



DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA: DIAGNÓSTICO NÃO INVASIVO E PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO PARA FIBROSE

Isabella Stayler Candida Campos Costa; Frederico Souza Silva; Vítor Morais Machado; Karine Harumi de Castro Shimasaki; Bruna Alves Ferreira; Marina Curado Taveira; Fernando Vinicius De Amorim; Rafaella Yokota Guedes; Lorrany Pereira Barros; Lyna Mariana Alves da Costa.

RESUMO:

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) representa um desafio clínico devido à sua elevada frequência e à possibilidade de evolução para fibrose avançada e complicações hepáticas. Este capítulo tem como objetivo analisar os métodos de diagnóstico não invasivo e as estratégias destinadas à prevenção da progressão da fibrose na MASLD. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, fundamentada em estudos e diretrizes recentes sobre estratificação de risco, avaliação hepática e intervenções terapêuticas. As evidências discutidas indicam que a identificação de esteatose, isoladamente, não determina a gravidade da doença, sendo necessário investigar a presença de fibrose. O emprego sequencial do índice FIB-4 e da elastografia hepática contribui para selecionar pacientes que necessitam de avaliação especializada, embora os resultados devam ser interpretados conforme o contexto clínico e as limitações de cada método. A redução sustentada do excesso de peso, a alimentação adequada, a atividade física e o manejo das comorbidades metabólicas constituem componentes centrais do cuidado. Ensaios clínicos com resmetirom e semaglutida demonstraram benefícios histológicos em populações selecionadas com esteato-hepatite e fibrose, sem permitir inferir, a partir desses resultados, redução de mortalidade ou de complicações hepáticas em longo prazo. Conclui-se que a integração entre avaliação não invasiva, estratificação de risco e acompanhamento metabólico individualizado fundamenta o manejo da MASLD, enquanto estudos adicionais são necessários para esclarecer a durabilidade das respostas terapêuticas e sua repercussão clínica.

Palavras-chave: Biomarcadores; Técnicas de Imagem por Elasticidade; Diagnóstico.

ABSTRACT

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) poses a clinical challenge because of its high prevalence and potential progression to advanced fibrosis and liver-related complications. This chapter aims to examine noninvasive diagnostic methods and strategies to prevent fibrosis progression in MASLD. This narrative literature review draws on recent studies and guidelines addressing risk stratification, liver assessment, and therapeutic interventions. The evidence discussed indicates that identifying steatosis alone does not establish disease severity, making fibrosis assessment necessary. The sequential use of the fibrosis-4 index (FIB-4) and liver elastography helps identify patients who require specialist evaluation, although results must be interpreted in light of the clinical context and the limitations of each method. Sustained weight reduction in patients with excess weight, a healthy diet, physical activity, and management of metabolic comorbidities are central components of care. Clinical trials of resmetirom and





semaglutide have demonstrated histological benefits in selected populations with steatohepatitis and fibrosis; however, these findings alone do not establish reductions in long-term mortality or liver-related complications. This review concludes that integrating noninvasive assessment, risk stratification, and individualized metabolic care provides a foundation for MASLD management. Further studies are needed to clarify the durability of therapeutic responses and their effects on clinical outcomes.

Keywords: Biomarkers; Elasticity Imaging Techniques; Diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, denominada *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD), caracteriza-se pela presença de esteatose hepática associada a pelo menos um fator de risco cardiometabólico, considerando-se o consumo de álcool e outras etiologias na classificação da doença. A nomenclatura, estabelecida por consenso internacional em 2023, substituiu o termo doença hepática gordurosa não alcoólica e passou a enfatizar critérios metabólicos positivos para sua definição. Essa mudança reconhece a participação da disfunção metabólica no desenvolvimento da doença e procura reduzir o caráter estigmatizante da terminologia anterior (Rinella *et al.*, 2023a).

A magnitude epidemiológica dessa condição representa um desafio para os sistemas de saúde. Em revisão sistemática, Younossi *et al.* (2023) estimaram prevalência global de aproximadamente 30% para a doença hepática gordurosa não alcoólica, com aumento das estimativas nos períodos mais recentes analisados. Embora esses dados tenham sido produzidos sob a nomenclatura anterior, constituem uma referência importante para compreender a dimensão da doença esteatótica de origem metabólica. Sua associação com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 reforça a necessidade de integrar a avaliação hepática ao acompanhamento das condições cardiometabólicas, evitando que a identificação da esteatose seja tratada como um achado isolado.

