

MESTRADO INTEGRADO

MEDICINA

Doença Hepática Esteatósica

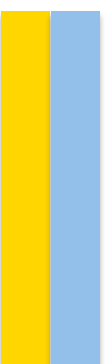
Ana Catarina Gonçalves Almeida

M

2024



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



Doença Hepática Esteatósica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Porto, maio de 2024

Estudante:

Ana Catarina Gonçalves Almeida

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Correio Eletrónico: up201807762@icbas.up.pt

A orientadora:

Professora Doutora Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto

Assistente Graduada Sénior de Gastrenterologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo
António

Professora Catedrática Convidada da Unidade Curricular de Medicina I no Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Diretora do Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

A co-orientadora:

Drª. Ana Teresa Coutinho Frederico de Mendes Ferreira

Interna de Formação Específica no Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Declaração de integridade científica

Estudante: Ana Catarina Gonçalves Almeida

Assinatura: Ana Catarina Gonçalves Almeida

Orientadora: Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedrito

Assinatura: _____

Co-orientador: Ana Teresa Coutinho Frederico de Mendes Ferreira

Assinatura: _____

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Isabel Pedroto, por ter aceite orientar a minha dissertação, pela ajuda na escolha do tema e pela orientação e compreensão ao longo da realização do trabalho.

Um agradecimento à Doutora Ana Teresa, a minha co-orientadora, pela disponibilidade e ajuda prestadas.

Um agradecimento à minha família, que sempre me apoiou e incentivou a concretizar os meus objetivos.

Um agradecimento ao meu namorado, Filipe, que me acompanhou durante toda esta jornada, com paciência e compreensão nos momentos mais difíceis.

Aos meus amigos pelo companheirismo ao longo desta jornada.

Resumo

A doença hepática esteatósica pode surgir no contexto de diversas etiologias, nomeadamente, disfunção metabólica, consumo excessivo de álcool, lesão hepática induzida por fármacos, doenças genéticas, entre outros, sendo dividida em vários subgrupos. Neste trabalho, será abordada apenas a doença hepática esteatósica associada à disfunção metabólica (MASLD), anteriormente designada por doença hepática gorda não alcoólica (NAFLD).

A MASLD é uma condição complexa e multissistémica que ganhou relevância epidemiológica e clínica significativa nas últimas décadas. Estudos epidemiológicos indicam uma prevalência global de cerca de 38%, emergindo como a principal causa de doença hepática crónica a nível mundial. Espera-se que a sua prevalência continue a aumentar, resultado do aumento dos fatores de risco, nomeadamente os vários constituintes da síndrome metabólica.

Ao longo do tempo, houve um avanço significativo na compreensão da fisiopatologia da doença, desde a esteatose simples até às fases mais avançadas, como a esteatohepatite não alcoólica e suas complicações, como a cirrose e o carcinoma hepatocelular. Além disso, as suas manifestações sistémicas e extra-hepáticas são cada vez mais reconhecidas.

A nomenclatura tem sido objeto de debate entre as sociedades médicas e associações de doentes, devido à estigmatização e à imprecisão dos termos tradicionalmente utilizados, como "gordo" e "não alcoólico".

Em 2020, surgiu uma nova terminologia, Doença hepática gorda associada a disfunção metabólica (MAFLD), que enfatiza a disfunção metabólica subjacente à doença. No entanto, essa proposta não foi universalmente aceite por manter conotação estigmatizante. Em abril de 2023, foi proposta uma nova nomenclatura, amplamente aceite, que incluiu o termo doença hepática esteatósica associada a disfunção metabólica (MASLD; em substituição de NAFLD) e esteatohepatite associada a disfunção metabólica (MASH; em substituição de NASH). A nova nomenclatura considera ainda um outro subgrupo de doentes, aqueles que têm doença hepática esteatósica associada a disfunção metabólica com consumo de álcool capaz de provocar lesão hepática (MetALD).

Este trabalho propõe uma revisão do conhecimento atual sobre a MASLD nas suas várias vertentes (epidemiologia, fisiopatologia, sintomatologia, grupos de risco, ferramentas de diagnóstico, história natural, rastreio e tratamento), com particular ênfase na evolução da nomenclatura. Será realizado através da análise de artigos publicados nas bases de dados eletrónicas *Journal of Hepatology*, *Science Direct* e *PubMed*, sendo selecionados artigos escritos em língua inglesa, que sejam considerados relevantes para a exploração do tema e que contenham as

palavras-chave consideradas pertinentes para o trabalho. Serão incluídos artigos publicados até fevereiro de 2024.

Palavras-Chave: Doença hepática gorda não alcoólica, doença hepática gorda associada a disfunção metabólica, MAFLD, doença hepática esteatósica associada a disfunção metabólica, MASLD, MetALD, esteatohepatite não alcoólica, NASH, esteatohepatite associada a disfunção metabólica, MASH, fibrose hepática, cirrose hepática

Abstract

Steatotic liver disease can arise in the context of various etiologies, including metabolic dysfunction, excessive alcohol consumption, drug-induced liver injury, genetic diseases, among others, and is divided into several subgroups. In this work, we will only address metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), formerly known as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Metabolic dysfunction-associated steatohepatic disease (MASLD) is a complex and multisystemic condition that has gained significant epidemiological and clinical relevance in recent decades. Epidemiological studies indicate a global prevalence of around 38%, with MASLD emerging as the leading cause of chronic liver disease worldwide. Its prevalence is expected to increase due to the rise in risk factors, mainly the components of metabolic syndrome.

Over time, there has been significant progress in understanding the pathophysiology of NAFLD, from simple steatosis to more advanced stages, such as non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and its complications, such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In addition, the systemic and extrahepatic manifestations of the disease are increasingly recognized.

The nomenclature has been the subject of debate between medical societies and patient associations due to the stigmatization and imprecision of traditionally used terms, such as "fatty" and "non-alcoholic". In response to these concerns, in 2020, a new terminology, Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), was proposed to emphasize the underlying metabolic dysfunction. However, this proposal was not universally accepted due to its continued stigmatizing connotation.

In April 2023, a new, widely accepted nomenclature was proposed, which included the term metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MASLD; replacing NAFLD) and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH; replacing NASH). The new nomenclature also considers another subgroup of patients, those with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with alcohol intake capable of causing liver damage (MetALD).

This work proposes a review of the current knowledge on MASLD in its various aspects (epidemiology, pathophysiology, symptomatology, risk groups, diagnostic tools, natural history, screening and treatment), with particular emphasis on the evolution of nomenclature. It will be conducted through the analysis of articles published in the electronic databases Journal of Hepatology, Science Direct and PubMed. English-language articles relevant to the topic and containing specific keywords will be selected. Articles published up to February 2024 will be included.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD, Metabolic dysfunction-associated steatohepatic disease, MASLD, MetALD, Non-alcoholic steatohepatitis, NASH, Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH, Liver fibrosis, Liver cirrhosis

Lista de Abreviaturas

- AASLD** – *American Association for the Study of Liver Diseases*
- ALD** – Doença hepática alcoólica
- ALEH** – *Latin America Association for the Study of the Liver*
- ALF** – *American Liver Foundation*
- ALT** – Alaninaaminotransferase
- APASL** – *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*
- AST** – Aspartatoaminotransferase
- CHC** – Carcinoma hepatocelular
- DCV** – Doença cardiovascular
- DILI** - Hepatite medicamentosa
- DM2** – Diabetes *mellitus* tipo 2
- EASL** – *European Association for the Study of the Liver*
- ELPA** – *European Liver Patients' Association*
- FDA** – *Food and Drug Administration*
- FLF** – *Fatty Liver Foundation*
- GBD** – *Global Burden of Disease*
- GGT** – Gama glutamil transferase
- GLI** – *Global Liver Institute*
- LPI** – *Liver Patients International*
- MAFLD** – Doença hepática gorda associada a disfunção metabólica
- MASH** – Esteatohepatite associada a disfunção metabólica
- MASLD** – Doença hepática esteatósica associada a disfunção metabólica
- MetALD** – Doença hepática esteatósica associada a disfunção metabólica com consumo de álcool capaz de provocar lesão hepática
- NAFL** – Esteatose hepática não alcoólica
- NAFLD** – Doença hepática gorda não alcoólica
- NASH** – Esteatohepatite não alcoólica
- PLOS** – *Public Library of Science*
- SLD** – Doença hepática esteatósica
- VLDL** – Lipoproteínas de muito baixa densidade

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo	ii
Abstract.....	iv
Lista de Abreviaturas	vi
Índice.....	vii
Lista de Tabelas	viii
Lista de Figuras	ix
Introdução.....	1
Um olhar histórico	1
Uma nomenclatura tradicional parca e insatisfatória	2
A evolução da nomenclatura.....	5
Novo paradigma em 2023.....	6
Epidemiologia.....	8
Espetro da doença e patofisiologia da MASLD.....	9
Uma história natural versátil.....	10
Diagnóstico.....	12
Rastreio	15
Tratamento	15
Conclusão	22
Bibliografia	23
Anexos - Tabelas.....	25
Anexos – Figuras.....	30

Lista de Tabelas

Tabela I – Avaliação inicial dos doentes com MASLD.....	25
Tabela II – Fatores associados à progressão para MASH.....	26
Tabela III – Interpretação do score de fibrose FIB-4.....	27
Tabela IV – Interpretação do score de fibrose NFS.....	28
Tabela V – Funções dos recetores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPARs).....	29

Lista de Figuras

Figura 1 – Subclassificação da SLD.....	30
Figura 2 – Heterogenidade individual da MASLD.....	31
Figura 3 – Fluxograma para o diagnóstico de MAFLD (2020).....	32
Figura 4 – Critérios de diagnóstico de SLD de etiologia dupla (2020).....	33
Figura 5 – Novos critérios de classificação da SLD (2023).....	34
Figura 6 – Evolução da prevalência da MASLD (1990-2019).....	35
Figura 7 – Aspetos fisiopatológicos que contribuem para as complicações cardiovasculares e malignas em doentes com MASLD.....	36
Figura 8 – Espetro de evolução histológica da MASLD.....	37
Figura 9 – Mecanismos fisiopatológicos promotores de lesão hepática na MASLD.....	38
Figura 10 – História natural da MASLD.....	39
Figura 11 – Algoritmo da avaliação de risco de progressão da MASLD e posterior orientação do doente.....	40
Figura 12 – Avaliação do risco cardiovascular em doentes com MASLD.....	41
Figura 13 – Fluxograma de rastreio em indivíduos com fatores de risco metabólicos.....	42
Figura 14 – Multidisciplinariedade na gestão de doentes com MASLD.....	43
Figura 15 – Terapêutica combinada na MASH.....	44

Introdução

A doença hepática esteatósica (SLD) pode surgir no contexto de diversas etiologias, nomeadamente, disfunção metabólica, consumo excessivo de álcool, lesão hepática induzida por fármacos, doenças genéticas, entre outros, sendo dividida em vários subgrupos (ver figura 1).¹ Neste trabalho será abordada apenas a doença hepática esteatósica associada à disfunção metabólica (MASLD), anteriormente designada por doença hepática gorda não alcoólica (NAFLD), devido à crescente relevância deste subgrupo nas últimas décadas.

A MASLD é uma entidade clinico-histopatológica com características histológicas que se assemelham à lesão hepática induzida pelo álcool (ALD), mas, por definição, ocorre em doentes com pouco ou nenhum histórico de consumo de álcool.^{2,3} Classicamente, o diagnóstico requer a presença de esteatose macrovesicular em mais de 5% dos hepatócitos (detetada em exames de imagem ou por histologia) associada a, pelo menos, um fator de risco metabólico (obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes *mellitus* tipo 2).²⁻⁴ Além disso, terão que ser excluídos os restantes fatores etiológicos (consumo excessivo de álcool, fármacos hepatotóxicos, entre outros).²⁻⁴

Nos últimos 40 anos, assistiu-se a um aumento progressivo da NAFLD/MASLD muito à custa da crescente prevalência da diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e da obesidade, o que faz desta patologia um problema de saúde pública importante.^{2,3,5-7}

Uma revisão recente da *Global Burden of Disease* (GBD) alerta que, mundialmente, a NAFLD/MASLD é a principal causa de doença hepática crónica, o que contribui para a progressiva carga clínica relacionada com a doença e as suas complicações.^{2,5,8-10} Além disso, de acordo com o *United Network of Organ Sharing*, esta patologia constitui a segunda indicação para transplante hepático, prevendo-se que se torne a principal indicação em 2030.⁷

Na última década, percebeu-se que a NAFLD/MASLD é uma doença multissistémica, onde a insulinoresistência e a disfunção metabólica desempenham um papel central.^{2,11,12} Assim, o impacto clínico da doença relaciona-se não só com a morbilidade hepática (cirrose, carcinoma hepatocelular), mas também com as complicações extra-hepáticas (como doença cardiovascular – DCV, DM2, neoplasias malignas extrahepáticas).^{2,11-13}

Um olhar histórico

A discussão em torno da SLD data do século XIX, altura em que médicos e patologistas internacionais começaram a descrever as características morfológicas, clínicas e patológicas da acumulação exagerada de lípidos a nível hepático. Inicialmente, o destaque era a esteatose

hepática relacionada com o álcool, mas rapidamente a NAFLD se tornou objeto de estudo e de controvérsia.¹⁴

A primeira descrição macroscópica de um fígado esteatósico foi feita em 1842, pelo médico americano Cecil Watson, que o descreveu como um fígado “cheio de gordura, excessivamente grande, de cor e aparência lisa e uniforme”.¹⁴ Mais tarde, em 1857, o médico britânico George Budd detalhou a anatomia microscópica no fígado gordo.¹⁴ George Budd também foi pioneiro nas considerações sobre outras etiologias para a esteatose hepática, nomeadamente, o sedentarismo aliado à sobrealimentação, contribuindo para o desenvolvimento do novo conceito.¹⁴

No século XX, apesar da controvérsia acerca da sua história natural, houve uma melhoria na compreensão da fisiopatologia da doença.¹⁴ A esteatose hepática deixou de ser considerada apenas um distúrbio de extremos nutricionais ou excesso de álcool.¹⁴ Percebeu-se que havia um subgrupo de doentes que desenvolviam esteatose hepática no contexto de uma disfunção metabólica heterogénea cujo mecanismo central reconhecido foi a insulinoresistência.¹⁴ Neste grupo, à semelhança da esteatose hepática de etiologia alcoólica, haveria potencial de evolução fibrogénica, cirrótica e até mesmo oncogénica.¹⁴

Nesta sequência, em 1973, o patologista americano Hans Popper e o seu grupo de trabalho, consideraram que a SLD era um distúrbio do metabolismo adquirido e potencialmente reversível e que poderia ter diversas etiologias: alcoolismo, fármacos, toxinas, desnutrição, pós-*bypass* intestinal, gravidez e doenças de armazenamento.¹⁴

A designação NAFLD, que viria a ser amplamente usada para classificar o grupo particular de doentes com esteatose hepática e sem consumo de álcool significativo, surgiu em 1979, pela responsabilidade dos médicos americanos Michael Adler e Fenton Schaffner.^{14,15}

Em 1980, o patologista americano Jorgen Ludwig detetou uma fase de evolução da doença, além da esteatose hepática não alcoólica simples (NAFL), que ainda não tinha sido descrita.¹⁴ Uma fase em que na microscopia além da esteatose hepática macrovesicular, existia necrose focal, infiltrados inflamatórios, corpos de *mallory-denk* e fibrose hepática, com potencial de evolução para cirrose a que designou de esteatohepatite não alcoólica (NASH).^{8,14}

Uma nomenclatura tradicional parca e insatisfatória

Recentemente, houve um esforço no sentido de revisar a nomenclatura tradicional que se manteve inalterada desde o século XX, assim como os critérios de diagnóstico.¹⁵ Esta necessidade deveu-se às várias objeções que foram sendo levantadas e que são apresentadas de seguida.

