnologia que combina imagens de ressonância magnética com vibrações de baixa frequência para avaliar quantitativamente as propriedades mecânicas dos tecidos, fornecendo uma indicação da rigidez do fígado (Ajmera *et al.*, 2023).

VANTAGENS

- Acurácia diagnóstica superior e maior especificidade em relação ao Fibroscan®;
- Valor preditivo positivo para fibrose hepática.

LIMITAÇÕES

- Custo mais elevado;
 - Disponibilidade limitada.
- Portanto, é solicitado principalmente pelo hepatologista

(Ajmera *et al.*, 2023)

O LiverMultiScan é uma ressonância magnética multiparamétrica para quantificar de forma não invasiva a gordura hepática e avaliar a atividade da doença. Este método usa tecnologia de ressonância magnética padrão analisada com software específico. Alguns parâmetros são bem avaliados e o mais útil deles é a imagem T1 corrigida, que quantifica a fibrose e a inflamação hepáticas e o T2 avalia o conteúdo de ferro do fígado. O LiverMultiScan é útil especialmente em altos níveis de IMC e foi aprovado pela FDA em 2015 para detectar doenças hepáticas precoces e está se tornando cada vez mais disponível (Samson *et al.*, 2023; Rinella; Sookoian, 2024).

9. Biópsia hepática



Imagem: Dreamstime

A biópsia hepática é o padrão-ouro para diagnóstico e estadiamento de EHM, através da análise histológica, e é importante para descartar outras causas de doença hepática. No entanto, a biópsia hepática possui limitações que a tornam inviável para ser realizada em todos os pacientes com EHM (Taylor *et al.*, 2020).

Trata-se de um procedimento caro, invasivo, com risco de complicações como sangramento e dor que podem necessitar de hospitalização em 1% a 3% dos casos, com uma mortalidade procedimental de 0,01%. Além disto, apresenta limitações devido à variabilidade da amostra devido à distribuição desigual da doença e alta variabilidade dependente do observador nos relatórios patológicos (Musso *et al.*, 2011).

