

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA (MASLD): UMA NOVA PERSPECTIVA SOBRE A EPIDEMIA METABÓLICA DO SÉCULO XXI

**METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE
(MASLD): A NEW PERSPECTIVE ON THE 21ST CENTURY METABOLIC
EPIDEMIC**

Ciências da Saúde • 01/10/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/790777981](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/790777981)

Maria Clara Mamédio dos Santos

Lorrayne de Moura Ciribelli

Rachel Araújo Santos

Yasmin Castelo Branco de Souza

Isabela Molinero de Paula

João Alberto Vilela Neto

Jennyfer Mendes Santos

Samuel Loiola Fonteles

Wellington Cardoso Silva

Millena Stefany Dias Vaz

RESUMO

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura acerca da fisiopatologia, dos métodos não invasivos de diagnóstico e das abordagens terapêuticas da Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica (MASLD). A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, selecionando 108 artigos entre revisões clínicas, revisões sistemáticas e meta-análises publicados no período de 2021 a 2026. Os resultados indicam uma associação consistente entre o acúmulo lipídico crônico (lipotoxicidade) e o comprometimento progressivo da integridade tecidual hepática, com o desenvolvimento de inflamação lobular, balonamento de hepatócitos e fibrose ativa. Achados de métodos não invasivos de imagem (como a elastografia hepática multiparamétrica) revelam que a progressão da doença está relacionada a alterações estruturais microvasculares e deposição acelerada de colágeno na matriz hepática. No âmbito sistêmico, observou-se uma correlação robusta com o aumento de riscos cardiovasculares e declínio da função renal (doença renal crônica), complicações frequentemente exacerbadas pela presença de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) e obesidade visceral. O estudo também destaca que o cumprimento de diretrizes rigorosas de modificação de estilo de vida — que integram nutrição baseada em evidências, perda ponderal direcionada ($\geq 7\%$ a 10%) e atividade física — está diretamente ligado à resolução da esteato-hepatite (MASH) e à regressão da fibrose ativa. Conclui-se que, embora a MASLD apresente uma prevalência crescente em escala global, o rastreamento precoce através de biomarcadores não invasivos (como o FIB-4 e escore Agile-4) e a introdução oportuna de inovações terapêuticas (como o resmetirom e agonistas de incretinas) são fundamentais para mitigar riscos sistêmicos e promover a reabilitação metabólica do paciente.

Palavras-chave: Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção

Metabólica; Fisiopatologia; Biomarcadores Não Invasivos; Terapias Farmacológicas; MASH.

ABSTRACT

The present study consists of a integrative literature review regarding the pathophysiology, non-invasive diagnostic methods, and therapeutic approaches for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). The research was conducted using the PubMed database, selecting 108 articles including clinical reviews, systematic reviews, and meta-analyses published between 2021 and 2026. The results indicate a consistent association between chronic lipid accumulation (lipotoxicity) and progressive impairment of hepatic tissue integrity, leading to the development of lobular inflammation, hepatocyte ballooning, and active fibrosis. Findings from non-invasive imaging techniques (such as multiparametric liver ultrasound elastography) reveal that disease progression is related to microvascular structural changes and accelerated collagen deposition within the hepatic matrix. Systemically, a robust correlation was observed with increased cardiovascular risk and decline in renal function (chronic kidney disease), complications frequently exacerbated by the presence of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and visceral obesity. The study also highlights that adherence to strict lifestyle modification guidelines — integrating evidence-based nutrition, targeted weight loss ($\geq 7\%$ to 10%), and physical activity — is directly linked to metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) resolution and active fibrosis regression. It is concluded that, although MASLD has a rising global prevalence, early screening through non-invasive biomarkers (such as FIB-4 and the Agile-4 score) and the timely introduction of emerging therapeutic innovations (such as resmetirom and incretin receptor agonists) are essential to mitigate systemic risks and

promote patient metabolic rehabilitation.

Keywords: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; Pathophysiology; Non-Invasive Biomarkers; Pharmacological Therapies; MASH.