O espectro clínico da MASLD compreende desde esteatose sem esteato-hepatite até esteato-hepatite associada à disfunção metabólica, denominada *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* (MASH), podendo ocorrer fibrose, cirrose e complicações hepáticas. Entretanto, essa evolução não é uniforme, e a presença de gordura no fígado, isoladamente, não permite estimar adequadamente o prognóstico. Em estudo prospectivo, Sanyal *et al.* (2021) demonstraram que os estágios avançados de fibrose se associaram a maior risco de complicações hepáticas e morte. Dessa forma, a avaliação da fibrose constitui um componente central da estratificação de risco e da definição das necessidades de acompanhamento.





A identificação dos pacientes com maior risco permanece dificultada pelo curso frequentemente assintomático da doença e pelas limitações dos exames habitualmente utilizados na prática clínica. Valores normais de aminotransferases não excluem esteato-hepatite ou fibrose avançada, enquanto a detecção de esteatose por ultrassonografia convencional não determina, por si só, o estágio da lesão hepática. Embora a biópsia permita avaliar inflamação, balonização hepatocitária e fibrose, seu caráter invasivo e suas limitações de amostragem restringem a utilização indiscriminada. Esses aspectos justificam o emprego de métodos não invasivos na avaliação inicial e a seleção criteriosa dos casos que necessitam de investigação adicional (Rinella *et al.*, 2023b).

Nesse contexto, as diretrizes EASL–EASD–EASO (2024) recomendam uma abordagem sequencial para investigar fibrose em indivíduos com risco aumentado, especialmente na presença de diabetes mellitus tipo 2, obesidade abdominal acompanhada de outros fatores metabólicos ou elevação persistente de enzimas hepáticas. Essa estratégia utiliza inicialmente escores baseados em parâmetros clínicos e laboratoriais, como o índice FIB-4, seguidos, quando indicado, por elastografia hepática. A interpretação exige considerar a população avaliada, os pontos de corte e as limitações de cada método. Paralelamente, intervenções sustentadas sobre alimentação, atividade física, peso corporal e comorbidades metabólicas integram o cuidado e podem contribuir para melhorar a condição hepática e reduzir o risco cardiometabólico.

Diante da elevada frequência da MASLD e da relevância prognóstica da fibrose, torna-se necessário discutir como os métodos não invasivos podem apoiar a identificação precoce de pacientes sob maior risco e orientar intervenções individualizadas. Assim, este capítulo, desenvolvido como revisão narrativa da literatura, tem como objetivo analisar as estratégias de diagnóstico não invasivo e de estratificação da fibrose na MASLD, bem como discutir as medidas voltadas à prevenção de sua progressão. Busca-se integrar a avaliação hepática ao cuidado metabólico, considerando a aplicabilidade clínica das evidências e as limitações dos recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis.

2 METODOLOGIA

Este capítulo consiste em uma revisão narrativa da literatura, voltada à análise do diagnóstico não invasivo e das estratégias de prevenção da progressão da fibrose na doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD). A abordagem narrativa permite integrar evidências de diferentes delineamentos e discutir sua aplicação clínica, considerando os





fundamentos da estratificação de risco, as limitações dos métodos diagnósticos e as possibilidades de intervenção.

Para a composição da revisão, serão consultadas as bases PubMed/MEDLINE, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), além de documentos oficiais de sociedades científicas relacionadas à hepatologia e à endocrinologia. A busca utilizará combinações dos termos “metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease”, “nonalcoholic fatty liver disease”, “liver fibrosis”, “noninvasive tests”, “elastography” e “disease progression”, com os operadores booleanos AND e OR. A terminologia anterior será incluída para recuperar publicações relevantes produzidas antes da atualização da nomenclatura.

Serão priorizadas publicações de janeiro de 2021 até a data da busca, em português, inglês ou espanhol, incluindo estudos originais, revisões sistemáticas, metanálises, consensos e diretrizes clínicas. Trabalhos anteriores poderão ser incorporados quando indispensáveis à compreensão de conceitos ou à fundamentação dos métodos discutidos. Serão excluídas publicações duplicadas, estudos exclusivamente experimentais sem aplicação clínica direta e trabalhos que não abordem os objetivos do capítulo.