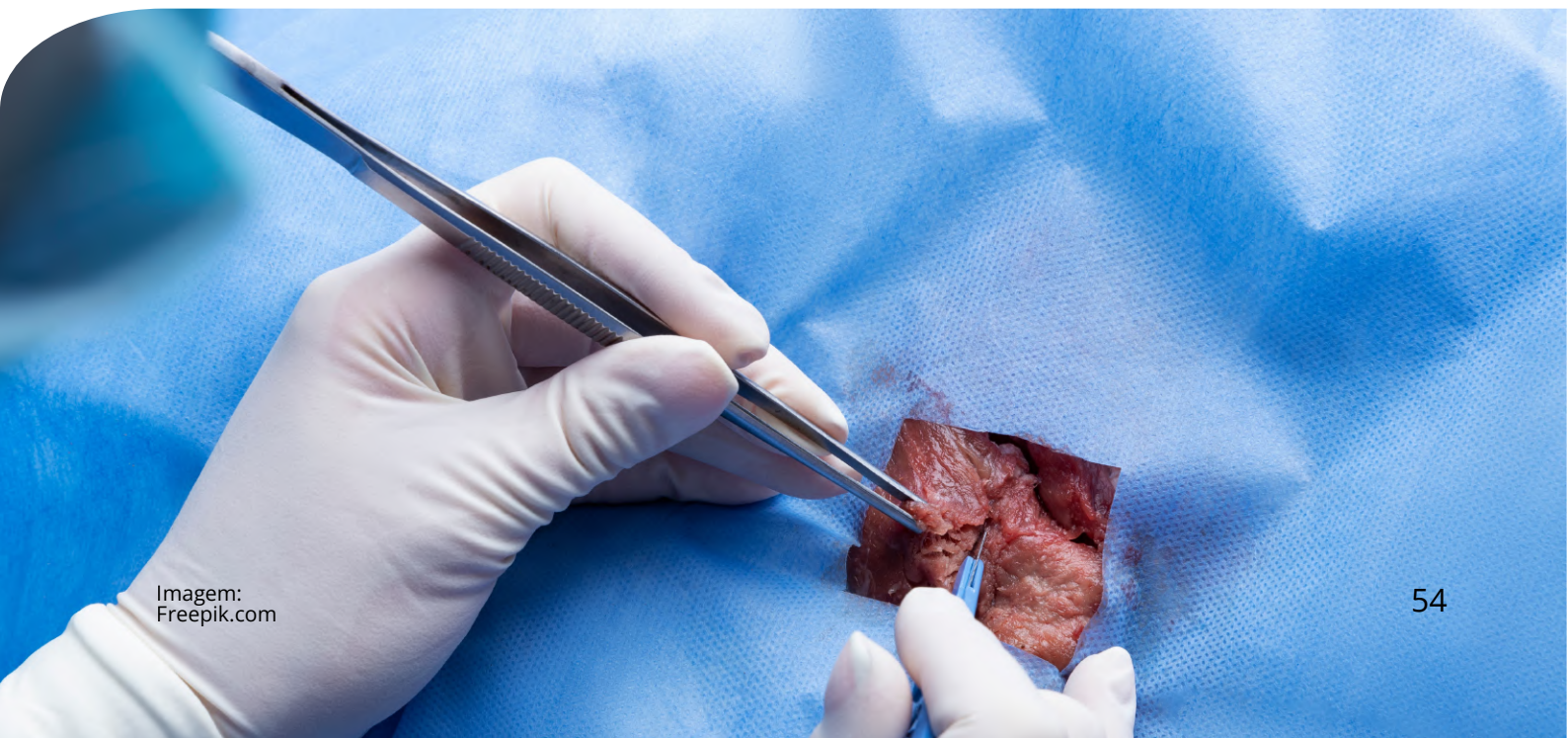


Imagem:
Freepik.com

10. Tratamento

Mudança de estilo de vida



A modificação do estilo de vida é a pedra angular para o controle do DM2, controle de peso e saúde do fígado. A perda de peso, obtida por meio da combinação de padrões alimentares saudáveis, como os da **dieta mediterrânea**, e **atividade física regular**, é o tratamento mais eficaz para a EHM (Rinella *et al.* 2023).

Embora outras dietas também reduzam a gordura hepática, a dieta mediterrânea oferece benefícios adicionais à saúde cardiometabólica. As escolhas alimentares podem ser adaptadas às preferências individuais, mas devem incluir alimentos minimamente processados, como vegetais, legumes, nozes, frutas, grãos integrais e carnes e peixes não processados, enquanto limitam açúcares, carboidratos refinados e gorduras saturadas (Nemera; Osman; Said, 2024).

Além disso, esses padrões alimentares devem ser ricos em **fibras, polifenóis, vitaminas, minerais** e **gorduras saudáveis**, como o azeite de oliva (Zelber-Sagi; Moore, 2024). Há também algumas evidências de uma relação entre o consumo de **café** e a redução do risco de CHC com recomendação de três ou mais xícaras de café (com cafeína ou descafeinado) diariamente devido à sua associação com doença hepática menos avançada (Rinella *et al.* 2023).