1. Nomenclatura que não reflete a heterogeneidade da doença

Atualmente, sabe-se que a NAFLD é uma doença complexa e heterogênea em que o mesmo fenótipo poderá ter origem por vias patogénicas diferentes, com um curso clínico distinto, o que implica uma abordagem terapêutica diferenciada.^{13,15}

Na figura 2, estão representados vários grupos de fatores que contribuem para a heterogeneidade individual na NAFLD e que atuam de forma sinérgica.¹⁵ São reconhecidos fatores metabólicos, ambientais e pessoais, genéticos e epigenéticos e alterações na microbiota como contribuintes para a patologia.¹⁵

A nomenclatura tradicional não reconhece estes subgrupos de doentes o que prejudica a definição da história natural da patologia e a abordagem terapêutica, assim como na seleção dos doentes para ensaios clínicos.^{13,15}

2. Nomenclatura estigmatizante

A nomenclatura tradicional era considerada estigmatizante (pelo uso do termo “gordo”), o que dificultava a consciencialização sobre a doença e o envolvimento dos doentes na gestão da mesma.^{1,3,13,15}

Um artigo publicado na *Public Library of Science* (PLOS), em 2022, reforça a ideia de que pessoas com patologia hepática, independentemente da sua etiologia, são frequentemente alvo de estigma, pela popular associação destas doenças ao consumo excessivo de álcool e ao abuso de drogas.¹⁶

O artigo aborda também a desinformação acerca do estigma neste grupo de doentes.¹⁶ Os autores consideram que esta patologia em particular é muito suscetível de estigmatização por estar associada a duas condições frequentemente causadores de estigma: a obesidade e a doença hepática e alertam para o facto deste tema não ser muito abordado nas diretrizes internacionais.¹⁶

O estudo, desenvolvido em Barcelona, teve como objetivo principal investigar a frequência e as características do estigma percebido pelos doentes, sendo incluídos também doentes com ALD para se perceber se a etiologia modificava os resultados (objetivo secundário).¹⁶

Para isto, foram considerados 4 domínios de estigma: estereótipo, discriminação, vergonha e isolamento social.¹⁶ Foram incluídos 197 doentes no estudo: 144 com NAFLD nos vários estádios da patologia e 53 com cirrose relacionada com o álcool.¹⁶

Aproximadamente 2/3 dos doentes (69%, 99 doentes) com NAFLD afirmavam que se sentiam estigmatizados nos 4 domínios mencionados anteriormente, o que se refletia

negativamente na sua qualidade de vida. ¹⁶ Verificou-se também que o estigma percebido se relacionada com a doença *per se* e não com o seu estadio. ¹⁶

Posteriormente, ao se comparar os dois grupos de doentes cirróticos (NAFLD vs ALD), a frequência de estigmatização foi superior no grupo de doentes com ALD (91% vs 72%, respetivamente, $p = 0,015$) e, nestes doentes, destacavam-se dois domínios de estigma: vergonha e isolamento social. ¹⁶

3. Nomenclatura de exclusão

Outra crítica feita à terminologia era esta ser pouco informativa quanto à etiologia da doença (pelo uso do termo “não alcoólico”). ^{1,3} Esta funcionava como um diagnóstico de exclusão (de outras doenças hepáticas crónicas e/ou ingestão de álcool em excesso) e não de inclusão (contrariamente à vasta maioria de patologias definidas nas várias áreas médicas). ^{3,13,15}

A compreensão de que a NAFLD tem como base uma disfunção metabólica sistémica e que é uma manifestação hepática da síndrome metabólica reforça a necessidade de um diagnóstico positivo. ^{1,13} A mudança neste sentido ajudará também a melhorar a comunicação médico-doente, assim como a compreensão dos doentes acerca da sua patologia. ¹ Todos estes fatores irão influenciar também a adesão ao tratamento (não farmacológico e fármacológico). ¹

4. Nomenclatura que não equaciona sobreposição de etiologias

A nomenclatura tradicional não considerava um cenário clínico em comum, isto é, um subgrupo de doentes em que era identificada uma causa metabólica (por exemplo, doentes obesos e/ou com DM2) e outro fator de risco adicional para doença hepática, em particular o consumo de álcool, mas também outras doenças hepáticas crónicas (por exemplo, víricas, fármacológicas, genéticas ou autoimunes). ^{1,3,15}

Esta lacuna implicava que doentes com valores de consumo de álcool diário no espetro da ALD (superior a 30g nos homens e 20g nas mulheres) e que, concomitantemente, tinham fatores de risco metabólicos, fossem incluídos no grupo de doentes com ALD. ¹³ Isto, além de estigmatizante, subestimava a verdadeira etiologia da patologia hepática e os fatores sinérgicos envolvidos. ¹³

Em adição, atualmente, considera-se que níveis modestos de consumo de álcool, ainda que abaixo do limite considerado na definição de ALD, têm potencial de causar lesão hepática. ^{3,15} A relação entre o álcool e a lesão hepática depende de vários cofatores, nomeadamente, o tipo de bebida alcoólica, os padrões de consumo, a duração da exposição e a suscetibilidade genética, o que torna os limites quantitativos parcialmente arbitrários. ¹⁷ Portanto, o consumo de álcool tem

um efeito sinérgico com os outros fatores envolvidos no desenvolvimento da NAFLD, o que tem impacto na evolução e no prognóstico dos doentes.^{3,4,15} Assim, torna-se incoerente uma nomenclatura que não considere este subgrupo de doentes que merecem uma abordagem individualizada.^{3,15}

A evolução da nomenclatura

Em 2020, um painel de especialistas propôs uma nova definição que tentava incorporar a disfunção metabólica na base do desenvolvimento da patologia, deslocando o foco do que a doença não é (não alcoólica), para aquilo que ela representa (uma disfunção metabólica), sendo proposto o termo: Doença hepática gorda associada a disfunção metabólica (MAFLD), em substituição de NAFLD.^{8,13}

Eslam e col. propunham que MAFLD fosse um termo único que abrangia todo o espectro da patologia, substituindo a tradicional estratificação dicotómica da doença (NAFLD e NASH), por considerarem que estes termos antigos tinham limitações que não justificavam o seu uso.¹³ Ao invés destes termos, o grupo propunha que a MAFLD fosse estratificada pelo grau de atividade e estadio da fibrose.¹³

Este grupo de especialistas propôs também um novo conjunto de critérios de diagnóstico, que eram independentes do consumo de álcool e de outras doenças hepáticas concomitantes (contrariamente à definição tradicional que obrigava à exclusão destas etiologias).¹³

Assim, para o diagnóstico, era necessário confirmar a presença de esteatose hepática (por histologia, imagiologia ou biomarcadores sanguíneos) e, concomitantemente, um dos três critérios metabólicos: excesso de peso/obesidade, DM2 ou evidência de desregulação metabólica, sendo este último definido pela presença de, pelo menos, dois fatores que condicionam risco metabólico.^{8,13} O fluxograma de diagnóstico proposto está representado com mais detalhe na figura 3.¹³

Neste trabalho, foi também proposta uma nova abordagem à cirrose, de modo a evitar o uso do termo cirrose criptogénica de forma indiscriminada, já que esta é uma entidade clínica totalmente distinta da MAFLD.¹³ O grupo considerou que doentes cirróticos com níveis baixos ou indetetáveis de esteatose hepática, poderiam constituir o grupo de doentes com MAFLD se tivessem esteatose documentada por biópsia ou imagiologia prévias e, pelo menos, 2 dos fatores de risco metabólicos (no passado ou atualmente).¹³ A justificação lógica para estes critérios relaciona-se com o diagnóstico tardio de muitos dos casos de MAFLD, onde é possível que os sinais típicos de esteatose, inflamação e lesão hepatocitária já não estejam presentes.¹³

Nesta nova abordagem foi criado, pela primeira vez, um subgrupo que incluía os doentes com SLD de etiologia dupla.¹³ Os critérios de diagnóstico podem ser consultados na figura 4.

Esta nova abordagem, apesar de potenciar um diagnóstico de inclusão, pelo emprego de “critérios positivos” (uso do termo “metabólico”), mantinha a conotação estigmatizante por manter o termo “gordo” e, além disso, restringia esta patologia aos doentes que tivessem, pelo menos, dois fatores de risco metabólicos, excluindo doentes com um só fator, por isso, este termo não foi universalmente aceite.^{1,13}

Novo paradigma em 2023

A discussão em torno da nomenclatura continuou e em 2023 várias sociedades científicas (AASLD, ALEH, APASL e EASL) e associações de doentes (GLI, ELPA, LPI, FLF e ALF) reuniram-se com o objetivo de rever novamente a nomenclatura e a definição para NAFLD/MAFLD.^{1,8} Foi pedido a cada um destes grupos que nomeassem alguns dos seus membros para participarem no processo de votação, sendo que, no final, um total de 236 membros de um painel de 56 países participaram em quatro inquéritos *online* e em duas reuniões híbridas (metodologia *Delphi*).¹

Os resultados deste estudo foram conhecidos em abril de 2023, na reunião da *European Association for the Study of Liver Diseases* e a nova nomenclatura foi adotada globalmente por todas as sociedades científicas.¹

Deste longo processo, concluiu-se que os termos “não alcoólico” e “gordo” eram considerados estigmatizantes por 61% e 66% dos entrevistados, respetivamente, e que 89% dos participantes preferia que a nomenclatura descrevesse a causa subjacente, ao invés do uso de termos de exclusão, indo de encontro ao referido já anteriormente por Eslam e col.¹

A grande maioria dos participantes considerou que o uso de “doença ou disfunção metabólica” na nomenclatura permitia uma melhor compreensão da doença, quer pela comunidade médica, quer pelos próprios doentes, permitindo que fosse mais fácil aos médicos explicar ao doente a sua patologia, o que beneficiaria também a relação médico-doente.¹

Nos inquéritos, 78% dos participantes concordaram que era vantajoso existir um termo abrangente capaz de incluir todas as subcategorias de esteatose hepática.¹ Para isso, foram definidas 3 possíveis opções: doença hepática gorda, doença hepática esteatósica e doença hepática lipogénica, sendo que o termo eleito foi doença hepática esteatósica com 95% dos votos combinando os resultados dos inquéritos.¹

Posteriormente, 75% dos entrevistados escolheram o termo doença hepática esteatósica associada a disfunção metabólica (MASLD), em substituição de MAFLD.¹

Adicionalmente, foi consensual que a definição deveria ser menos restritiva e incluir doentes com esteatose hepática e com apenas um fator de risco cardiometabólico (ao invés de dois fatores de risco metabólicos como proposto por Eslam e col. em 2020).¹

Contrariamente ao defendido em 2020, este grupo considerou que a NASH era um conceito fisiopatológico muito importante, com implicações essenciais no prognóstico dos doentes e que devia ser mantido no léxico da doença (95% dos entrevistados). ¹ Assim, o conceito foi mantido, sendo alterada a designação para esteatohepatite associada a disfunção metabólica (MASH), com voto favorável de 88% dos participantes. ¹

Os participantes foram também questionados acerca do impacto do álcool no desenvolvimento da patologia. ¹ Como esperado, a quase totalidade concordou que níveis de álcool abaixo dos valores para ALD são capazes de alterar a história natural da doença e têm implicações na resposta à terapêutica. ¹ Assim, foi criada uma nova designação para o grupo de pessoas com MASLD e níveis de consumo de álcool inferior aos valores para ALD: doença hepática esteatósica associada a disfunção metabólica com consumo de álcool capaz de provocar lesão hepática (MetALD). ¹ Este grupo de doentes incorpora um espectro podendo ainda ser diferenciados consoante haja um predomínio da causa metabólica ou do consumo de álcool para o desenvolvimento da doença: MetALD com predomínio de MASLD ou MetALD com predomínio de ALD. ¹ Esta subdivisão é feita tendo como base a quantidade de álcool consumida mensalmente e a média diária de consumo de álcool e pode ser consultada na figura 1. ¹

Na figura 5 estão ilustrados os novos critérios de classificação da doença hepática esteatósica.

Em resumo, com a nova terminologia, após o diagnóstico de esteatose, deve ser avaliada a presença de síndrome metabólica ou fatores de risco cardiometabólicos. Se o doente cumprir os critérios e não forem identificadas outras causas para acumulação de lípidos a nível hepático, segundo a nova classificação trata-se de MASLD. MetALD, descreve um conjunto de doentes que não podem ser incluídos na MASLD pura por consumirem maiores quantidades de álcool (140 a 350 g/semana e 210 a 420 g/semana para mulheres e homens, respetivamente). Quanto maior o consumo de álcool, menor a importância do distúrbio metabólico e vice-versa, sendo, por isso, um espectro de doença: MetALD com predomínio de MASLD ou MetALD com predomínio de ALD. Se no doente com esteatose não forem identificados fatores de risco cardiometabólicos, e, se a única causa identificada for o consumo de álcool (mais de 30 g por dia nos homens e 20 g nas mulheres) então trata-se de ALD. Mas se o doente tem esteatose e foi observada uma causa específica, como hepatite C, lesão hepática induzida por fármacos (DILI), doença de Wilson, doença celíaca ou outras, então tem SLD de etiologia específica. Por último, se a causa da esteatose não for identificada, é considerada SLD criptogénica.