A seleção será orientada pela pertinência temática, mediante leitura dos títulos, resumos e textos completos. As informações serão organizadas em eixos referentes à caracterização da MASLD, à avaliação não invasiva da fibrose, à estratificação de risco e às intervenções destinadas a modificar a evolução da doença. A síntese será descritiva e crítica, considerando o delineamento dos estudos, as populações investigadas e as limitações das evidências, sem realização de metanálise ou pretensão de esgotar a literatura disponível.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura consultada indica que a avaliação da MASLD deve distinguir a identificação da esteatose da investigação de fibrose, uma vez que esses achados apresentam implicações prognósticas diferentes. A detecção de gordura hepática permite reconhecer a doença, mas não estabelece, isoladamente, sua gravidade. Sanyal *et al.* (2021), em estudo prospectivo com 1.773 adultos, observaram maior incidência de complicações hepáticas e morte nos estágios avançados de fibrose. Esse resultado sustenta a necessidade de direcionar a avaliação para o risco de lesão progressiva, evitando que o acompanhamento se limite à presença de esteatose ou às alterações das aminotransferases.





Entre os métodos disponíveis, o FIB-4 apresenta utilidade na avaliação inicial por utilizar idade, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e contagem de plaquetas, parâmetros acessíveis na prática clínica. Conforme as diretrizes EASL–EASD–EASO (2024), valores inferiores a 1,3 geralmente indicam baixo risco de fibrose avançada, enquanto resultados entre 1,3 e 2,67 exigem avaliação adicional conforme o contexto clínico. Valores superiores a 2,67 aumentam a suspeita de fibrose avançada, sem confirmar o diagnóstico isoladamente. Em indivíduos com mais de 65 anos, utiliza-se 2,0 como limiar inferior para investigação adicional, reduzindo a influência da idade sobre a classificação de risco.

A interpretação do FIB-4, entretanto, exige reconhecer suas limitações. Rinella *et al.* (2023b) destacam sua menor acurácia em pessoas com menos de 35 anos e recomendam considerar avaliação complementar quando houver risco metabólico aumentado ou alterações bioquímicas hepáticas. O escore também não deve ser utilizado durante doenças agudas, nas quais alterações transitórias dos exames podem comprometer sua interpretação. Assim, um resultado baixo não encerra necessariamente a investigação de pacientes com suspeita clínica relevante. Sua principal contribuição consiste em organizar a avaliação inicial e selecionar aqueles que necessitam de métodos adicionais, e não em substituir o julgamento clínico.

A associação entre escores séricos e elastografia permite aprimorar a investigação não invasiva. Mózes *et al.* (2022), em metanálise com dados individuais de 5.735 participantes provenientes de 37 estudos, avaliaram o desempenho do FIB-4, do NAFLD Fibrosis Score e da elastografia transitória controlada por vibração. Os resultados apoiaram o uso de estratégias sequenciais para identificar fibrose avançada e reduzir a necessidade de biópsia em parte dos pacientes. Contudo, a presença de resultados indeterminados demonstra que nenhum método resolve todos os cenários diagnósticos. A complementaridade entre testes deve, portanto, ser compreendida como uma estratégia de estratificação, preservando a investigação especializada quando persistirem dúvidas.

Além da acurácia diagnóstica, os métodos não invasivos apresentam relevância prognóstica. Mózes *et al.* (2023) investigaram a capacidade de testes não invasivos e da histologia de prever desfechos clínicos, demonstrando a utilidade de medidas como o FIB-4 e a rigidez hepática na avaliação do risco futuro. Essa perspectiva amplia sua aplicação para além da classificação inicial da doença. Entretanto, a redução de um marcador durante o acompanhamento não deve ser interpretada automaticamente como regressão histológica da fibrose, pois mudanças





bioquímicas e inflamatórias também podem influenciar os resultados. A interpretação longitudinal requer integração entre exames, evolução clínica e controle das condições metabólicas.

Quanto às intervenções, a redução sustentada do peso corporal constitui um componente importante do tratamento de pacientes com MASLD e excesso de peso. As diretrizes EASL–EASD–EASO (2024) recomendam redução de pelo menos 5% para diminuir a gordura hepática, de 7% a 10% para melhorar a inflamação e de pelo menos 10% para favorecer a melhora da fibrose. Essas metas representam referências clínicas, e não garantias de resposta individual. Alimentação adequada e atividade física devem integrar um acompanhamento contínuo, com manejo das comorbidades metabólicas e avaliação do consumo de álcool. A manutenção das mudanças depende de intervenções compatíveis com as condições clínicas e sociais de cada paciente.