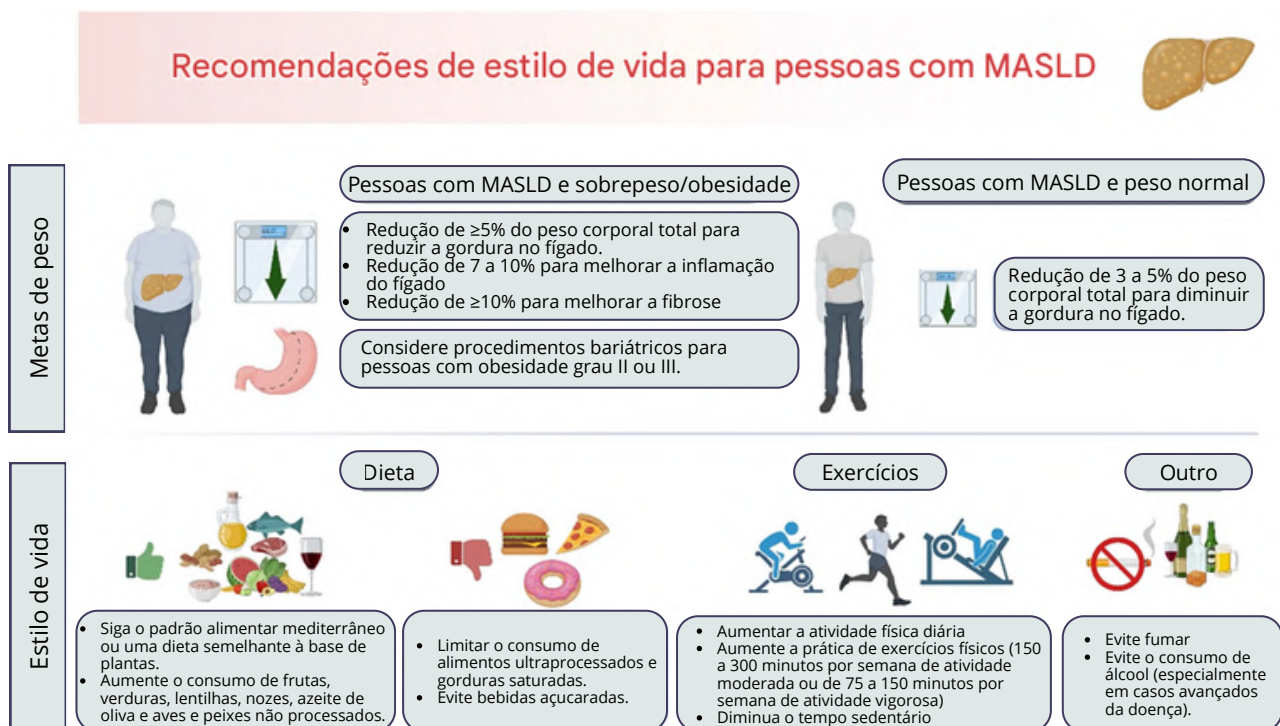


A meta de perda ponderal indicada para tratamento de EHM seria uma redução do peso corporal acima de 5% para reduzir a gordura hepática, 7–10% para melhorar a inflamação hepática e maior ou igual a 10% para melhorar a fibrose hepática (Zelber-Sagi; Moore, 2024).



Mesmo sem perda de peso, uma dieta de melhor qualidade pode melhorar a histologia hepática. Um programa estruturado de perda de peso é preferível, adaptando-se ao estilo de vida e preferências pessoais (Abeysekera *et al.*, 2024), conforme sintetizado na Figura 9.

Figura 9 – Recomendações de mudança do estilo de vida para pessoas com EHM



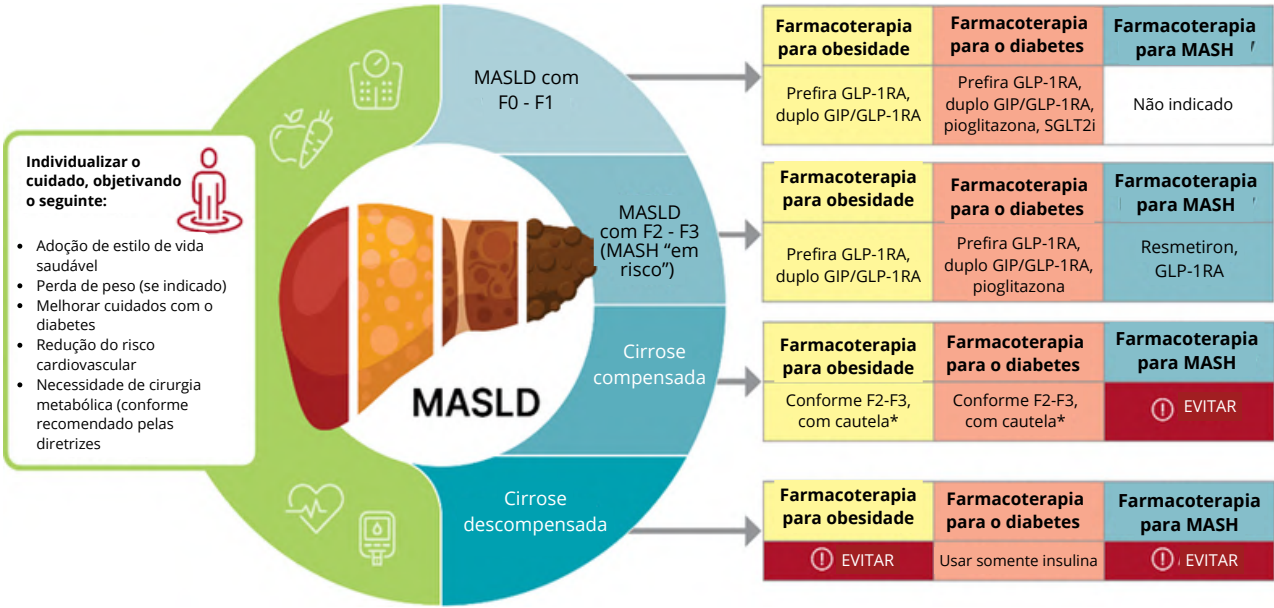
Fonte: Younossi *et al.*, 2025 (Tradução nossa).

A atividade física pode melhorar a esteatose de forma independente, prevenir a fibrose, cirrose e reduzir a mortalidade. A atividade física é fundamental para a saúde cardiometabólica e a manutenção da perda de peso. O exercício traz benefícios como a redução da gordura visceral e hepática, independentemente da perda de peso, e esses benefícios dependem da aderência e intensidade, não do tipo de exercício (Abeysekera *et al.*, 2024).

O tratamento também inclui desencorajar o consumo de álcool, especialmente nos pacientes com fibrose hepática clinicamente significativa ($\geq F2$) que devem abster-se completamente do uso de álcool, e estimular a vacinação: Hepatite A, Hepatite B, polissacarídeo pneumocócico (Abeysekera *et al.*, 2024). As orientações também devem incluir evitar o tabagismo para evitar a progressão da fibrose e CHC e todas as comorbidades associadas a EHM devem receber seus tratamentos específicos (Eslam; Valenti; Romeo, 2018).