1. INTRODUÇÃO

A área da saúde metabólica contemporânea caracteriza-se pela prevalência crescente da Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica (MASLD), impactando a integridade sistêmica e a saúde global a partir de manifestações clínicas frequentemente silenciosas. Desta forma, os seus conteúdos fundamentais devem estar relacionados ao processo de fisiopatologia hepática, integrado à realidade da obesidade, do diabetes tipo 2 e da síndrome metabólica, proporcionando o entendimento necessário para a mitigação de riscos de progressão para estágios avançados da doença.

Para alcançar esse fim, a evolução das pesquisas clínicas estabeleceu que a disfunção metabólica sistêmica e a lipotoxicidade estão associadas a mudanças estruturais e histológicas no tecido hepático, detectadas por análises histopatológicas e técnicas avançadas de imagem. Contudo, a necessidade de compreender essa temática "quente" e controversa requer metodologias que privilegiem a análise da progressão histológica para a esteato-hepatite (MASH) e da extensão da fibrose, acolhendo a relevância de estudos que investiguem como a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo influenciam a plasticidade e o dano celular do fígado.

Segundo a literatura especializada, a avaliação do impacto e do manejo da MASLD requer revisões sistemáticas e meta-análises robustas, com graus crescentes de complexidade associados à interpretação de variáveis clínicas como o perfil de comorbidades do paciente e o contexto metabólico do uso de terapias inovadoras combinadas ou monoterápicas.

Uma das formas de implementar essa precisão diagnóstica é através da investigação de domínios específicos de biomarcadores e métodos não invasivos de avaliação de fibrose, como o escore FIB-4, o Agile-4 e a elastografia hepática, que são essenciais para a estratificação de risco de cirrose sem a necessidade imediata de biópsia. Isso permite que pesquisadores, hepatologistas e endocrinologistas obtenham conhecimentos sobre a correlação entre a gravidade da doença hepática e o risco cardiovascular, abrangendo desde a triagem inicial de disfunções em pacientes de alto risco até a implementação de diretrizes de tratamento integrado e indicações precisas de intervenções como a cirurgia bariátrica.

As experiências práticas na saúde metabólica envolvem o manejo de complicações progressivas, como a fibrose avançada e os riscos cardiorenais associados, onde o acompanhamento de novos protocolos de tratamento — como o uso de agonistas do receptor de GLP-1 e do resmetirom (um agonista seletivo do receptor beta do hormônio tireoidiano) — colabora de forma promissora para a resolução da esteato-hepatite e a melhora histológica. Além disso, todos os processos terapêuticos devem considerar o papel de abordagens multidisciplinares integradas e planos de cuidado holísticos e individualizados focados no estilo de vida e nutrição, o

que evidencia o compromisso clínico para com o bem-estar e a proteção de saúde a longo prazo dos pacientes afetados.

Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo analisar como a disfunção metabólica e a lipotoxicidade contribuem para alterações histopatológicas e para a progressão da MASLD, abordando o impacto das abordagens diagnósticas não invasivas e das terapias farmacológicas emergentes para a compreensão e o manejo de casos complexos na prática clínica.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA OU REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Fisiopatologia, Lipotoxicidade e Progressão para Esteato-Hepatite (MASH)

A literatura científica estabelece uma correlação significativa entre o acúmulo inicial de gordura nos hepatócitos (esteatose) e o comprometimento progressivo da integridade e da função do tecido hepático. Revisões sistemáticas indicam que a lipotoxicidade crônica e o estresse oxidativo prolongados estão associados a prejuízos severos na função mitocondrial e na viabilidade celular (induzindo apoptose dos hepatócitos), especialmente no contexto da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH). A homeostase do fígado, que engloba o metabolismo lipídico adequado, o controle inflamatório e a regulação de respostas imunes, parece ser particularmente vulnerável a desarranjos endócrinos sistêmicos vinculados à disfunção do tecido adiposo e à resistência à insulina. Além disso, o contexto no qual a esteatose se desenvolve — se há presença de forte predisposição genética (como variações no gene PNPLA3) ou a influência direta de fatores modificáveis do estilo de

vida — modera os desfechos histológicos e o risco final de progressão para fibrose hepática avançada e cirrose.