Os avanços farmacológicos acrescentam possibilidades ao tratamento da esteato-hepatite com fibrose. Harrison *et al.* (2024), no estudo MAESTRO-NASH, avaliaram 966 adultos e observaram resolução da esteato-hepatite sem piora da fibrose em 25,9% e 29,9% dos participantes tratados com resmetirom nas doses de 80 mg e 100 mg, respectivamente, em comparação com 9,7% no grupo placebo, após 52 semanas. A melhora de pelo menos um estágio de fibrose, sem piora da atividade da doença, ocorreu em 24,2% e 25,9% dos grupos tratados, contra 14,2% no placebo. Esses achados demonstram benefício histológico em uma população selecionada, sem justificar sua extrapolação para todos os indivíduos com esteatose.

Resultados recentes também demonstraram benefício histológico com semaglutida. Na análise interina do estudo ESSENCE, Sanyal *et al.* (2025) avaliaram 800 participantes com MASH e fibrose nos estágios F2 ou F3, após 72 semanas de tratamento. A resolução da esteato-hepatite sem piora da fibrose ocorreu em 62,9% dos participantes que receberam semaglutida e em 34,3% daqueles que receberam placebo. A melhora da fibrose sem piora da esteato-hepatite foi observada em 36,8% e 22,4%, respectivamente. Os resultados ampliam as perspectivas terapêuticas, mas devem ser interpretados considerando a seleção dos participantes e o período de acompanhamento analisado.

A comparação entre esses ensaios exige cautela, pois diferenças nas populações, na duração do tratamento e nos critérios de avaliação impedem afirmar superioridade entre medicamentos sem estudos comparativos diretos. Além disso, a melhora histológica observada não equivale, por si só, à demonstração de redução de descompensação hepática, transplante ou





mortalidade. Os resultados publicados por Harrison *et al.* (2024) e Sanyal *et al.* (2025) sustentam avanços no tratamento da MASH com fibrose, enquanto a confirmação dos benefícios sobre desfechos clínicos de longo prazo requer acompanhamento adicional. Dessa forma, a discussão terapêutica deve distinguir a resposta histológica já demonstrada dos benefícios clínicos ainda em investigação.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica deve contemplar a estratificação do risco de fibrose, além da identificação de esteatose. O emprego sequencial de escores séricos, como o FIB-4, e de elastografia hepática contribui para reconhecer pacientes que necessitam de investigação especializada. Entretanto, a interpretação desses métodos exige considerar suas limitações e o contexto clínico, especialmente diante de resultados indeterminados ou discordantes.

A prevenção da progressão da doença requer acompanhamento contínuo, com intervenções sobre alimentação, atividade física, excesso de peso e comorbidades metabólicas. As evidências recentes sobre resmetirom e semaglutida demonstram benefícios histológicos em populações selecionadas com esteato-hepatite e fibrose. Contudo, esses resultados não permitem afirmar, isoladamente, redução de complicações hepáticas ou mortalidade, sendo necessário distinguir a melhora histológica dos desfechos clínicos de longo prazo.

Esta revisão narrativa reforça a importância de integrar o diagnóstico não invasivo ao cuidado metabólico individualizado. A heterogeneidade dos estudos e as limitações inerentes à abordagem narrativa restringem generalizações, mas as evidências discutidas sustentam a avaliação orientada pelo risco como fundamento para o acompanhamento da MASLD. Estudos com maior tempo de seguimento poderão esclarecer a durabilidade das respostas terapêuticas e sua repercussão sobre a evolução clínica.

REFERÊNCIAS

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). **Journal of Hepatology**, [S. l.], v. 81, n. 3, p. 492–542, 2024.





HARRISON, S. A. *et al.* A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 390, n. 6, p. 497–509, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000.

MÓZES, F. E. *et al.* Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. **Gut**, [S. l.], v. 71, n. 5, p. 1006–1019, 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324243.

MÓZES, F. E. *et al.* Performance of non-invasive tests and histology for the prediction of clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant data meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, [S. l.], v. 8, n. 8, p. 704–713, 2023. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00141-3.

RINELLA, M. E. *et al.* AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, [S. l.], v. 77, n. 5, p. 1797–1835, 2023a. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323.

RINELLA, M. E. *et al.* A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. **Hepatology**, [S. l.], v. 78, n. 6, p. 1966–1986, 2023b. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520.

SANYAL, A. J. *et al.* Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 385, n. 17, p. 1559–1569, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2029349.

SANYAL, A. J. *et al.* Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 392, n. 21, p. 2089–2099, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2413258

YOUNOSSI, Z. M. *et al.* The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. **Hepatology**, [S. l.], v. 77, n. 4, p. 1335–1347, 2023. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004.