Apesar da nova nomenclatura ter ultrapassado muitos dos obstáculos da nomenclatura antiga e a evidência epidemiológica atual sugerir que apresenta uma elevada taxa de concordância (aproximadamente, 99%) com a nomenclatura proposta em 2020, ainda apresenta algumas

limitações.^{1,12} A primeira diz respeito ao facto de os fatores de risco cardiometabólicos estabelecidos não predizerem a insulinoresistência e esta ser a principal disfunção metabólica subjacente a esta patologia.¹ Em segundo lugar, a resistência à insulina e a esteatose podem estar presentes na ausência de quaisquer fatores de risco cardiometabólicos, especialmente em adultos jovens no ambiente de cuidados de saúde primários, sendo estes doentes, frequentemente e erradamente, rotulados como criptogénicos.¹

Epidemiologia

A MASLD é a doença hepática mais comum a nível mundial e os dados epidemiológicos refletem a rápida evolução da doença nas últimas décadas.^{8,9,18}

Atualmente, estima-se que esta patologia afete cerca 38% da população mundial.^{12,18} Analisando e comparando estes dados mais recentes com dados mais antigos, percebe-se que o número de casos de MASLD aumentou 50,4% nas últimas três décadas (de 25.26% em 1990-2006 para 38.2% em 2016-2019).⁷ Estes dados estão ilustrados na figura 6. Prevê-se que estes números continuem a aumentar no futuro em paralelo com as crescentes epidemias mundiais da obesidade e da DM2, aumentando a sobrecarga nos sistemas de saúde.^{7,8,12,19}

De facto, a MASLD apresenta uma relação estreita e bidirecional com a síndrome metabólica, sendo detetada em até 63% das pessoas com DM2 e em até 80% das pessoas com obesidade.³ No entanto, existem também casos de pessoas com IMC normal (< 25kg/m²) que desenvolvem MASLD não obesa/magra, por apresentarem obesidade central ou outros fatores de risco metabólicos.³

A MASLD é a causa de mortalidade relacionada com o fígado que tem aumentado mais rapidamente e é uma das principais causas de cirrose e carcinoma hepatocelular, ultrapassando a ALD^{3,7}. Em termos percentuais, menos de 10% dos doentes com MASLD desenvolvem estas complicações hepáticas.³

Dado o potencial de envolvimento multissistémico, a MASLD é reconhecida como fator de risco para eventos cardiovasculares graves que são a principal causa de morte nestes doentes.^{2-4,4,8} As neoplasias malignas extra-hepáticas são a segunda causa de morte mais comum neste grupo.^{2-4,12} Os locais tumorais mais frequentemente identificados são a pele, aparelho digestivo (estômago e intestino), mama e aparelho ginecológico (útero, próstata).¹² Adicionalmente, uma meta-análise de 2020 mostrou que estas malignidades são oito vezes mais comuns do que o carcinoma hepatocelular nos doentes com MASLD.¹² A figura 7 ilustra os mecanismos fisiopatológicos relacionados com o desenvolvimento destas comorbidades, enfatizando o papel central da inflamação (hepática e sistémica) neste processo.¹²

Uma revisão sistemática recente e meta-análise de estudos de base populacional forneceu dados relevantes e concordantes relativamente às causas de mortalidade relacionada com a doença, reforçando a ideia de que a mortalidade por causas extra-hepáticas é superior à mortalidade relacionada com causas hepáticas.¹² Neste estudo, a taxa de mortalidade por todas as causas nestes doentes foi de 12,6/1000 pessoas-ano: 4,2/1000 pessoas-ano para mortalidade devido a eventos cardiovasculares; 2,8/1000 pessoas-ano para mortalidade devido a cancro extra-hepático e 0,92/1000 pessoas-ano para mortalidade devido a causas hepáticas.¹²

Um artigo sueco publicado no início deste ano trouxe novas perspetivas relativamente à mortalidade nestes doentes.²⁰ Na amostra estudada, as três principais causas de morte, por ordem decrescente foram: pneumonia, neoplasia maligna extra-hepática e DCV, o que pode significar uma mudança do paradigma num futuro próximo, em que a mortalidade por causas cardiovasculares será superada pela mortalidade por malignidade.²⁰ Além disso, este estudo poderá ser o ponto de partida para o reconhecimento de um risco infeccioso aumentado nestes doentes.²⁰

Espetro da doença e patofisiologia da MASLD

A doença hepática esteatósica, nomeadamente a MASLD, é uma síndrome clinicopatológica que inclui um *continuum* de lesão hepatocitária, inflamação e fibrose.^{2,3,21}

Esta patologia engloba um espectro histológico que varia desde a acumulação de gordura nos hepatócitos sem inflamação ou fibrose concomitante (esteatose hepática simples) até esteatose hepática com componente necroinflamatório (MASH) que pode ou não ter fibrose associada e que tem potencial de evolução cirrótica.^{2,3,9,21,22} As etapas de evolução da doença descritas encontram-se representadas esquematicamente na figura 8.

Tradicionalmente, a evolução da doença era compreendida pela teoria dos dois *hits*.^{2,6,22} Nesta abordagem, a primeira etapa corresponde ao desenvolvimento de esteatose hepática e a segunda etapa inclui alterações a nível celular e molecular, com stress oxidativo, ativação da cascata da inflamação e fibrogénese.^{2,6,21,22}

Atualmente, esta hipótese não é suficiente para descrever os múltiplos fatores e vias interrelacionadas nesta patologia, propondo-se, por isso, a teoria dos múltiplos *hits*.^{6,12,21} Considera-se que existem múltiplos fatores (metabólicos, hormonais, genéticos, epigenéticos e relacionados com o microbioma intestinal) que interagem em conjunto e de forma sinérgica afetando o conteúdo de lípidos que chega ao fígado e promovem um ambiente inflamatório crónico a nível hepático, contribuindo para a progressão da doença.^{3,6,12,21} Estas vias patogénicas ainda não são totalmente conhecidas, mas reconhece-se a estreita relação entre a insulinoresistência e a

disfunção do tecido adiposo com consequente alteração na produção e secreção de adipocinas e citocinas inflamatórias.^{2-4,6,9,12,14,21,22}

A insulinoresistência, condição importante na obesidade de DM2, dificulta o uso de glicose como substrato energético, o que leva a uma lipólise periférica exagerada, com aumento do influxo de ácidos gordos livres para o fígado e, concomitantemente, lipogénese hepática de novo.^{3,9,12,21} Isto resulta numa sobrecarga da capacidade metabólica hepática e os lípidos em excesso acumulam-se sob a forma de triglicéridos no citoplasma dos hepatócitos (esteatose hepática).^{3,6,21}

Esta alteração no metabolismo lipídico condiciona também um aumento dos ácidos gordos livres, colesterol livre e de metabolitos lipotóxicos, que promovem a libertação de vários mediadores pró-inflamatórios, assim como a acumulação de leucócitos no fígado.^{3,9,9,9,12,21} Assim, há um aumento stress oxidativo a nível celular com produção de espécies reativas de oxigénio e morte celular que também contribui para o estado inflamatório a nível hepático e o desenvolvimento de MASH.^{3,6,9,9,21} Estes mecanismos encontram-se representados esquematicamente na figura 9.

O estado inflamatório é um fator de agravamento da insulinoresistência, o que gera um ciclo de inflamação e dano hepático contínuos.¹² A insulinoresistência além de promover a disfunção metabólica a nível hepático também promove uma disfunção no tecido adiposo, com alteração na produção e secreção de adipocinas e citocinas inflamatórias que atuam em sinergia para o dano hepático e para a inflamação sistémica, que condiciona as comorbilidades extrahepáticas relacionadas com a MASLD.^{12,21}

A MASH está presente em aproximadamente 10% dos doentes com MASLD, sendo reversível se o diagnóstico for atempado e se forem instituídas medidas terapêuticas.^{2,12} Nos casos em que não se diagnostica atempadamente, o estado inflamatório crónico a nível hepático leva à ativação das células estreladas com instalação de fibrose e, em última instância, desenvolvimento de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.^{2,3,6,9,12} Inicialmente, os doentes vão apresentar uma forma compensada de cirrose hepática, mas, posteriormente, alguns destes (cerca de 3-4% dos doentes/ano) vão evoluir para a forma descompensada com hipertensão portal e, em último caso, podem mesmo atingir o último estadió de doença: a insuficiência hepática com necessidade de transplante hepático.^{2,3}

Uma história natural versátil

Apesar de serem conhecidas as diversas etapas de lesão hepática que são expectáveis na MASLD, as taxas de progressão são variáveis, pelo que se trata de uma patologia muito heterogénea.³

A grande maioria dos doentes com MASLD (90-95%) apresentam-se com um fenótipo de esteatose hepática estável ou lentamente progressiva e não evoluem para os estadios seguintes e mais graves da doença.^{2,3,21} Os restantes 5-10% dos doentes apresentam evolução progressiva para MASH, com potencial para atingirem estadios mais avançados de fibrose, podendo desenvolver doença hepática terminal e carcinoma hepatocelular (figura 10).^{2,3,21}

Atualmente, um dos grandes desafios é estratificar o risco de evolução para estadios mais avançados da doença. Para isso, foram identificados alguns fatores importantes na progressão de esteatose hepática para MASH, que serão apresentados de seguida e estão nos anexos, na tabela II.^{3,4}

1. Comorbilidades metabólicas – Como já referido anteriormente, a MASLD e a síndrome metabólica (onde se inclui DM2, dislipidemia, hipertensão arterial e a obesidade) estão intimamente relacionadas e quanto maior o número de comorbilidades metabólicas maior o risco progressão histológica.^{3,4}
2. Fatores individuais e suscetibilidade genética – A idade é um fator importante a considerar, já que se verifica que em doentes com mais de 60 anos há uma maior prevalência de fibrose avançada do que em doentes mais jovens, o que se pode justificar pela duração mais prolongada da doença e disfunção metabólica.³ Foram identificados também alguns polimorfismos genéticos que condicionam doença hepática mais avançada e mesmo maior risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.⁴ Entre eles, foi identificado o polimorfismo I148M do gene PNPLA3 que prejudica a lipólise dos triglicerídeos em gotículas lipídicas e outros polimorfismos em proteínas que desempenham um papel importante no metabolismo dos lípidos nos hepatócitos, tais como TM6SF e MBOAT7.^{3,4,9,17}
3. Hábitos dietéticos – Dentro deste grupo destaca-se a dieta hipercalórica, o consumo de frutose e o consumo de álcool.³ Além disto, dietas pró-inflamatórias podem ter um efeito em duas vertentes: indução/promoção de inflamação sistémica de baixo grau; impacto na composição da microbiota intestinal.¹²
4. Alterações na microbiota intestinal – A MASLD, em particular nas fases mais avançadas, é acompanhada de disbiose intestinal importante.^{9,12} Esta alteração parece ser um importante impulsionador da inflamação crónica e já se pensa que pode ser um dos fatores preditores da evolução da doença hepática.¹² Pensa-se que a alteração na microbiota intestinal acompanhada pelo desenvolvimento de agentes patogénicos (proteobactérias e *Escherichia coli*) e aumento dos metabolitos bacterianos, contribua para o aumento das citocinas inflamatórias em circulação, nomeadamente, IL-6 e TNF- α e, além disto, aumente a permeabilidade intestinal e a produção de ácidos gordos

livres a nível intestinal.^{9,12,21} Isto que leva a um aumento da absorção e dos níveis circulantes de ácidos gordos livres.^{9,12,21}

Como fatores protetores da evolução para MASH, estão estabelecidos o exercício físico, a cafeína e algumas variantes genéticas (HSD17B13).³

Diagnóstico

A vasta maioria dos doentes com MASLD são assintomáticos até estadios avançados da doença, sendo que, muitas vezes, o diagnóstico é feito já numa fase tardia, num estadio já avançado com cirrose e evidências de hipertensão portal.^{2,3,5,8}

Em alguns casos, a patologia pode ser diagnosticada num estadio mais precoce num estudo analítico de rotina em que se verifica uma alteração no perfil hepático; em exames imagiológicos com outro objetivo que demonstram alterações (incidentaloma) ou no contexto uma avaliação médica por outro motivo.^{2,3}

Uma proporção ainda mais pequena de doentes pode ter sintomas/sinais mais precoces, nomeadamente, fadiga, desconforto no quadrante superior direito do abdómen, hepatomegalia, e acantose *nigricans* (decorrente da insulinoresistência), o que permite um diagnóstico mais atempado.²

Na prática clínica, a ecografia abdominal é o método mais barato e o mais comumente usado para o diagnóstico de MASLD, apesar das limitações do exame se a esteatose for leve (<30%) ou em doentes obesos.²⁻⁴

Outras opções de diagnóstico, menos comumente usadas, são a documentação histológica de esteatose hepática (método *gold-standart*, no entanto, invasivo) ou o uso da ressonância magnética (mais sensível, capaz de detetar níveis muito baixos de esteatose – superiores a 5%).^{2-4,21}

Os achados imagiológicos mais comuns na MASLD são consequência do aumento do conteúdo de gordura a nível hepático, que resulta em aumento da ecogenecidade hepática (comparativamente ao parênquima renal ou do baço) na ecografia, diminuição da atenuação hepática na tomografia computadorizada e hipersinal na ressonância magnética nuclear.²

Além disto, existem dados analíticos que podem ser importantes. Nestes doentes, espera-se que os marcadores de lesão hepática (ALT e AST) estejam ligeiramente ou moderadamente aumentados, no entanto, estes parâmetros são inespecíficos e, além disso, em mais de metade dos casos encontram-se dentro dos valores de normalidade.^{2,3} Os marcadores de colestase hepática (GGT e fosfatase alcalina) costumam estar alterados e, em particular, a fosfatase alcalina pode aumentar cerca 2-3 vezes em relação ao limite superior do normal.^{2,3} Os níveis de albumina e

bilirrubina (marcadores de função hepática) alteram-se também com o agravamento da doença e da fibrose.^{2,3}

A avaliação inicial do doente deve incluir uma história clínica completa para avaliação de comorbilidades metabólicas, hábitos alcoólicos, outras causas de doença hepática e um exame físico para verificar sinais de insulinoresistência ou doença hepática avançada (tabela I).^{4,17}

Posteriormente ao diagnóstico de MASLD são necessários testes para avaliar a gravidade da doença através de uma avaliação de risco primária.^{4,17} Esta tem como objetivo a identificação de doentes que provavelmente não apresentam fibrose avançada.^{3,4,17} Atualmente, estão validadas algumas escalas que avaliam o grau de fibrose hepática, que é um marcador de prognóstico essencial para os resultados em termos de mortalidade, sendo que quanto mais avançado o grau de fibrose hepática, maior a probabilidade de mortalidade do doente.^{2,3,17,19} Estes scores combinam parâmetros demográficos (idade, índice de massa corporal), clínicos (DM2) e laboratoriais de rotina (glicemia em jejum, contagem de plaquetas, relação AST/ALT, concentração de albumina) de cada doente.³

Dois exemplos de scores de fibrose usados na prática clínica são apresentados em seguida:

3

1. Índice Fibrose-4 (FIB-4)

$$FIB - 4 = \frac{\text{Idade (anos)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

A interpretação dos resultados pode ser consultada na tabela II.⁴ Este score é o mais validado, tem um bom valor preditivo negativo para fibrose hepática avançada, mas tem menor valor preditivo positivo, pelo que, doentes com FIB-4 elevado ($FIB-4 \geq 1,3$) devem ser submetidos a um segundo teste (medição da rigidez hepática), para estratificação adicional.^{4,8}

2. Score de fibrose NAFLD (NFS)

$NFS = -1.675 + (0.037 \times \text{idade [anos]}) + (0.094 \times \text{IMC [kg/m}^2\text{]}) + (1.13 \times \text{anomalia glicose em jejum ou diabetes [sim = 1, não = 0]}) + (0.99 \times \text{AST/ALT}) - (0.013 \times \text{plaquetas } [\times 10^9\text{/L}]) - (0.66 \times \text{albumina [g/dl]})$

A interpretação dos resultados pode ser consultada na tabela III.²³

A abordagem dos doentes difere consoante a pontuação nestas escalas.^{4,17} Pessoas com MASLD ligeira e considerados de baixo risco para fibrose avançada poderão ter acompanhamento

nos cuidados de saúde primários.^{3,8} Os restantes devem ser referenciados para consulta de especialidade.^{3,4,8}

Nas guidelines da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) de 2020 é recomendado um rastreio direcionado a populações de alto risco para doença hepática avançada, com o objetivo de identificar e tratar precocemente doentes com fibrose clinicamente significativa (estadio ≥ 2).⁴ Neste documento são considerados grupos de alto risco⁴:

- MASLD em doente com DM2
- MASLD em doente com obesidade associada a complicações metabólicas
- MASLD em doente com história familiar de cirrose em parente de primeiro grau
- MASLD em doente com consumo significativo de álcool concomitante.