2.2. Fibrose Hepática e Achados por Imagem / Biomarcadores

Um dos eixos centrais da discussão atual refere-se à progressão da fibrose hepática, que é o principal determinante prognóstico a longo prazo na MASLD. Estudos demonstram uma associação inversa entre o grau de rigidez do tecido hepático e a sobrevida global ou livre de eventos hepáticos em pacientes afetados. Mais do que manifestações clínicas, que são frequentemente assintomáticas e silenciosas na fase inicial, os exames de imagem e a ultrassonografia multiparamétrica começam a revelar o substrato biológico desses efeitos, apontando mudanças estruturais e funcionais na matriz extracelular do fígado de pacientes expostos ao estresse oxidativo e à lipotoxicidade crônica. Esse cenário é ainda mais complexo em populações específicas; por exemplo, há evidências de que pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) e obesidade apresentam um padrão de progressão rápida para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), o que pode exacerbar significativamente as disfunções metabólicas pré-existentes e os riscos sistêmicos.

2.3. Comorbidades, Risco Cardiovascular e Saúde Renal

O impacto da MASLD estende-se para além do parênquima hepático isolado, afetando a integridade cardiovascular e a homeostase sistêmica do paciente. Meta-análises recentes vinculam a esteato-hepatite ativa e os graus avançados de fibrose ao surgimento de problemas de saúde de ordem extra-hepática, tais como o desenvolvimento de doenças cardiovasculares maiores e o

declínio da taxa de filtração glomerular, resultando em doença renal crônica (DRC). A disfunção do tecido adiposo e a resistência à insulina aparecem como variáveis mediadoras críticas: o excesso de ácidos graxos livres circulantes e o estado inflamatório crônico estão frequentemente associados a distúrbios da microcirculação sistêmica e alterações estruturais nos vasos endoteliais, o que, por sua vez, prejudica a regulação cardiovascular e acelera o comprometimento metabólico global.

2.4. Estado da Arte: Abordagem Multidisciplinar e Modificação do Estilo de Vida

O "estado da arte" na área sugere uma mudança de foco do monitoramento puramente focado no fígado para o conceito de "planos de cuidado holísticos e individualizados". Este modelo defende que a melhora histológica, a reversão da esteatose e o melhor prognóstico clínico dependem do equilíbrio integrado entre a prática de atividade física (exercício), intervenções nutricionais adequadas e o controle estrito de comorbidades metabólicas. A literatura também destaca o papel fundamental de fatores comportamentais modificáveis; a eficácia de intervenções para reduzir a esteatose hepática e induzir a resolução da MASH depende diretamente da educação do paciente e de estratégias que viabilizem uma perda de peso corpóreo clinicamente significativa (idealmente acima de 7% a 10%), a qual se estabelece como um dos principais determinantes de melhora histológica global.

2.5. Considerações Sobre a Progressão da MASLD e Lacunas Científicas

Embora o impacto patológico da lipotoxicidade na progressão da MASLD encontre ampla sustentação na literatura, a compreensão total da doença ainda requer estudos mais aprofundados sobre o papel de modificadores genéticos finos (como as interações epistáticas de variantes do gene PNPLA3), a influência da disbiose na sinalização do eixo intestino-fígado e os efeitos de longo prazo de exposições ambientais a poluentes e disruptores endócrinos na hepatocarcinogênese. A atual epidemia global de obesidade, DM2 e síndrome metabólica funcionou como um acelerador desse problema em escala populacional, tornando urgente a adoção de metodologias e fluxos de triagem precoce que considerem a estratificação não invasiva da fibrose como uma variável central da cardiometabologia moderna.