O manejo agressivo da EHM desempenha um papel importante no controle do DM2, reduzindo a resistência hepática à insulina e a lipotoxicidade. A redução da esteatose hepática é observada com uma perda de peso mínima de 5% e melhorias histológicas e cardiometabólicas hepáticas ainda maiores, incluindo a resolução da fibrose com uma perda de peso mínima de 10% (Stefan; Cusi, 2022).

Figura 10 - Algoritmo de tratamento de EHM



Fonte: Diabetes Care, 2025 (Tradução nossa).

Em relação ao tratamento medicamentoso, os ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia da pioglitazona são de 2 a 3 anos e os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) por 1,5 anos. Ensaios abertos com inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) usaram desfechos não invasivos e não foram realizados com biópsias pareadas para avaliar o efeito na histologia hepática (EASL; EASD; EASO, 2023).

Os inibidores de GLP-1 RAs, pioglitazona e inibidores de SGLT2 são preferidos para pacientes com DM2 com EHM devido à redução da esteatose hepática e benefícios cardiovasculares. Ambos demonstraram benefícios na histologia hepática (Stefan; Cusi, 2022). As vantagens e efeitos colaterais da **pioglitazona** são:

VANTAGENS	EFEITOS COLATERAIS
• Melhora a RI, disfunção do tecido adiposo, dislipidemia; • Reduz o risco de eventos cardiovasculares; • Previne a progressão de pré-diabetes para DM2; • Melhora a MASH em pacientes com ou sem diabetes.	• Ganho de peso; • Edema; • Osteoporose; • Insuficiência cardíaca; • Câncer de bexiga.

(Rinella et al., 2023)

Em relação ao **GLP-1 RAs**, suas vantagens e efeitos colaterais são:

VANTAGENS	EFEITOS COLATERAIS
• Perda de peso; • Controle do diabetes; • Melhora da doença renal crônica; • Redução do risco cardiovascular; • Redução da esteatose hepática e dos níveis de ALT e AST; • Melhora a histologia hepática, incluindo a resolução da MASH.	• Sintomas gastrointestinais; • Náuseas; • Risco de pancreatite ou carcinoma medular da tireoide.

Stefan; Cusi, 2022; EASL; EASD; EASO, 2023

Os inibidores de SGLT2 reduzem a esteatose hepática criando déficit de energia através da glicosúria que leva à perda de peso e diminuição da lipogênese de novo. Os estudos são limitados e não há evidência de benefício para a esteatohepatite. Os inibidores de SGLT2 reduzem risco cardiovascular, insuficiência cardíaca e doença renal crônica. Os efeitos colaterais mais comuns dos inibidores de SGLT2 são infecções fúngicas genitais e aumento da micção. Efeitos colaterais graves podem ser cetoacidose diabética euglicêmica e gangrena de Fournier.



Embora a metformina tenha demonstrado reduzir o risco de CHC em pacientes com DM2, não há evidências de que medicamentos como a metformina, a acarbose, os inibidores de DPP-IV (*Dipeptidil Peptidase-4*) ou insulina melhorem a EHM, mas esses medicamentos devem ser continuados conforme necessário para o controle adequado do diabetes (Taylor *et al.*, 2020).

A perda de peso com qualquer um dos medicamentos antiobesidades aprovados pela FDA pode melhorar a EHM e induzir o melhor controle do DM2, reduzindo a massa gorda total. Os medicamentos para o tratamento crônico da obesidade incluem:

**Naltrexona/
bupropiona**

Orlistate

Liraglutida

Semaglutida

Estes medicamentos, quando combinados com a MEV, podem auxiliar na perda de peso (DeAguiar; Lomonaco; Cusi, 2023).

A **semaglutida** apresenta eficácia em atingir 10%, 15% e até 20% ou mais de perda de peso em alguns pacientes (EASL; EASD; EASO, 2023), enquanto a tirzepatida, aprovada pela FDA em novembro de 2023 para manejo crônico da obesidade (FDA, 2023), demonstra superioridade com perdas de peso variando de 15% a 25%, dependendo da dose utilizada e população estudada (Jastreboff *et al.*, 2022; Nauck; D'Alessio, 2022). Ambas, quando associadas à MEV, potencializam seus efeitos na redução da massa gorda total, melhora da EHM e controle do DM2.

As **estatinas** são indicadas para redução do risco cardiovascular e são seguras para pacientes com EHM. Alguns estudos mostraram que as estatinas melhoram as enzimas hepáticas. No entanto, não há dados suficientes para apoiar o uso de estatinas para tratar especificamente EH (Bril *et al.*, 2017).