Estes grupos de risco devem ser submetidos a uma avaliação de risco através do score FIB-4.⁴ O algoritmo proposto para a orientação destes doentes pode ser consultado nos anexos (figura 11) e o seu resumo apresenta-se a seguir :

1. Doentes de baixo risco para fibrose avançada poderão ser acompanhados pelos cuidados de saúde primários.^{3,8} Neste contexto, doentes com dois ou mais fatores de risco metabólicos, em particular, pré-diabetes ou DM2 devem ser submetidos a avaliações de risco mais frequentes com FIB-4 a cada 1-2 anos.^{4,8} Doentes sem DM2 e com menos de dois fatores de risco metabólicos devem ser rastreados a cada 2-3 anos.^{4,17}
2. Doentes com risco moderado ou elevado para fibrose avançada com base no FIB-4 ($\geq 1,3$) devem ser submetidos a uma avaliação secundária de risco, com medição da rigidez hepática por elastografia transitória controlada por vibração (fibroscan).^{4,8} Se nesta segunda avaliação, for determinado que o risco é baixo, o doente pode ser acompanhado nos cuidados de saúde primários, caso contrário deve ser encaminhado para consulta de especialidade para avaliação adicional.⁴

As comorbilidades extra-hepáticas que podem surgir nestes doentes também devem ser rastreadas ao longo do seu seguimento.¹⁷ Deve ser feito o rastreio de DM2 com doseamentos regulares da glicose em jejum e da hemoglobina glicada (HbA1c), devido à relação entre MASLD e insulinoresistência.¹⁷ Além disso, deve-se ter em atenção as complicações cardiovasculares que surgem nestes doentes e que impactam o seu prognóstico, com avaliação regular do risco cardiovascular (usando o SCORE-2/SCORE-2 OP/ SCORE-2 Diabetes) e avaliação/correção de fatores de risco.^{12,17} Na figura 12, pode ser consultado o fluxograma de abordagem e gestão do risco cardiovascular em doentes com MASLD.¹²

Rastreio

Com todas as ferramentas não invasivas de diagnóstico e avaliação de esteatose e fibrose hepática, a discussão em torno da organização de um rastreio para a MASLD em grupos de risco, sobretudo em doentes que já participam em programas de prevenção secundária para a diabetes *mellitus* e síndrome metabólica, tem-se tornado tema de discussão.^{3,17} As recomendações das várias sociedades e associações médicas ainda são inconsistentes devido a não haver ainda uma terapêutica considerada modificadora de doença, tornando-se discutível as vantagens do diagnóstico precoce face às consequências do sobrediagnóstico^{3,17}

Ainda assim, diretrizes de 2016 das sociedades europeias do estudo do fígado, diabetes e obesidade indicam que doentes com insulinoresistência e/ou fatores de risco metabólicos/síndrome metabólica devem ser submetidos a procedimentos para rastreio da MASLD, sendo uma recomendação forte com grau de evidência elevado (A1).¹⁷ É recomendado que o rastreio seja feito através da realização do perfil analítico hepático e com ecografia abdominal.¹⁷ O fluxograma de rastreio proposto para estes doentes pode ser consultado na figura 13.

Tratamento

O tratamento dos doentes com MASLD tem como objetivo a diminuição da mortalidade e a progressão da doença para estados mais avançados.¹⁷ A abordagem destes doentes deve ser holística, multimodal e dirigida à causa, exigindo uma equipa multidisciplinar (figura 14).³

Neste grupo, é extremamente importante minimizar o risco cardiovascular individual, assim como a otimização das comorbilidades médicas (DM2, HTA, dislipidemia, entre outras) com vista à redução da mortalidade.^{4,8,12,17} Adicionalmente, a promoção de uma melhoria do estilo de vida é fundamental, sendo a base do tratamento para a maioria dos doentes.^{2-4,9,12,17}

Melhoria dos hábitos dietéticos e incentivo à perda de peso

Todos os doentes com MASLD devem ser submetidos a avaliação dietética e nutricional de forma a melhorar os seus hábitos alimentares, independentemente de terem ou não obesidade no momento do diagnóstico.^{4,9} Sabe-se que tanto o conteúdo em macronutrientes com a perda de peso têm um impacto positivo na redução da esteatose hepática e da insulinoresistência, assim como no risco cardiovascular.^{3,4,8,17}

Uma perda de peso de 3-5% melhora a esteatose hepática, mas geralmente é necessária uma perda de peso maior, acima de 10% para ter impacto na MASH e na regressão da fibrose.⁴

Deve ser aconselhado um regime alimentar seguindo a dieta mediterrânea, com um aporte adequado de calorias, com redução dos alimentos com elevado índice glicémico e preferência por alimentos com ácidos gordos monoinsaturados, ómega-3, fibras e proteínas, dando-se prioridade a alimentos como o peixe e aves em detrimento das carnes vermelhas.^{2,4,9,12}

Geralmente, apenas uma pequena percentagem de doentes consegue uma perda de peso eficaz apesar do acompanhamento e menos de metade mantém o peso perdido após 5 anos.⁴ Isto, reforça a importância não só do acompanhamento nutricional contínuo, como também a importância do envolvimento de um psicólogo, já que, muitas vezes, as barreiras psicológicas impedem o atingimento dos objetivos.⁴

Incentivo à prática regular de exercício físico

O exercício físico, associado ou não a perda de peso, tem benefícios a nível hepático e cardiometabólico, pelo que deve ser recomendado por rotina e adaptado às preferências e capacidades físicas do doente.^{4,9} O exercício físico regular potencia os efeitos das modificações dietéticas.⁹

As modalidades com mais evidências científica são o exercício aeróbico e treino de resistência, devendo-se encorajar a realização de, pelo menos, 150 minutos de atividade física moderadamente intensa ou 75 min de atividade física vigorosa por semana.^{8,9,12,17}

Incentivo à cessação tabágica

Vários estudos demonstram que as proporções de fibrose hepática são maiores em doentes fumadores comparativamente aos não fumadores, pensando-se que existe uma relação direta entre o consumo de tabaco e o grau de fibrose hepática.^{2,12} Por isso, atualmente, o tabaco é considerado um fator de risco independente para o desenvolvimento da doença.² É necessária mais investigação com o intuito de compreender que mecanismos estão envolvidos nesta relação.

2

Abstinência alcoólica

Como foi referido, o consumo de álcool tem impacto, em sinergia com outros fatores, acelerando a progressão da doença hepática, pelo que a ingestão de álcool deve ser avaliada regularmente.^{4,12}

A cessação do consumo de álcool deve ser incentivada para todos os doentes e em particular para aqueles com ingestão moderada (21–39 g/dia para mulheres e 31–59 g/dia para homens) a elevada (≥ 40 g/dia para mulheres e ≥ 60 g/dia para homens).^{4,12} Nestes grupos

particulares, a abstinência pode diminuir o risco de progressão da fibrose e de desenvolvimento de neoplasias malignas hepáticas e extra-hepáticas. ^{4,12}

Consumo de cafeína

O consumo de cafeína, na ausência de contraindicações, pode ter um efeito positivo nestes doentes, por ser uma substância antioxidante, com potencial para reduzir o stress oxidativo e, consequentemente, a inflamação a nível hepático, sendo, neste sentido, hepatoprotetora. ^{2,9} O efeito protetor é mais evidente se forem consumidos, pelo menos, três cafés por dia, sendo razoável aconselhar dois-três cafés diários. ^{2,4}

Aliado a estas intervenções a nível do estilo de vida, em doentes com alto risco de progressão da doença ou com fibrose clinicamente significativa deve ser considerado o tratamento farmacológico. ¹⁷

Vários fármacos foram investigados para o tratamento da fibrose relacionada com a MASH, sendo observado que a diferença entre os grupos de tratamento *versus* placebo era relativamente pequena. ¹⁹ Por isso, até há bem pouco tempo não existia nenhum fármaco específico modificador de doença, pelo que qualquer medicamento que fosse iniciado era *off-label*. ^{3,4,8,17} Esta demora na aprovação de fármacos está intimamente relacionada com a necessidade de que as terapêuticas farmacológicas demonstrem benefícios clínicos com melhoria dos resultados relacionados com o fígado, o que pode levar anos devido à baixa taxa de eventos. ¹⁹

Tendo em conta a complexa fisiopatologia da doença, parece improvável que um alvo terapêutico único seja suficiente para o tratamento, conforme se observa nas baixas taxas de resposta obtidas com a monoterapia. ^{9,19} Assim, a terapêutica combinada tem sido vista como a opção mais viável e eficaz para este grupo. ^{9,19} Além do benefício de atuar em diferentes níveis e dos efeitos sinérgicos que podem daí resultar, a combinação de fármacos pode aumentar a tolerabilidade aos mesmos, por serem necessárias doses menores para se atingir o alvo terapêutico. ^{9,19}

Na figura 15, encontram-se representadas as várias vertentes de atuação da terapêutica combinada, assim como as suas potenciais vantagens. Uma combinação lógica seria um fármaco com mecanismo de ação metabólico com outro fármaco com propriedades anti-inflamatórias ou anti-fibróticas. ¹⁹ Algumas combinações podem ser selecionadas com base nas características específicas do doente. ¹⁹

A combinação de fármacos pode ser feita do início ao fim do tratamento ou iniciada no início com posterior suspensão de alguns fármacos quando o objetivo é atingido ou ainda de forma sequencial, com prescrição de um segundo medicamento apenas quando o primeiro não for eficaz

ou se tornar insuficiente.¹⁹ São necessários mais estudos de forma a definir de forma mais concreta e específica as combinações a usar em cada grupo de doentes, no entanto, algumas classes farmacológicas adequadas para terapêutica combinada são apresentadas de seguida.¹⁹ Os agentes farmacológicos podem ter como alvo predominante:

- Acúmulo de lípidos a nível hepático: agonistas de FXR, agonistas do GLP-1, inibidores SGLT2, agonistas do FGF-21 e agonistas do recetor beta da hormona tiroideia (THR-β).⁹
- Stress oxidativo, inflamação e apoptose: vitamina E.⁹
- Atuação a nível do eixo intestino-fígado: agonistas de FXR.⁹
- Potencial anti-fibrótico: necessários mais estudos para definir com certeza quais agentes têm esta capacidade.⁹

Agonistas de FXR

O recetor farnesóide X (FXR) é um fator de transcrição que regula o metabolismo dos ácidos biliares e o metabolismo hepático. Estes fármacos, em particular, o ácido obeticólico (fármaco mais estudado), têm mostrado eficácia não só na melhoria da esteatose, como também da inflamação e fibrose hepáticas.¹⁹ No entanto, a taxa de resposta estimada atualmente é inferior a 25%.¹⁹

Os principais efeitos adversos a ter em conta são o prurido e o aumento do colesterol LDL, que pode ser controlado pelo uso concomitante de estatina.¹⁹ Num estudo de fase 2 verificou-se que o ácido obeticólico aumenta os níveis circulantes de insulina, sem afeção dos níveis de glicose, o que resulta num aumento da insulinoresistência.¹⁹

Outros agonistas do FXR estão a ser investigados, como cilofexor, EDP-305, EYP-001 e nidufexor.¹⁹

Agonistas do PPAR

Os recetores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPARs) são uma família de três fatores de transcrição (PPAR-α, PPAR-δ e PPAR-γ), com efeitos anti-inflamatórios e que estão envolvidos no metabolismo da glicose e dos lípidos (ver tabela IV).¹⁹

A pioglitazona (agonista do PPAR-γ), numa dose de 45 mg/dia, tem mostrado benefícios na melhoria da esteatohepatite nos doentes com MASLD e DM2 ou pré-diabetes.¹⁹ Além disso, apresenta outras vantagens importantes, como diminuição da insulinoresistência e melhoria do perfil lipídico.⁴ O seu efeito como redutor da fibrose ainda é contraditório.⁴ Apesar disto, tem alguns efeitos colaterais que devem ser tidos em conta e que limitam a combinação com outros tratamentos, nomeadamente, aumento do peso (pela retenção hídrica), aumento do risco de

osteoporose em mulheres na pós-menopausa, agravamento da insuficiência cardíaca e aumento do risco de cancro da bexiga (contraditório).^{4,19}

Outros fármacos desta classe estão em desenvolvimento, tendo perfis agonísticos diferentes: elafibranor (agonista do PPAR- α e do PPAR- δ), saroglitazar (agonista do PPAR- α e do PPAR- γ) e lanifibranor (agonista de todos os PPAR).¹⁹ O elafibranor é o fármaco em fase mais avançada de investigação (fase 3).¹⁹

Inibidores de enzimas metabólicas

Existem alguns fármacos inibidores enzimáticos em estudo. O Aramchol é um inibidor da enzima estearoil-CoA desaturase (SCD-1), cuja função é converter os ácidos gordos saturados em ácidos gordos monoinsaturados.^{9,19} Este fármaco causa uma redução da lipogénese hepática, aumento da sensibilidade à insulina e promove a oxidação lipídica.^{9,19} Este fármaco tem mostrado tolerabilidade razoável e propriedades antifibróticas.¹⁹ O PF-06865571 é um inibidor da diacilglicerol aciltransferase 2 (DGAT2), enzima responsável pelo controlo da etapa final da síntese de triglicéridos que está em fase inicial de investigação.¹⁹ O PF-06835919 é um inibidor da cetohexocinase (KHK) que é responsável pela metabolização da frutose da dieta, atuando numa outra vertente da fisiopatologia da doença.¹⁹

Inibidores do transportador de piruvato mitocondrial (MPC)