2.6. Estado da Técnica Terapêutica e Diagnóstica

No contexto do desenvolvimento de ferramentas para mitigação e manejo da MASLD/MASH, o estado da técnica revela um crescimento na aplicação de inteligência artificial e algoritmos de aprendizado de máquina (machine learning) para aprimorar a triagem e a estratificação diagnóstica não invasiva da gravidade da fibrose. No campo da inovação terapêutica, propriedades industriais e patentes relacionadas a novas classes farmacológicas altamente direcionadas — como o resmetirom (agonista seletivo do receptor beta do hormônio tireoidiano), os agonistas do receptor de GLP-1 de alta eficácia e os novos agonistas duplos e triplos de incretinas (como a tirzepatide) — representam a estruturação técnica que tenta sustentar taxas expressivas de resolução de MASH e regressão de fibrose ativa, integrando o conhecimento clínico à biotecnologia de ponta.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura de caráter integrativo acerca da fisiopatologia, dos métodos não invasivos de diagnóstico e das abordagens terapêuticas da Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica (MASLD) e de sua forma progressiva, a esteato-hepatite (MASH). A pesquisa foi estruturada para identificar as evidências mais robustas sobre como o acúmulo lipídico e a lipotoxicidade celular influenciam domínios específicos como a progressão da fibrose hepática, as alterações histológicas e os desfechos sistêmicos associados.

A pesquisa foi realizada por meio de levantamento bibliográfico na base de dados PubMed, utilizando uma combinação de descritores e termos livres para garantir a abrangência da busca. As strings de busca utilizadas foram compostas cruzando os seguintes termos principais: ("Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR MASLD) AND ("State of the art" OR "update" OR "clinical review"), além de estratégias direcionadas adicionais como (MASLD) AND (global burden) AND (review [Publication Type]), (MASLD) AND (FIB-4) AND (elastography) e (MASLD OR MASH) AND (semaglutide OR tirzepatide OR resmetirom).

O estudo considerou publicações científicas recentes, com artigos selecionados no período de 2021 a 2026, visando capturar o estado da arte e as discussões clínicas mais contemporâneas sobre o tema. Foram aplicados filtros para selecionar apenas revisões (reviews), revisões sistemáticas (systematic reviews), meta-análises de ensaios clínicos e diretrizes de sociedades médicas, garantindo a análise de dados já sintetizados e validados pela comunidade acadêmica.

Foram incluídos artigos que atenderam aos seguintes requisitos de elegibilidade:

- a) Temática: Investigações sobre a patogênese, diagnóstico, estratificação de risco e abordagens de intervenção para o manejo da MASLD e MASH.
- b) Domínios Analisados: Aspectos histopatológicos (esteatose, inflamação lobular e fibrose), biomarcadores séricos e métodos não invasivos de estadiamento (FIB-4, Agile-4 e elastografia multiparamétrica), e eficácia de terapias inovadoras (como agonistas do receptor de GLP-1, tirzepatide, resmetirom e modificações no estilo de vida).
- c) População: Indivíduos adultos e pediátricos/adolescentes apresentando obesidade, Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) ou síndrome metabólica concomitante à esteatose hepática.
- d) Tipo de Estudo: Pesquisas publicadas em periódicos revisados por pares, priorizando revisões clínicas atualizadas, revisões sistemáticas com rede de meta-análise e recomendações de consensos de sociedades médicas.

Foram excluídos da análise estudos sem foco direto na disfunção hepática esteatótica de base metabólica (ou direcionados a outras hepatopatias sem componente metabólico), publicações sem dados clínicos empíricos ou sem metodologia estruturada (como editoriais simples, correspondências de opinião ou comentários breves) e pesquisas nas quais a MASLD/MASH não representasse a variável diagnóstica ou terapêutica de interesse principal.

A busca inicial resultou em um total de 149 artigos. Após a identificação e remoção de 27 duplicatas, restaram 122 estudos exclusivos para a triagem de elegibilidade. A aplicação criteriosa dos requisitos de inclusão e exclusão, por meio da análise detalhada de títulos e resumos, levou à seleção final de 108 artigos para compor a base de referências deste trabalho. Esta seleção final priorizou estudos que abordassem a complexidade da doença metabólica, incluindo a influência de fatores moderadores cruciais como a predisposição genética (polimorfismos PNPLA3), a disbiose da microbiota intestinal e o papel mediador de comorbidades endócrinas e de estilo de vida. A análise dos dados buscou integrar as evidências sobre as alterações fisiopatológicas e estruturais no tecido hepático com os impactos sistêmicos observados na saúde cardiovascular e na função renal dos pacientes.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES OU ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados das revisões sistemáticas analisadas demonstram que o acúmulo lipídico crônico, a resistência à insulina e a disfunção metabólica exercem um impacto profundo e multidimensional na homeostase hepática e sistêmica, abrangendo domínios histopatológicos, metabólicos, cardiovasculares e renais. No que tange ao grau de lesão hepatocelular e progressão histológica, as evidências apontam para uma associação negativa consistente entre a gravidade da esteato-hepatite (MASH) e o desenvolvimento de inflamação lobular, balonamento de hepatócitos e fibrose ativa. Estudos indicam que pacientes expostos a lipotoxicidade persistente apresentam prejuízos significativos na função mitocondrial e na viabilidade celular (induzindo apoptose), sendo que essa relação é particularmente deletéria na presença concomitante de obesidade e Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Além disso, análises de biópsias