Vitamina E 800 UI diariamente melhora a histologia hepática em adultos não diabéticos com EHM. Os riscos incluem um aumento na mortalidade, acidente vascular cerebral e risco de câncer de próstata. As contraindicações ao uso de vitamina E são: DM2, EHM sem biópsia hepática, cirrose por EHM ou cirrose criptogênica (Belfort-DeAguiar; Lomonaco; Cusi, 2023).

A **cirurgia bariátrica** é eficaz para o tratamento de DM2 e EHM porque pode atingir a meta de perda de peso sustentada. E já foi bem demonstrado que melhora a esteatose, a fibrose e reduz o risco de CHC. Além disso, a cirurgia bariátrica melhora outras comorbidades, como HAS, apneia do sono, dislipidemia e reduz o risco de DCV (Rinella *et al.*, 2023; EASL; EASD; EASO, 2023).

Tratamento medicamentoso aprovado especificamente para esteatose hepática metabólica

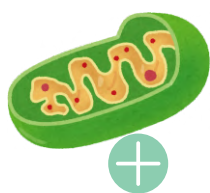
O resmetirom é o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da EHM. Sua ação baseia-se na ativação seletiva do receptor β do hormônio tireoidiano (THR- β) no fígado. Essa seletividade é fundamental, uma vez que, na EHM, há redução da atividade dos hormônios tireoidianos sobre esse receptor, o que prejudica o metabolismo lipídico, processo essencial na regulação do armazenamento de triglicerídeos e do metabolismo do colesterol.



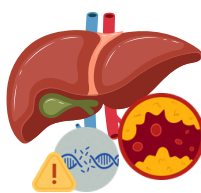
Imagem: Azista Bhutan Healthcare Limited

Estudos clínicos demonstraram que o uso do resmetirom promove reduções significativas na gordura hepática e nos níveis séricos de LDL, triglicerídeos, lipoproteínas e enzimas hepáticas, evidenciando eficácia e segurança nas doses de 80 mg e 100 mg.

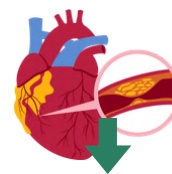
Por apresentar alta seletividade para o THR- β , em comparação ao THR- α , o resmetirom minimiza os efeitos adversos sistêmicos associados ao excesso de hormônios tireoidianos, especialmente sobre o coração e os ossos. Além disso, evidências sugerem que o medicamento pode estimular a biogênese mitocondrial e aumentar a oxidação de ácidos graxos hepáticos, contribuindo, assim, para a redução do risco de doenças cardiovasculares (DCV) (Smith *et al.*, 2024).



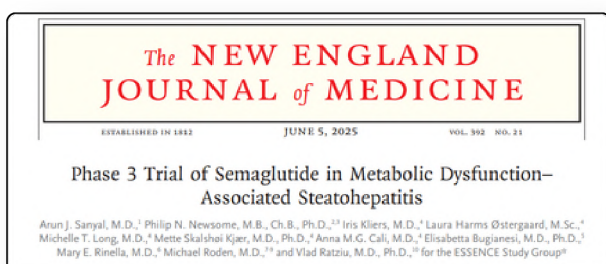
Biogênese mitocondrial



Aumento da oxidação de ácidos graxos hepáticos



Redução de doenças cardiovasculares



A publicação do estudo ESSENCE (Sanyal *et al.*, 2025) mostrou benefícios no uso de semaglutida, na dose 2.4 mg na regressão de fibrose hepática. Isso também justificou a aprovação desta medicação pelo FDA para o tratamento da EHM com fibrose hepática (FDA, 2025).

MENSAGEM FINAL



A esteatose hepática metabólica não deve ser vista como uma sentença, mas jamais pode ser encarada como inofensiva. Ela é, em última análise, um sinal de alerta do organismo.

Se ignorada, a doença progride em silêncio; se diagnosticada precocemente, o curso pode ser alterado. Para quem convive com o diabetes tipo 2, obesidade ou síndrome metabólica, olhar para o fígado não é opcional — é uma parte vital do cuidado com a vida.

O maior erro é o silêncio diante dos exames. O conhecimento contido aqui é o primeiro passo para que médicos e pacientes deixem de ser espectadores e passem a ser protagonistas na reversão da doença. Afinal, cuidar do fígado é proteger o coração, o metabolismo e o futuro.

REFERÊNCIAS

ABENAVOLI, L. *et al.* The Mediterranean diet in the management of non-alcoholic fatty liver disease. **Reviews on Recent Clinical Trials**, 2018.