O piruvato intervém, de forma indireta, na lipogénese e na neoglicogénese.¹⁹ O MSDC-0602K é um fármaco inibidor do MPC em estudo que ao impedir o transporte do piruvato através da mitocondria, impede a sua interação com outras enzimas do ciclo do ácido tricarboxílico, demonstrando benefícios importantes, nomeadamente na redução do valor da glicose, hemoglobina glicada e das enzimas hepáticas e também da redução da atividade da MASLD.¹⁹

Agonistas do FGF-21

O fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF-21) é produzido no fígado, tecido adiposo e pâncreas e tem efeitos metabólicos pleotrópicos, nomeadamente, aumento do gasto energético e aumento da sensibilidade à insulina.^{9,19} Este fator atua nos hepatócitos, que expressam o recetor β do FGF-21, e estimula a β -oxidação das mitocôndrias.¹⁹ A pegbelfermina é um fármaco análogo do FGF-21 em estudo e com resultados favoráveis.¹⁹

Agonistas dos recetores do péptido-1 semelhante ao glucagon (aGLP-1)

Os agonistas do GLP-1 têm como alvo os recetores do GLP-1 expressos em vários órgãos, incluindo o pâncreas, intestino, tecido adiposo e cérebro, causando um aumento da secreção de

insulina e uma diminuição da secreção de glucagon e, adicionalmente, diminuição do apetite e atraso no esvaziamento gástrico.^{9,19} Estes fármacos estão aprovados para tratamento de alguns doentes com DM2 e obesidade.⁴ No entanto, ainda nenhum deles está aprovado para o tratamento da MASLD.⁴

Este grupo farmacológico tem efeito importante sobre o perfil lipídico, metabolismo da glicose, perda de peso e redução do risco cardiovascular, pelo que se tornam agentes atrativos para serem usados neste grupo de doentes.⁴

Em termos de efeito a nível hepático, o liraglutide parece melhorar a esteatose hepática, enquanto que o semaglutide além deste efeito, parece ter também efeitos benéficos na regressão da MASH.⁴ Ambos os fármacos não tiveram impacto comprovado na fibrose.⁴

Relativamente a efeitos extrahepáticos, ambos os fármacos melhoram a sensibilidade à insulina, promovem a perda de peso e melhoram o perfil cardiovascular e renal dos doentes.⁴

Inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (iSGLT2)

Estes fármacos estão aprovados para o tratamento da DM2, atuando a nível do co-transportador sódio-glicose 2, responsável pela reabsorção de cerca de 90% da glicose a nível renal.¹⁹ À semelhança dos aGLP-1, parecem diminuir a esteatose a nível hepático e apresentam os mesmos efeitos extra-hepáticos, nomeadamente proteção cardiorrenal e ligeira redução do peso (cerca de 3-4%).^{4,19}

Os inibidores do SGLT2 induzem inúmeras alterações metabólicas benéficas, nomeadamente, uma mudança no substrato metabólico, cetogénese hepática e aumento do uso de ácidos gordos não esterificados.¹⁹ No entanto, apresentam alguns efeitos laterais importantes, nomeadamente o aumento do risco de infeções fúngicas genitourinárias, depleção de volume e perda óssea.⁴

Agonistas do recetor β da hormona tiroideia

O recetor β da hormona tiroideia é responsável pela regulação de vias metabólicas no fígado e o seu funcionamento está frequentemente alterado nos doentes com MASLD, reduzindo a função mitocondrial e β -oxidação de ácidos gordos.^{19,24} O resmetirom e o VK2809 são agonistas seletivos deste recetor que estão em estudo.¹⁹ Estes fármacos têm mostrado capacidade de modular o metabolismo lipídico, reduzindo eficazmente o teor de lípidos a nível hepático e os níveis de colesterol LDL.¹⁹

Vitamina E

A vitamina E, à semelhança da cafeína, é uma substância com propriedades antioxidantes e há evidências que uma dose diária de cerca de 800UL melhorem a esteatose hepática e o estado inflamatório associado à MASH.¹⁷ No entanto, em terapêutica prolongada, esta pode ter alguns efeitos laterais, nomeadamente, risco aumentado de AVC hemorrágico e potencialmente risco de cancro da próstata (dados contraditórios).^{4,17}

Existem fármacos que já foram estudados e não evidenciaram benefício na MASLD, nomeadamente a metformina, o ácido ursodesoxicólico e o ezetimibe.⁴

Para terminar, uma notícia auspiciosa. No dia 14 de março do ano corrente, a ultimar esta tese, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o primeiro fármaco para a NASH/MASH com fibrose hepática moderada a avançada: o resmetirom (rezdiffra).²⁴

O resmetirom é administrado por via oral (PO) e a dosagem recomendada é baseada no peso corporal: peso < 100kg, a dose preconizada é de 80 mg PO, 1 vez ao dia; Peso ≥ 100kg, a dose recomendada é 100 mg PO, 1 vez ao dia.²⁴

A segurança e a eficácia do fármaco foram avaliadas durante 54 meses no ensaio MAESTRO-NASH Fase 3, que foi publicado no início de fevereiro deste ano, no *The New England Journal of Medicine*.²⁴ Trata-se de um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou 1.759 pacientes com idade ≥ 18 anos e com biópsia que confirmava NASH/MASH e estágios de fibrose F1B, F2 ou F3.²⁴ Após a randomização os doentes foram divididos em 3 grupos: placebo (n=321), resmetirom 80 mg, 1 vez/dia (n=322), resmetirom 100 mg, 1 vez/dia (n=323).²⁴ No final do estudo, 26-27% dos doentes que receberam 80 mg de resmetirom (n=322) e 24-36% dos que receberam 100 mg (n=323) evidenciaram resolução do MASH, sem agravamento da fibrose, comparado a 9-13% do grupo placebo (n=321).²⁴ Adicionalmente, um total de 25% (grupo 80 mg) e 24-28% (grupo 100 mg) apresentaram melhoria na fibrose hepática, sem agravamento da NASH, comparado a 13-15% do grupo placebo.²⁴ Os efeitos colaterais mais frequentes relacionados à medicação foram diarreia e náuseas.²⁴

Conclusão

Ao longo do trabalho, percebemos que a MASLD é um tema muito atual e com impacto significativo nos cuidados de saúde, estimando-se que a prevalência desta doença continue a aumentar nos próximos anos. Neste contexto, a mudança na nomenclatura assume um papel fundamental na redução da estigmatização, na promoção da compreensão da doença e, por conseguinte, na construção de uma melhor relação médico-doente. Essa relação será a base para a adesão precoce às medidas de modificação do estilo de vida, que impactam significativamente o seu prognóstico.

Adicionalmente, a evolução no conhecimento da fisiopatologia da doença e o reconhecimento dos diversos fatores que contribuem para o seu desenvolvimento são cruciais para o tratamento adequado dos pacientes. Comemora-se a primeira aprovação de um fármaco para doentes com fibrose moderada e avançada, reforçando a esperança de um conjunto diversificado de opções terapêuticas futuras.

Bibliografia

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*, 2023, v. 79, 1542-1556.
2. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*, 2022, v.22, n.1, 1-9.
3. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*, 2021, v. 397, n. 10290, 2212-2224.
4. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2023, v. 77, n. 5, 1797-1835.
5. Lazarus JV, Mark HE, Allen AM, et al. A global action agenda for turning the tide on fatty liver disease. *Hepatology*, 2024, v. 79, n.2, 502-523.
6. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*, 2018, v. 22, n. 1, 23-37.
7. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*, 2023, v. 77, n.4, 1335-1347.
8. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*, 2023, v. 32, n.3, 197-213.
9. Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol*, 2023, v. 29, n. 1, 77-98.
10. Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Srishord M, Mishra A, Younossi ZM. The Growing Burden of Disability Related to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Data From the Global Burden of Disease 2007-2017. *Hepatol Commun*, 2020, v. 4, n. 12, 1769-1780.
11. Pipitone RM, Ciccioli C, Infantino G, et al. MAFLD: a multisystem disease. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2023, v. 14, 1-23.
12. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut*, 2024, v. 73, 691-702.
13. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*, 2020, v. 73, n. 1, 202-209.
14. Ayonrinde OT. Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD – Reconciling the present with the past. *JHEP Rep*, 2021, v. 3, n. 3, 1-11.
15. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 2020, v. 158, n. 7, 1999-2014.

16. Carol M, Pérez-Guash M, Solà E, et al. Stigmatization is common in patients with non-alcoholic fatty liver disease and correlates with quality of life. *PLoS One*, 2022, v. 17, n. 4, 1-14.
17. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2016, v. 64, n. 6, 1388-1402.
18. Wong VWS, Ekstedt M, Wong GLH, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol*, 2023, v. 79, n. 3, 842-852.
19. Dufour JF, Caussy C, Loomba R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges. *Gut*, 2020, v. 69, n. 10, 1877-1884.
20. Bjornsson ES. The importance of age for liver-related mortality in patients with metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2024, v. 13, n. 1, 124-127.
21. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*, 2016, v. 65, n. 8, 1038-1048.
22. Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005, v. 17, n. 8, 823-826.
23. MDCalc. NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) Fibrosis Score. Disponível em <https://www.mdcalc.com/calc/3081/naflid-non-alcoholic-fatty-liver-disease-fibrosis-score>. Consultado pela última vez a 4 de março de 2024.
24. FDA. FDA Approves First Treatment for Patients with Liver Scarring Due to Fatty Liver Disease. FDA. Publicado a 15 de março de 2024. Disponível em <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-liver-scarring-due-fatty-liver-disease>. Consultado pela última vez a 2 de abril de 2024.

Anexos - Tabelas

Tabela I – Avaliação inicial dos doentes com MASLD.

Tabela adaptada de:

4. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2023, v. 77, n. 5, 1797-1835.

Anamnese	Histórico de peso, antecedentes pessoais, comorbilidades médicas, medicação habitual/recente, antecedentes familiares (nomeadamente DM2, MASLD, cirrose), rastreio apneia obstrutiva do sono, hábitos alcoólicos (incluindo quantidade, padrão de uso e duração).
Exame objetivo	Padrão de distribuição de gordura corporal (andróide vs. ginóide, lipodistrófica), sinais de insulinoresistência (por exemplo, corcunda de búfalo, acantose <i>nigricans</i>), características de doença hepática avançada (por exemplo, fígado firme, esplenomegalia, veias abdominais proeminentes, ascite, ginecomastia ou eritema palmar).
Testes laboratoriais	Perfil hepático, hemograma completo com plaquetas, glicemia em jejum e hemoglobina glicada, perfil lipídico em jejum, creatinina e microalbumina urinária ou relação proteína/creatinina, hepatite C se não previamente rastreada. Considerar conforme apropriado outras causas de esteatose/esteatohepatite.

Tabela II – Fatores associados à progressão para MASH.

Tabela adaptada de:

3. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. Lancet, 2021, v. 397, n. 10290, 2212-2224.

Fatores associados à MASLD e à progressão da MASH		
Doenças comórbidas • DM2 • Insulinorresistência • Dislipidemia • Obesidade • Hipertensão Arterial • Hipopituitarismo	Fatores genéticos • PNPLA3 • TM6SF2 • GCKR • MBOAT7 • HSD17B13	Fatores ambientais • Frutose • Colesterol • Álcool • Exercício • Cafeína

Tabela III – Interpretação do score de fibrose FIB-4.

FIB-4	Risco de progressão clínica
< 1,3	Baixo risco
1,3-2,67	Risco intermédio
> 2,67	Alto risco

Tabela IV – Interpretação do score de fibrose NFS.

NFS	Grau de fibrose
< -1,455	F0-F2
-1,455 a 0,675	Pontuação indeterminada
> 0,675	F3-F4
F0 = sem fibrose F1 = Fibrose ligeira F2 = Fibrose Moderada F3 = Fibrose Grave F4 = Cirrose	

Tabela V – Funções dos recetores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPARs).

PPAR - α	Metabolismo dos ácidos gordos (incluindo absorção, transporte e β -oxidação)
PPAR - δ	Efeitos anti-inflamatórios (inibição de macrófagos) (++) Regulação da β -oxidação dos ácidos gordos Regulação da hemoestase da glicose
PPAR - γ	Regulação do armazenamento de ácidos gordos Adipogenese Melhoria da sensibilidade à insulina no tecido adipo, fígado e músculo esquelético

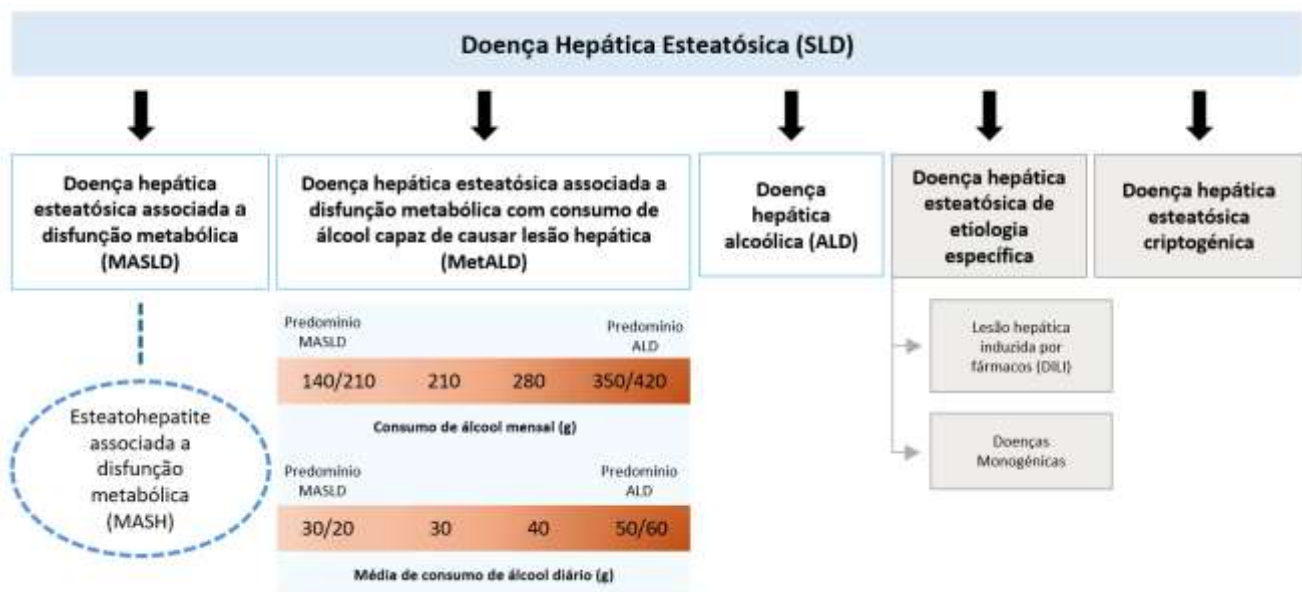


Figura 1 – Subclassificação da SLD.

Imagem adaptada de:

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol, 2023, v. 79, 1542-1556.