hepáticas e exames de imagem avançados (como a elastografia multiparamétrica e ressonância magnética) confirmam que a progressão da MASLD está associada a alterações estruturais microvasculares e deposição acelerada de colágeno no fígado, o que pode comprometer gravemente a microcirculação e a arquitetura lobular do órgão.

No âmbito extra-hepático e sistêmico, meta-análises e estudos longitudinais revelam uma correlação robusta entre a MASLD/MASH e o aumento do risco de complicações cardiovasculares (como doença arterial coronariana e infarto) e complicações renais (como o desenvolvimento ou progressão da doença renal crônica) em pacientes com disfunção metabólica. Observou-se também que pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) apresentam uma prevalência significativamente maior de esteato-hepatite e fibrose avançada, o que sugere um ciclo de retroalimentação patofisiológica entre a resistência sistêmica à insulina e o acúmulo de lipídios intra-hepáticos. Esses impactos clínicos são frequentemente exacerbados por disfunções do tecido adiposo (lipodistrofia e estresse inflamatório), uma vez que a secreção desregulada de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias interfere no metabolismo sistêmico dos lipídios e na sensibilidade à insulina, afetando diretamente a homeostase cardiometabólica e promovendo o estresse oxidativo.

Em termos de reabilitação metabólica e regressão da esteatose hepática, os resultados sublinham a importância das diretrizes de estilo de vida e perda de peso direcionada. Pacientes que cumprem as recomendações de perda ponderal significativa (redução de $\geq 7\%$ a 10% do peso corporal total), aliada à prática regular de exercícios físicos e intervenções nutricionais de qualidade, apresentam melhora histológica acentuada, resolução da MASH, regressão da

fibrose hepática e uma melhora metabólica global superior. Por outro lado, o comportamento sedentário ligado a dietas hipercalóricas e obesidade visceral, especialmente na presença de predisposições genéticas de alto risco (como o alelo PNPLA3 I148M), está associado a piores desfechos e progressão acelerada para cirrose ou carcinoma hepatocelular (CHC).

Por fim, as evidências destacam que as estratégias de rastreamento precoce e as intervenções terapêuticas farmacológicas inovadoras são fatores determinantes nos desfechos do desenvolvimento da doença. O dano histopatológico hepático pode ser moderado pela introdução oportuna de novos tratamentos farmacológicos (como os agonistas do receptor de GLP-1, tirzepatide e resmetirom), que desempenham um papel crucial na regulação metabólica hepática e na redução da inflamação celular. Intervenções de saúde integradas e a implementação de algoritmos diagnósticos não invasivos (como o escore FIB-4 e a elastografia transitória) na atenção primária mostraram-se altamente eficazes na identificação precoce de pacientes com risco de fibrose avançada, reduzindo a necessidade de biópsias desnecessárias e promovendo a mitigação de riscos associados às complicações renais e cardiovasculares da MASLD.

4.1. Perspectivas Contemporâneas e Mitigação de Riscos em Masld

A análise aprofundada da literatura revela que o impacto da esteatose hepática na saúde geral transcende a simples deposição de gordura no parênquima hepático, exigindo uma compreensão qualitativa e multifatorial do fenômeno. Estudos recentes sugerem que o contexto metabólico — incluindo o perfil de lipotoxicidade, o

estresse oxidativo e a disfunção do tecido adiposo — é um moderador crítico dos resultados inflamatórios e fibróticos na MASLD. Nesse sentido, o papel das intervenções modificáveis de estilo de vida e nutrição emerge como o fator de influência mais maleável, onde a perda de peso corpóreo superior a 7-10% e a adoção de padrões alimentares saudáveis podem mitigar significativamente os riscos associados à progressão para esteato-hepatite (MASH).