ABEYSEKERA, K. *et al.* Implementation of a liver health check in people with type 2 diabetes. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, 2024.

AJMERA, V. *et al.* A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. **Journal of Hepatology**, v. 78, p. 471–478, 2023.

AMERNIA, B. *et al.* FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for assessing hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **BMC Gastroenterology**, v. 21, p. 1–7, 2021.

ARCIELLO, M.; GORI, M. Heavy metals and metabolic syndrome: a review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 11, p. 1891, 2019.

AZULAY, R. *et al.* Genetic ancestry inferred from autosomal and Y chromosome markers and HLA genotypes in type 1 diabetes from an admixed Brazilian population. **Scientific reports**, v. 11, n.1, p 14157, 2021.

BAMBHA, K. *et al.* Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 55, p. 769–780, 2012.

BELFORT-DE AGUIAR, R.; LOMONACO, R.; CUSI, K. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in type 2 diabetes. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, 2023.

BOTA, S. *et al.* Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. **Liver International**, v. 33, p. 1138–1147, 2013.

BRIL, F. *et al.* Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 40, p. 166–173, 2017.

BYRNE, C.; TARGHER, G. NAFLD: a multisystem disease. **Journal of Hepatology**, v. 62, p. S47–S64, 2022.

CAO, L. *et al.* Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis. **BMC Medicine**, v. 22, n. 1, p. 101, 2024.

CARDENA, M. *et al.* Assessment of the relationship between self-reported ethnicity, mitochondrial haplogroups, and genomic ancestry in Brazilian individuals. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e62005, 2013.

CASTERA, L.; CUSI, K. Noninvasive evaluation of patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. **Gastroenterology**, v. 165, p. 1096–1114, 2023.

CASTERA, L.; RINELLA, M. E.; TSOCHATZIS, E. Noninvasive tests for liver disease. **Journal of Hepatology**, 2025.

CAVALCANTE, L. *et al.* African genetic ancestry is associated with lower frequency of PNPLA3 G allele in non-alcoholic fatty liver in an admixed population. **Annals of Hepatology**, v. 17, n. 5, p. 789–796, 2018.

CIARDULLO, S. *et al.* Impact of MASLD and MetALD on clinical outcomes. **Liver International**, v. 44, n. 8, 2024.

COREY, K.; CHALASANI, N. The role of diet and nutrition in the management of NAFLD. **Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 10, p. 611–617, 2018.

CUSI, K. *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists clinical practice guideline for NAFLD. **Endocrine Practice**, v. 28, n. 5, p. 528–562, 2022.

CUSI, K. Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 43, p. 275–279, 2020.

EASL; EASD; EASO. Clinical Practice Guidelines for Steatotic Liver Disease. **Journal of Hepatology**, 2024.

EDDOWES, P. *et al.* Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter. **Gastroenterology**, v. 156, p. 1717–1730, 2019.

ESLAM, M. *et al.* A new definition for metabolic associated fatty liver disease. **Journal of Hepatology**, v. 73, p. 202–209, 2020.

ESLAM, M.; VALENTI, L.; ROMEO, S. Genetics and epigenetics of NAFLD. **Journal of Hepatology**, v. 68, p. 268–277, 2018.

FERREIRA, L. *et al.* Genomic ancestry of a sample population from the state of São Paulo, Brazil. **American Journal of Human Biology**, v. 18, p. 702–705, 2006.

GANCHEVA, S.; RODEN, M.; CASTERA, L. Insulin resistance and MASLD. **Nature Reviews Endocrinology**, 2024.

GASTALDELLI, A.; CUSI, K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH. **Journal of Hepatology**, v. 70, p. 188–202, 2019.

GEISLER, J.; RENQUIST, B. Hepatic lipid accumulation: cause and consequence of dysregulated glucoregulatory hormones. **The Journal of endocrinology**, v. 234, n. 1, 2017.

GEORGE, E. *et al.* Practical dietary recommendations for the prevention and management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. **Hepatology Communications**, v. 2, n. 9, p. 1205–1221, 2018.

GIOLO, S. *et al.* Estrutura genética da população urbana brasileira revela alto grau de mistura. **European Journal of Human Genetics**, v. 20, n. 1, p. 111–116, 2012.

GODOY-MATOS, A. *et al.* Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, 2022.

GOFTON, C.; UPENDRAN, Y.; ZHENG, M. H.; GEORGE, J. MAFLD: how is it different from NAFLD? **Clinical and Molecular Hepatology**, v. 29, suppl., p. S17–S31, 2022.

GOMES, M. *et al.* Self-reported color-race and genomic ancestry in an admixed population: a contribution of a nationwide survey in patients with type 1 diabetes in Brazil. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 140, p. 245–252, 2018.