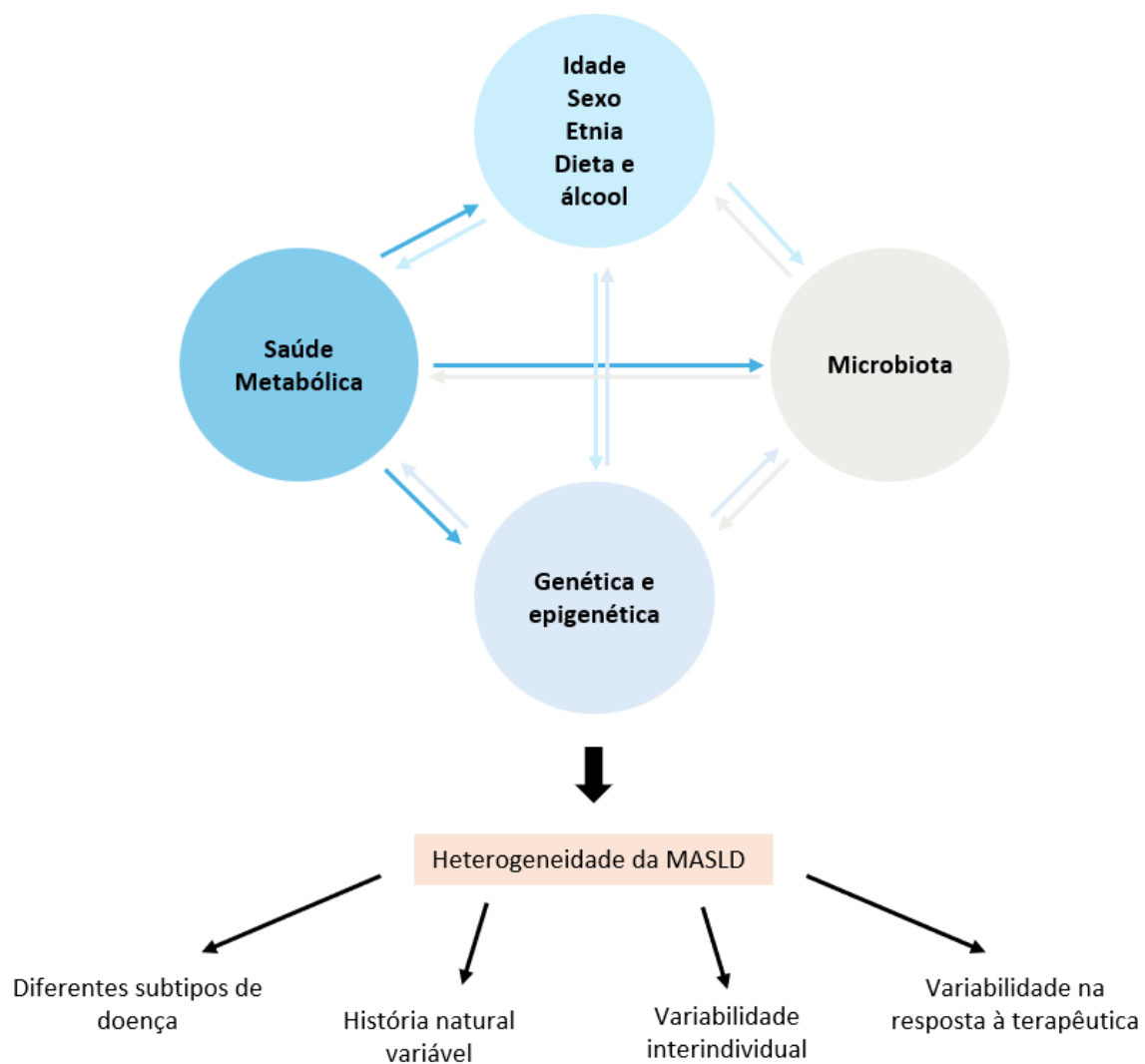


Figura 2 – Heterogenidade individual da MASLD.

Imagem adaptada de:

15. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 2020, v. 158, n. 7, 1999-2014.

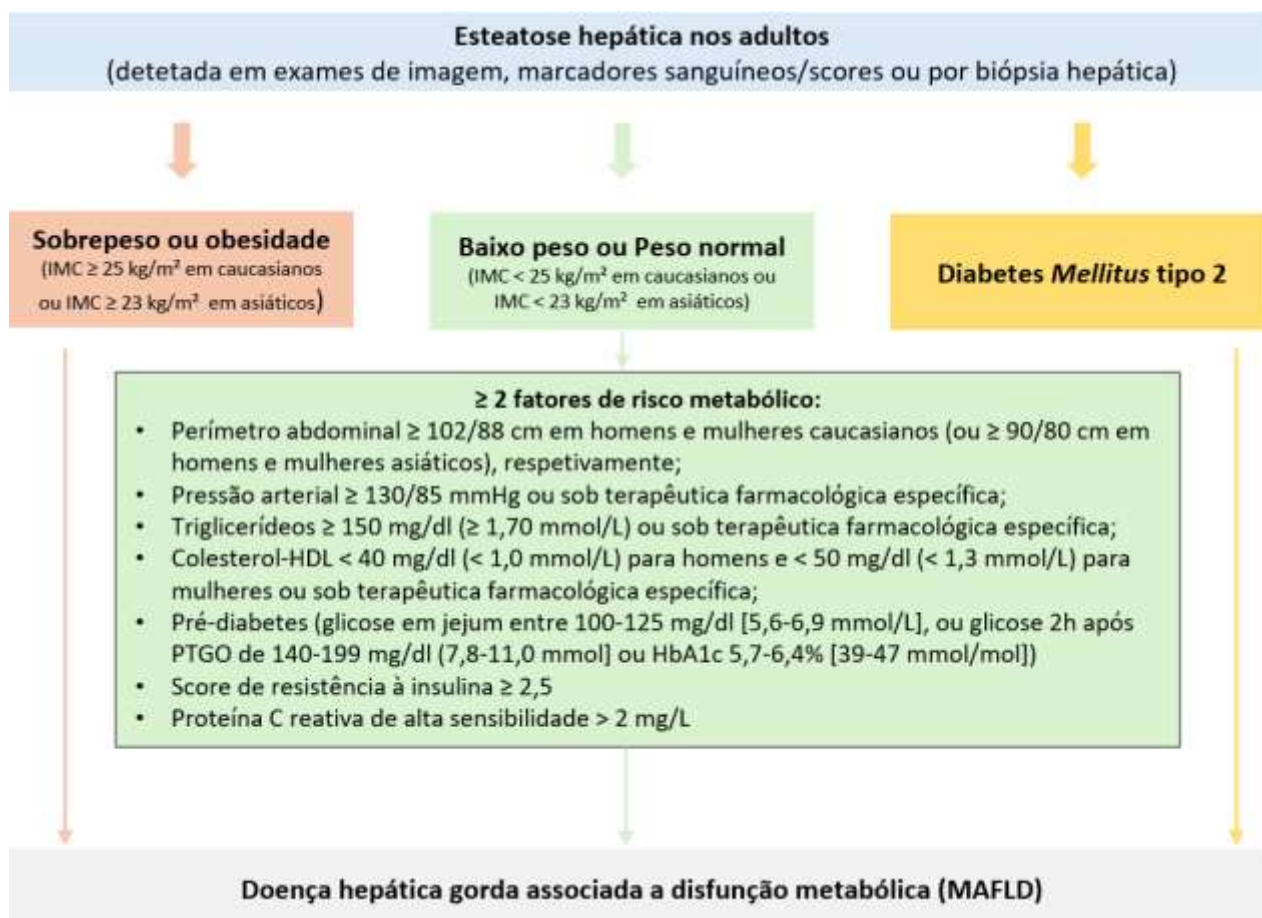


Figura 3 – Fluxograma para o diagnóstico de MAFLD (2020).

Imagem adaptada de:

13. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol, 2020, v. 73, n. 1, 202-209.

Doença hepática gorda de etiologia dupla (MAFLD coexistente com outras doenças hepáticas)

Doente que **cumpra os critérios de diagnóstico de MAFLD** (figura 3)



Coexistência de outra causa de doença hepática

Por exemplo:

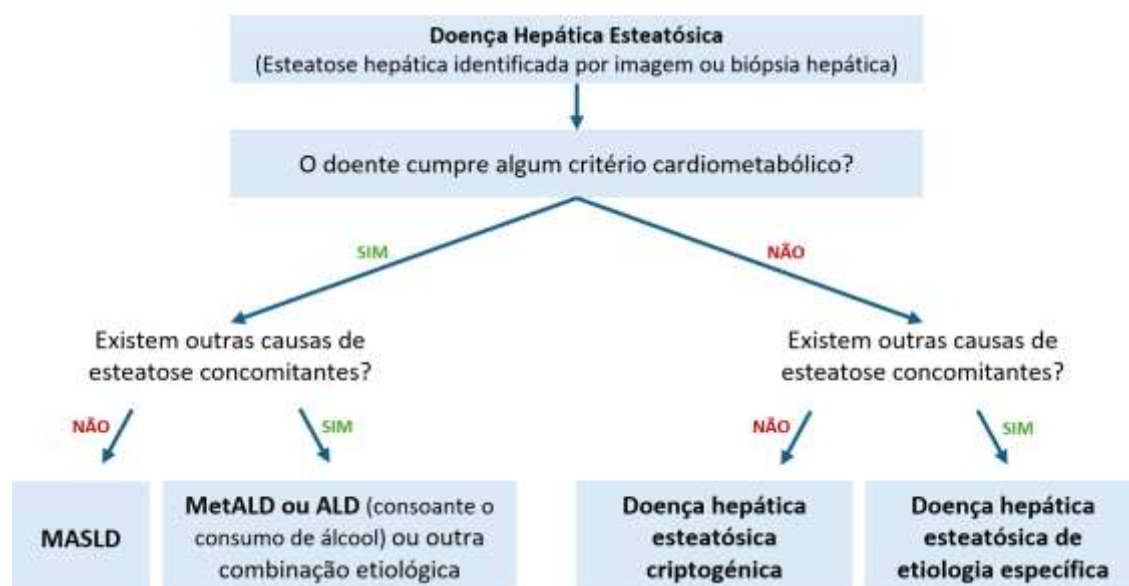
- Perturbação de uso de álcool (definido como consumo de > 3 bebidas/dia em homens e > 2 bebidas/dia em mulheres, ou consumo excessivo de álcool (definido como > 5 bebidas em homens e > 4 bebidas em mulheres, consumido durante um período de 2 horas)
- Infecção vírica (HIV, HBV e HCV)
- Hepatite autoimune
- Doenças hepáticas hereditárias
- Lesão hepática induzida por fármacos
- Ou outra doença hepática conhecida

Figura 4 – Critérios de diagnóstico de SLD de etiologia dupla (2020).

Abreviaturas: HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana | HBV – Vírus da Hepatite B | HCV – Vírus da Hepatite C

Imagem adaptada de:

13. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol, 2020, v. 73, n. 1, 202-209.



Critérios cardiometabólicos	
Adultos	Pediatria
• IMC ≥ 25 kg/m² ou perímetro abdominal > 94 cm (homem)/ > 80 cm (mulher) OU equivalente ajustado por etnia • Glicose sérica em jejum $\geq 5,6$ mmol/L (≥ 100 mg/dL) OU níveis de glicose 2h após PTGO $\geq 7,8$ mmol/L (≥ 140 mg/dL) OU HbA1c $\geq 5,7\%$ (≥ 39 mmol/L) OU DM2 • Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg OU sob terapêutica anti-hipertensiva • Triglicerídeos plasmáticos $\geq 1,70$ mmol/L (≥ 150 mg/dL) OU terapêutica específica • Colesterol-HDL $\leq 1,0$ mmol/L (≤ 40 mg/dL) no homem e $\leq 1,3$ mmol/L (≤ 50 mg/dL) na mulher OU terapêutica específica	• IMC $\geq$ percentil 85 para idade/sexo (escore $z \geq +1$) OU perímetro abdominal $>$ percentil 95 OU equivalente ajustado por etnia • Glicose sérica em jejum $\geq 5,6$ mmol/L (≥ 100 mg/dL) OU glicose sérica ocasional $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) OU níveis de glicose 2h após PTGO $\geq 7,8$ mmol/L (≥ 140 mg/dL) OU HbA1c $\geq 5,7\%$ (≥ 39 mmol/L) OU DM2 • Se idade < 13 anos, pressão arterial $\geq$ percentil 95 ou $\geq 130/80$ mmHg (o que for menor). Se idade ≥ 13 anos, pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg OU sob terapêutica anti-hipertensiva • Triglicerídeos plasmáticos $\geq 1,15$ mmol/L (≥ 100 mg/dL), se idade < 10 anos ou $\geq 1,70$ mmol/L (≥ 150 mg/dL), se idade ≥ 10 anos, OU terapêutica específica • Colesterol HDL plasmático $\leq 1,0$ mmol/L (≤ 40 mg/dL) OU terapêutica específica

Figura 5 – Novos critérios de classificação da SLD (2023).

Imagem adaptada de:

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol, 2023, v. 79, 1542-1556.

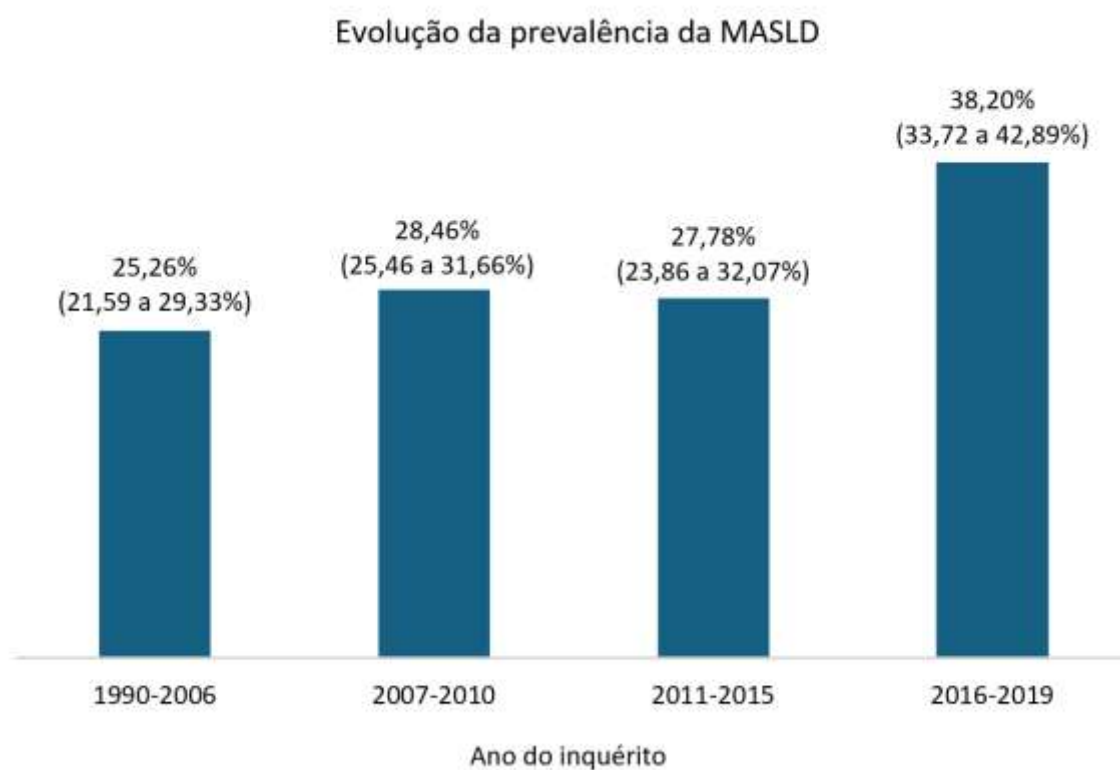


Figura 6 – Evolução da prevalência da MASLD (1990-2019).

Imagem adaptada de:

7. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*, 2023, v. 77, n.4, 1335-1347.

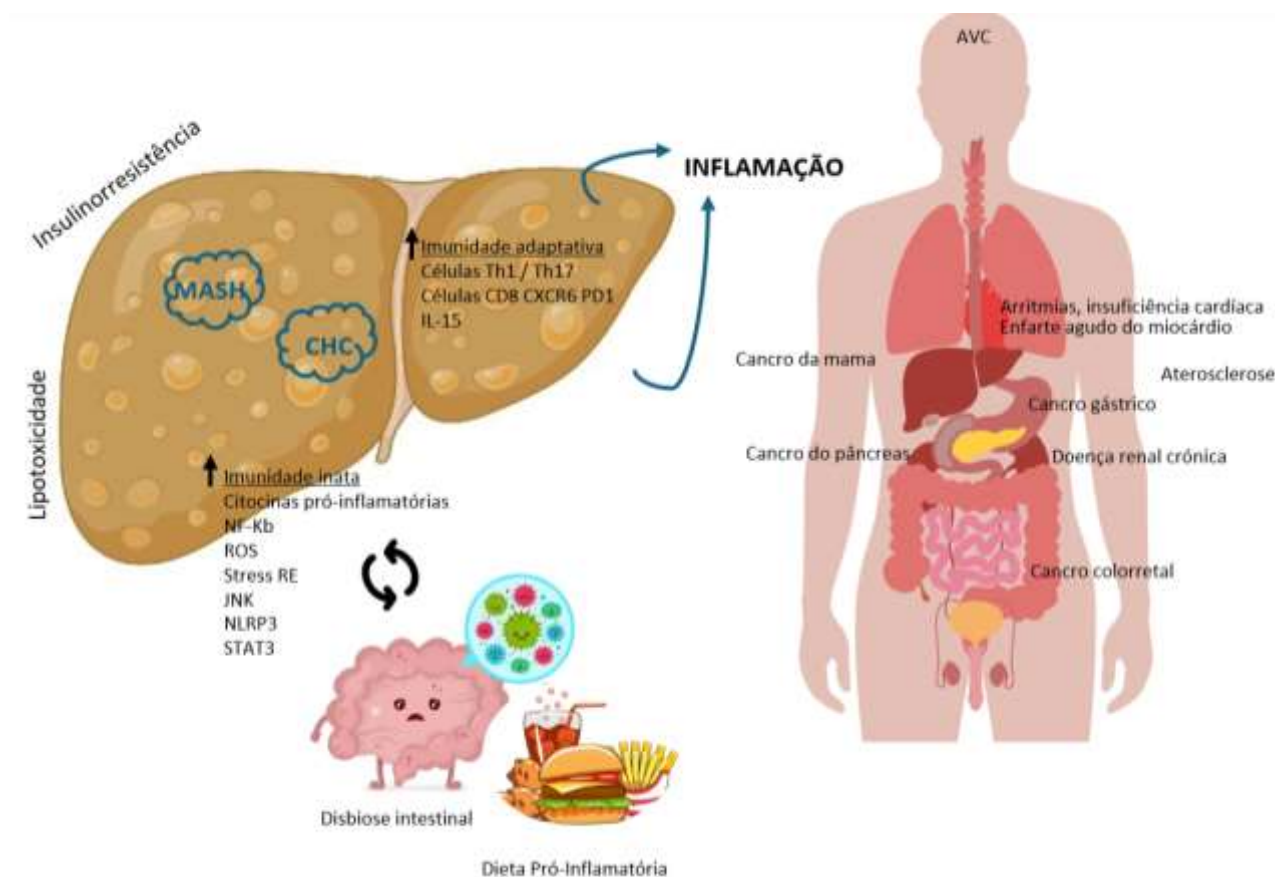


Figura 7 – Aspectos fisiopatológicos que contribuem para as complicações cardiovasculares e malignas em doentes com MASLD.

Imagem adaptada de:

12. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. Gut, 2024, v. 73, 691-702.

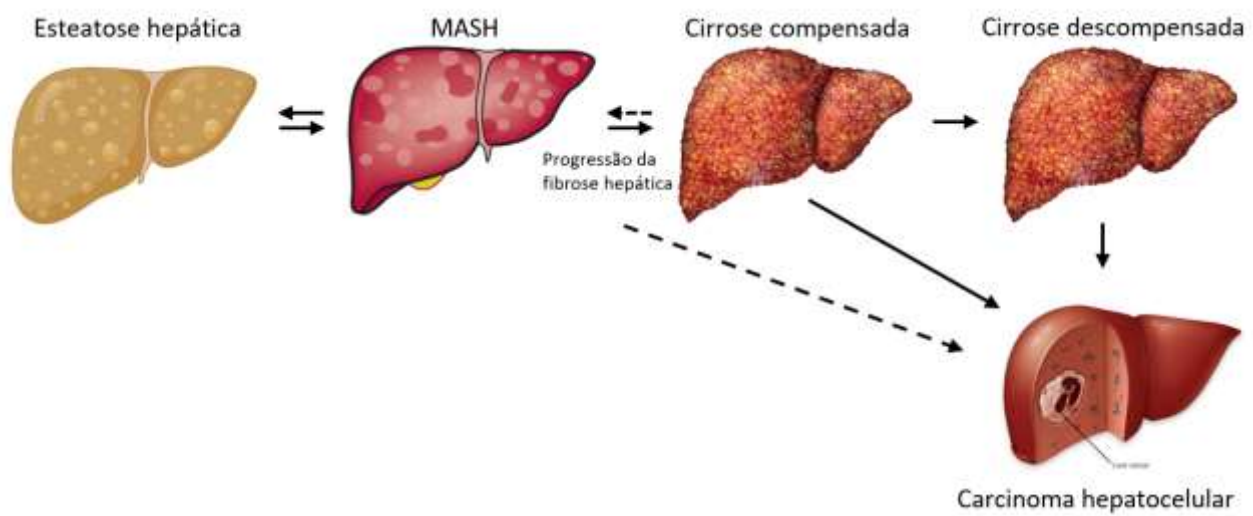


Figura 8 – Espetro de evolução histológica da MASLD.

Imagem adaptada de:

3. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. Lancet, 2021, v. 397, n. 10290, 2212-2224.

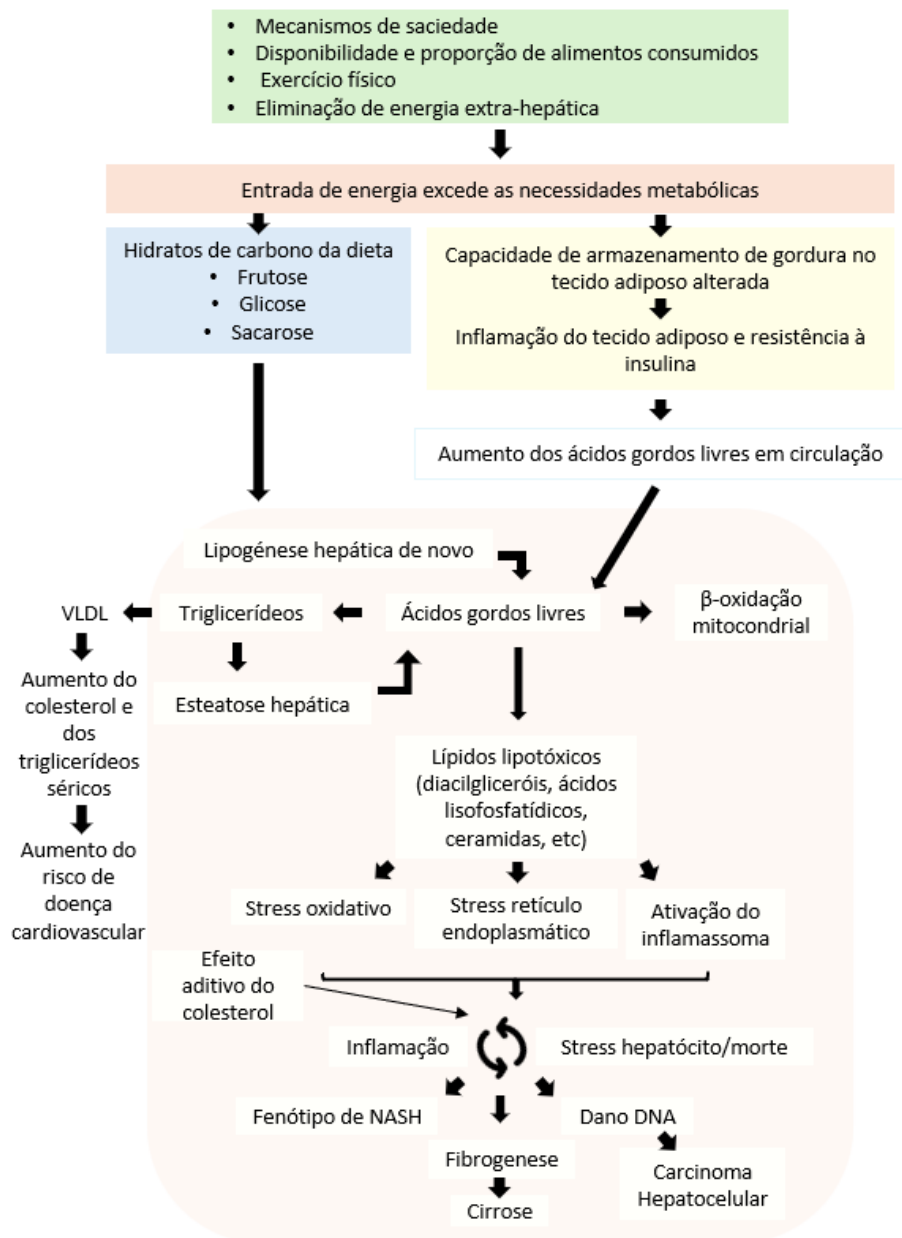


Figura 9 – Mecanismos fisiopatológicos promotores de lesão hepática na MASLD.

Imagem adaptada de:

- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2023, v. 77, n. 5, 1797-1835.

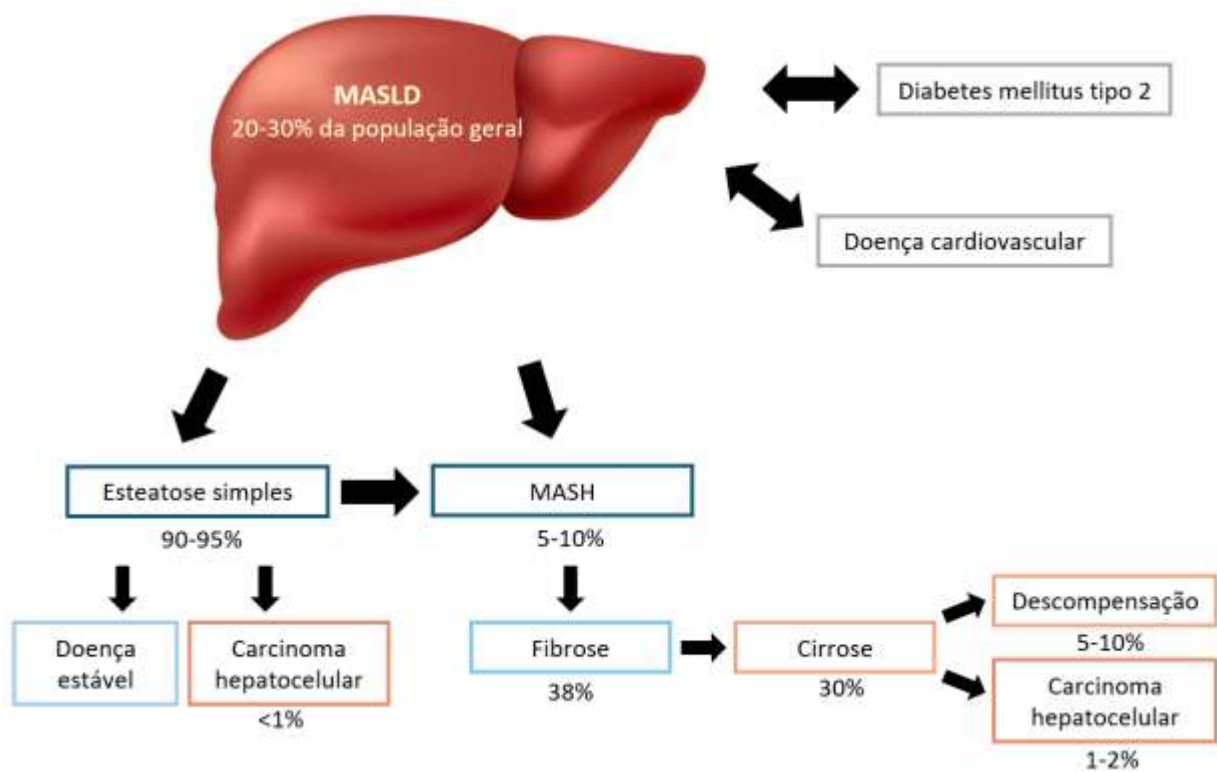


Figura 10 – História natural da MASLD.

Imagem adaptada de:

21. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism, 2016, v. 65, n. 8, 1038-1048.