GULATI, R.; MOYLAN, C. A.; WILDER, J.; WEGERMANN, K. Racial and ethnic disparities in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. **Metabolism and Target Organ Damage**, v. 4, n. 2, 2024.

HAGSTRÖM, H. *et al.* Reclassification of NAFLD to MASLD. **Hepatology**, 2024.

HE, K. *et al.* The role of environmental pollutants in non-alcoholic fatty liver disease. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 34, p. 42369–42381, 2020.

HUANG, Q.; ZOU, X.; WEN, X.; ZHOU, X.; JI, L. NAFLD or MAFLD: which has closer association with all-cause and cause-specific mortality? Results from NHANES III. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. e693507, 2021.

JASTREBOFF, A. *et al.* Tirzepatide once weekly for obesity. **New England Journal of medicine**, v. 387, p. 205–216, 2022.

KAMATA, Y. *et al.* Oral–gut–liver axis and fatty liver disease. **Journal of Gastroenterology**, 2022.

KANWAL, F. *et al.* Risk factors for progression of NAFLD. **Gastroenterology**, v. 161, p. 1149–1160, 2021.

KIM, D. *et al.* Cardiovascular risk in MASLD. **Hepatology Communications**, 2024.
KOZLITINA, J. *et al.* Exome-wide association study identifies TM6SF2 variant. **Nature Genetics**, v. 46, p. 352–356, 2014.

LAZARUS, J. *et al.* A global action agenda for fatty liver disease. **Hepatology**, v. 79, p. 502–523, 2024.

LEE, D.; JACOBS JR, D. Persistent organic pollutants and type 2 diabetes. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 3, p. 469–484, 2015.

LI, Y.; ZHANG, X.; WANG, L. *et al.* Lipids in health and disease. **Lipids in Health and Disease**, v. 23, p. 117, 2024.

Lin, H. *et al.* VCTE-Prognosis Study Group. Vibration-Controlled Transient Elastography Scores to Predict Liver-Related Events in Steatotic Liver Disease. **JAMA**, v. 331, n. 15, p. 1287–1297, 2024.

LIN, S. S.; KELSEY, J. L. Use of race and ethnicity in epidemiologic research: concepts, methodological issues, and suggestions for research. **Epidemiologic Reviews**, v. 22, n. 2, p. 187–202, 2000.

LISBOA, C. *et al.* PNPLA3 and TM6SF2 polymorphisms in Brazilian patients. **World Journal of Hepatology**, v. 12, p. 792–806, 2020.

LONG, M. *et al.* Hepatic fibrosis and cardiometabolic risk. **Hepatology**, v. 73, p. 548–559, 2021.

LUDWIG, J. *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 55, p. 434–438, 1980.

LYRA, R. *et al.* Prevalência de diabetes melito no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 54, p. 560–566, 2010.

MACHADO, M. *et al.* PNPLA3 gene polymorphism in Brazilian patients with type 2 diabetes: ¿a prognostic marker beyond liver disease? **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 29, n. 10, p. 965–971, 2019.

MANA, N. *et al.* PNPLA3 polymorphism in type 2 diabetes. **Molecules**, v. 27, p. 3193, 2022.

MANTA, F. *et al.* Genetic ancestry in Brazilian population. **Annals of Human Biology**, v. 40, p. 94–98, 2013.

MARJOT, T. *et al.* NAFLD in adults. **Endocrine Reviews**, v. 41, p. 66–117, 2020.

MAZO, D. F. *et al.* PNPLA3 polymorphisms in an admixed population. **Annals of Hepatology**, v. 18, p. 466–471, 2019.

MIAO, L. *et al.* Global burden of MASLD. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 35, p. 400–413, 2024.

MÓZES, F. *et al.* Noninvasive fibrosis assessment. **Journal of Hepatology**, 2022.

MUSSO, G. *et al.* Meta-analysis of non-invasive tests. **Hepatology**, v. 54, p. 207–219, 2011.

NAUCK, M. A.; D'ALESSIO, D. A. Tirzepatide and incretin therapy. **Diabetes Care**, v. 45, p. 123–131, 2022.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. **Lancet**, v. 403, p. 10431, 1027–1050, 2024.

NEMERA, M.; OSMAN, K.; SAID, A. Lifestyle management of MASLD. **Journal of Clinical Medicine**, 2024.

PARRA, E. *et al.* Ancestry and admixture in Brazilians. **American Journal of Human Genetics**, v. 67, p. 1192–1202, 2003.

PERRY, R.; SAMUEL, V.; PETERSEN, K.; SHULMAN, G. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, v. 510, p. 84–91, 2014.

PETÄJÄ, E.; YKI-JÄRVINEN, H. Definitions of Normal Liver Fat and the Association of Insulin Sensitivity with Acquired and Genetic NAFLD-A Systematic Review. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 5, p. 633, 2016.