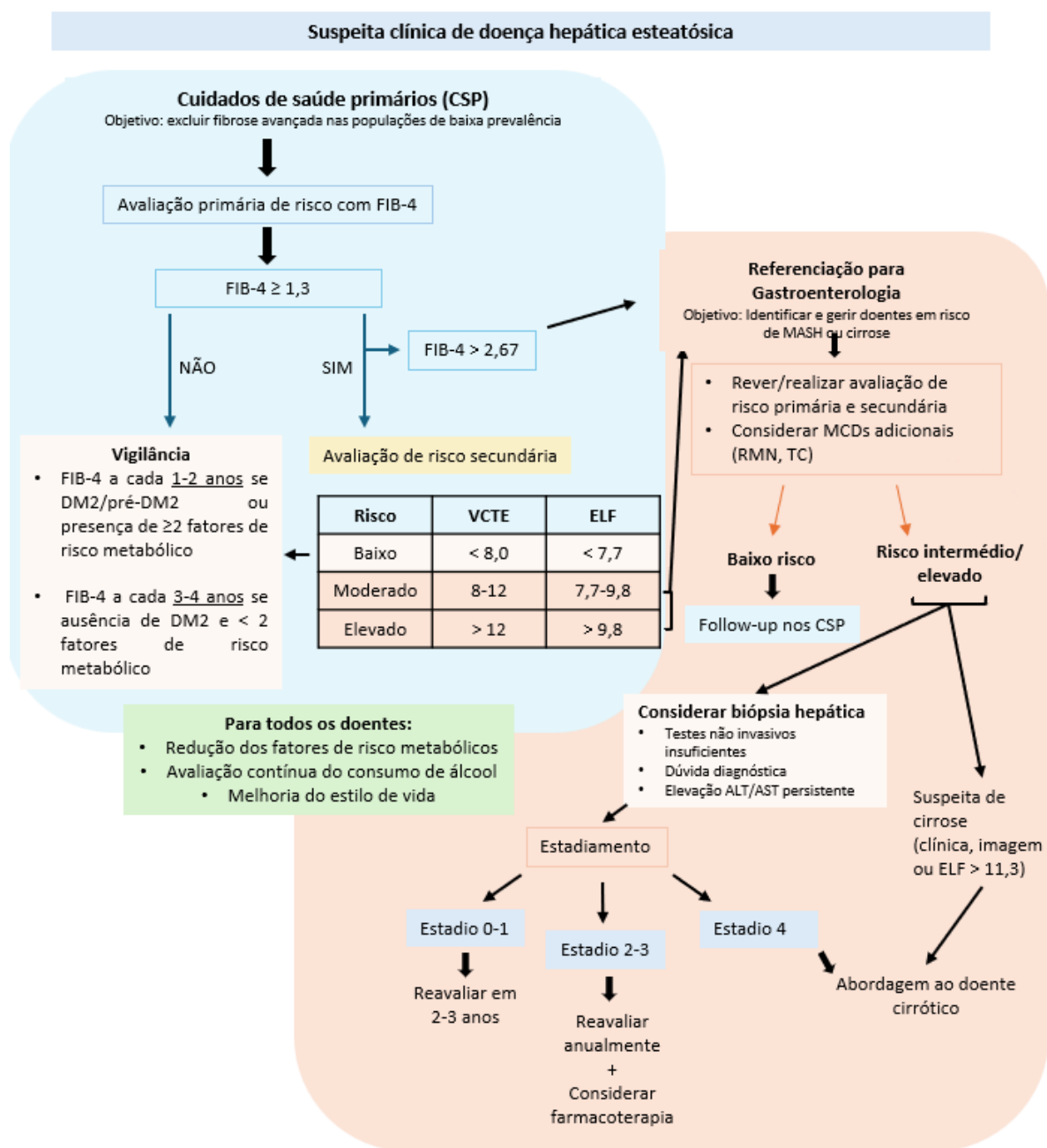


Figura 11 – Algoritmo da avaliação de risco de progressão da MASLD e posterior orientação do doente.

Abreviaturas: MCDs – Meios Complementares de diagnóstico | RMN – Ressonância magnética nuclear | TC – Tomografia computadorizada | VCTE - Elastografia Transitória Controlada por Vibração | ELF - Enhanced Liver Fibrosis

Imagem adaptada de:

- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 2023, v. 77, n. 5, 1797-1835.

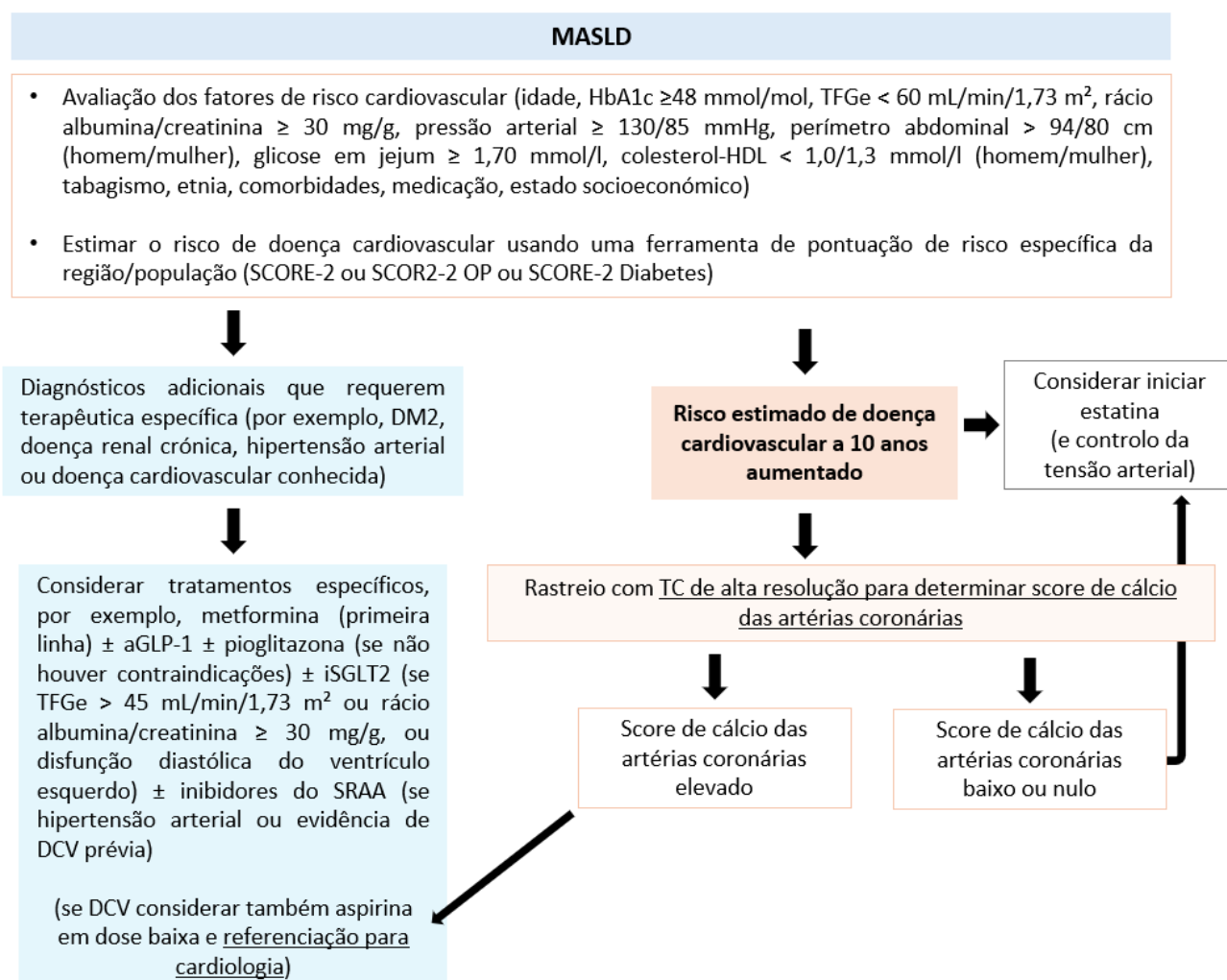


Figura 12 – Avaliação do risco cardiovascular em doentes com MASLD.

Imagem adaptada de:

12. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. Gut, 2024, v. 73, 691-702.

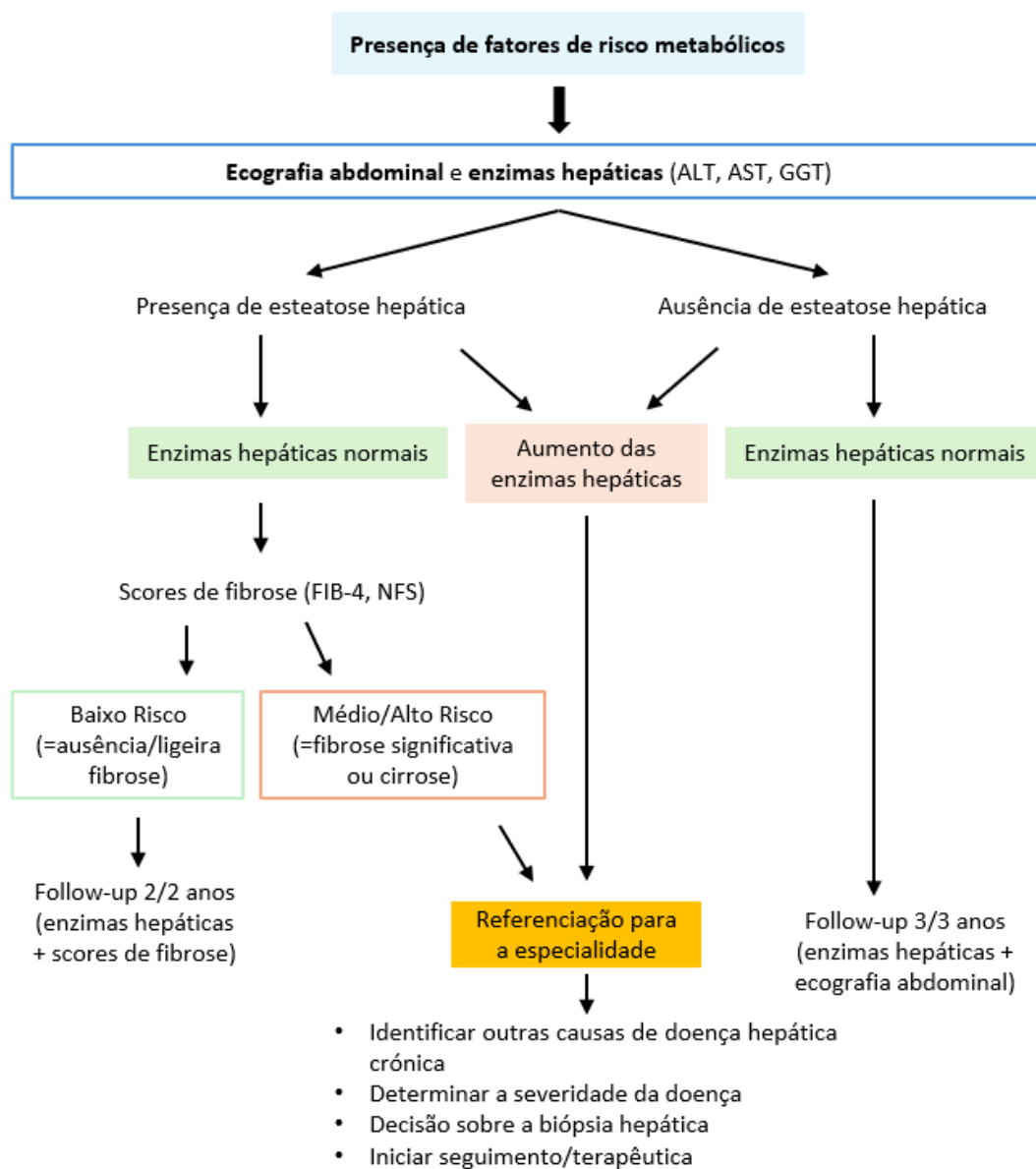


Figura 13 – Fluxograma de rastreio em indivíduos com fatores de risco metabólicos.

Imagem adaptada de:

17. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol, 2016, v. 64, n. 6, 1388-1402.



Figura 14 – Multidisciplinariedade na gestão de doentes com MASLD.

Imagem adaptada de:

4. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2023, v. 77, n. 5, 1797-1835.

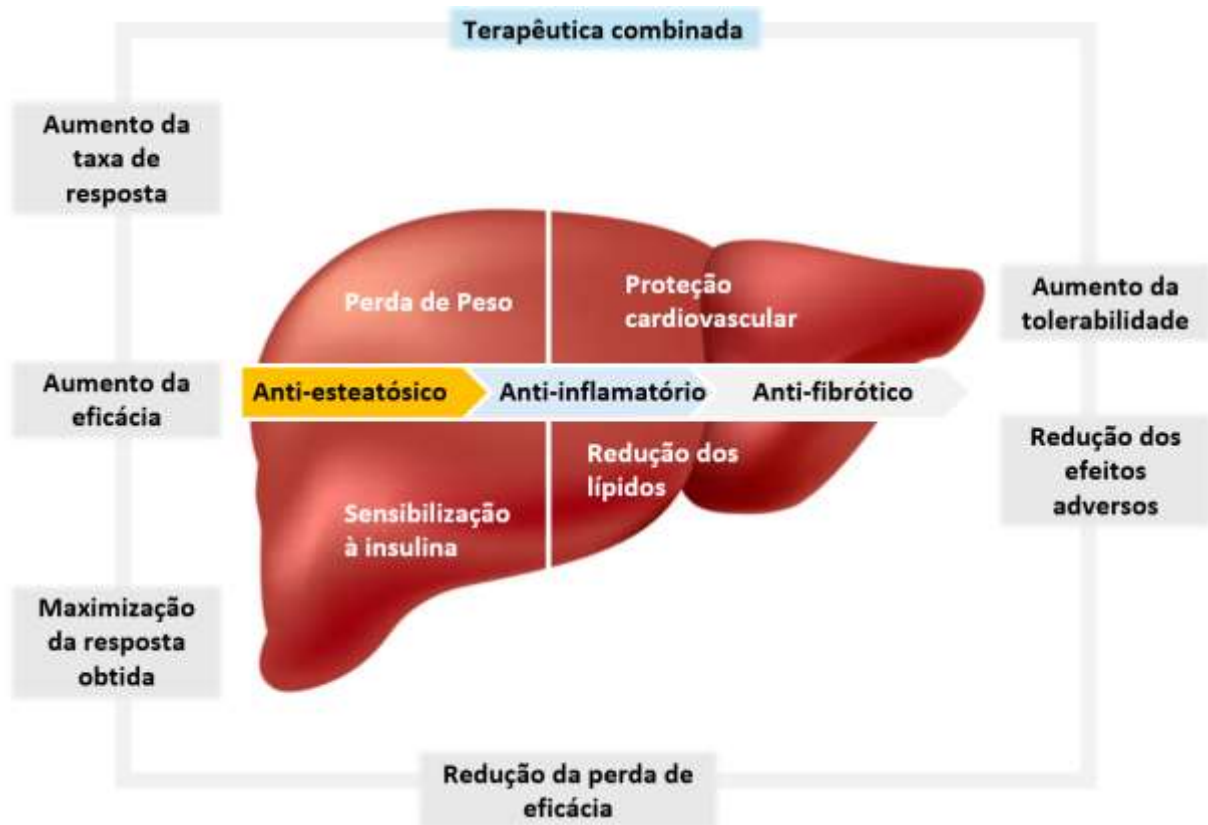


Figura 15 – Terapêutica combinada na MASH.

Imagem adaptada de:

19. Dufour JF, Caussy C, Loomba R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges. Gut, 2020, v. 69, n. 10, 1877-1884.