POPOV, Y. *et al.* Immune mechanisms in MASLD. **Hepatology**, 2024.

QUEK, J. *et al.* Dietary factors in MASLD. **Nutrients**, v. 15, 2023.

RICH, N. *et al.* Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 2, p. 198–210, 2018.

RINELLA, M. *et al.* A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. **Hepatology**, v. 78, n. 6, p. 1966–1986, 2023.

RINELLA, M. *et al.* AASLD practice guidance on NAFLD. **Hepatology**, v. 77, p. 1797–1835, 2023.

RINELLA, M.; SOOKOIAN, S. From NAFLD to MASLD. **Journal of Lipid Research**, v. 65, 2024.

ROMERO-GÓMEZ, M.; ZELBER-SAGI, S.; TRENELL, M. Treatment of NAFLD with diet and exercise. **Journal of Hepatology**, v. 67, p. 829–846, 2017.

SAMJI, N. *et al.* Racial disparities in NAFLD. **Clinical Liver Disease**, v. 16, p. 66–72, 2020.

SAMSON, S. *et al.* AACE diabetes management algorithm. **Endocrine Practice**, v. 29, p. 305–340, 2023.

SANYEAL, A. *et al.* Semaglutide and fibrosis regression (ESSENCE). **New England Journal of Medicine**, v. 392, n. 21, 2025

SERFATY, L. Management of NASH in real life. **Liver International**, v. 38, p. 52–55, 2018.

SHEKA, A. *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis. **JAMA**, v. 323, p. 1175–1183, 2020.

SILVA JÚNIOR, W. *et al.* Doença hepática esteatótica metabólica (DHEM). **Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2024.

SILVA, L. *et al.* Elastografia por ultrassonografia. **Radiologia Brasileira**, v. 53, p. 47–55, 2020.

SINGAL, A. *et al.* Metabolic risk factors in NAFLD. **PLoS Medicine**, 2020.

SMITH, J.; JOHNSON, M.; WANG, L. Dietary cholesterol and MASLD. **Hepatology Communications**, v. 8, p. 123–135, 2024.

SOUZA, A. M. D. *et al.* A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. **Genetics and Molecular Biology**, v. 42, p. 495–508, 2019.

STEFAN, N.; CUSI, K. Interaction between NAFLD and diabetes. **Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 10, p. 284–296, 2022.

TARGHER, G.; LONARDO, A.; BYRNE, C. D. NAFLD and vascular complications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, p. 99–114, 2018.

TAYLOR, R. *et al.* Fibrosis stage and outcomes in NAFLD. **Gastroenterology**, v. 158, p. 1611–1625, 2020.

UNITED STATES. CENSUS BUREAU. **About race**. 2024. Disponível em: <https://www.census.gov/topics/population/race/about.html>. Acesso em: 29 mar. 2026.

WAHLANG, B. *et al.* Environmental chemicals and NAFLD. **Current Environmental Health Reports**, v. 6, p. 1–15, 2019.

WATT, M. *et al.* Liver as an endocrine organ. **Endocrine Reviews**, v. 40, p. 1367–1393, 2019.

XU, R. *et al.* Lean NAFLD. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 153, p. 113331, 2022.

YOUNOSSI, Z. *et al.* Global epidemiology of NAFLD in type 2 diabetes. **Journal of Hepatology**, v. 71, p. 793–801, 2019.

ZELBER-SAGI, S.; MOORE, B. Lifestyle management of NAFLD. **Diabetes Spectrum**, v. 37, p. 39–47, 2024.

ZHANG, X. *et al.* Pathophysiological mechanisms of MASLD. **Hepatology**, v. 1, n. 4, 2025.

Realizado o Depósito legal na Biblioteca Nacional conforme a Lei nº 10.994, de 14 de dezembro de 2004.

TÍTULO	Esteatose hepática metabólica em diabéticos tipo 2: características clínicas, estimativas dos graus de fibrose e fatores associados à progressão
AUTORES	Joana D’Arc Matos França de Abreu Sterffeson Lamare Lucena de Abreu Rossana Santiago de Sousa Azulay Manuel dos Santos Faria Vandilson Pinheiro Rodrigues Jessilene Ribeiro Rocha Luís Gustavo Souza Santos Gilvan Cortes Nascimento Alessandra Porto de Macedo Costa Adalgisa de Souza Paiva Ferreira
SUPORTE	Digital
PROJETO GRÁFICO E CAPA	Jessilene Ribeiro Rocha Luís Gustavo Souza Santos
PÁGINAS	66
TIPOGRAFIA	Montserrat CORPO League Spartan TÍTULOS



**EDITORA
ASSOCIADA
À ABEU**
abeu.org.br