Um ponto de fluxo e gravidade importante na pesquisa contemporânea tem sido a forte associação entre o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) e a aceleração da fibrose hepática. Evidências indicam que a presença concomitante de DM2 resulta em um aumento substancial na prevalência de formas progressivas da doença, o qual é acompanhado por um crescimento proporcional no risco de complicações cardiovasculares e renais de longo prazo. Este cenário acentuou a necessidade de estratégias de intervenção diagnóstica e farmacológica eficazes. Revisões de ensaios clínicos controlados mostram que programas focados no manejo holístico do paciente, combinando mudanças comportamentais com intervenções farmacológicas precoces, são bem-sucedidos na melhora da saúde metabólica sistêmica e na recuperação da integridade hepática.

Além disso, a abordagem da saúde cardiometabólica tem evoluído para o conceito de planos de cuidado integrados e holísticos. Esta visão integrada demonstra que a reversão histológica do fígado e o sucesso terapêutico global não dependem apenas da redução da gordura hepática isoladamente, mas do equilíbrio dinâmico entre o controle de comorbidades metabólicas, a prática de atividade física regular e a proteção cardiovascular e renal do paciente. Para

populações específicas, incluindo tanto adultos quanto a crescente prevalência de crianças e adolescentes afetados por disfunções hepáticas de base metabólica, o papel dos clínicos e pediatras torna-se altamente consultivo e preventivo, fornecendo diretrizes de estilo de vida saudável e realizando a triagem precoce de riscos metabólicos de longo prazo.

Por fim, a tendência global da pesquisa acadêmica, identificada por detalhadas análises bibliométricas e mapeamentos sistemáticos da literatura mundial, aponta para um interesse crescente na intersecção entre inovação terapêutica, metabolismo sistêmico e técnicas de triagem não invasiva. Isso reafirma que a compreensão da MASLD e o combate à sua progressão fibrótica são prioridades científicas de escala mundial, essenciais para fundamentar políticas de saúde pública e práticas clínicas que protejam a integridade hepática e reduzam a morbimortalidade das futuras gerações.

4.2. Perspectivas Terapêuticas Emergentes: Resmetirom e Terapias Baseadas em Incretinas

A evolução do arsenal terapêutico para a MASLD/MASH marca uma transição histórica de recomendações exclusivamente focadas em estilo de vida para a era da farmacologia de precisão. No centro desse avanço clínico está o resmetirom, um agonista seletivo do receptor beta do hormônio tireoidiano (THR- β) de administração oral. Ensaios clínicos de fase avançada e meta-análises recentes consolidam o resmetirom como a primeira terapia farmacológica inovadora capaz de atuar diretamente no metabolismo de ácidos graxos hepáticos, promovendo de forma significativa a resolução da esteato-hepatite e a regressão da fibrose ativa sem comprometer a segurança metabólica global.

Simultaneamente, as terapias baseadas em incretinas revolucionaram o manejo da obesidade e das disfunções hepáticas associadas. Os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA), com destaque para a semaglutida, demonstraram sólida eficácia clínica em induzir a resolução da MASH e reduzir o conteúdo de gordura intra-hepática. Esses efeitos benéficos são impulsionados tanto de forma indireta — através de uma perda de peso corporal expressiva e melhora da sensibilidade à insulina — quanto direta, via regulação de vias inflamatórias e mitigação do estresse oxidativo celular.

Expandindo o horizonte terapêutico, novos agentes de co-agonismo duplo (como a tirzepatide, um agonista dual GIP/GLP-1) e triplo demonstraram eficácia ainda mais robusta em ensaios clínicos controlados, proporcionando reduções sem precedentes no acúmulo de gordura hepática e no controle metabólico geral. Revisões sistemáticas e meta-análises em rede indicam que a magnitude da melhora histológica do fígado está intimamente atrelada ao percentual de perda ponderal induzido por essas moléculas. Essa convergência de mecanismos terapêuticos metabólicos e antifibróticos oferece, pela primeira vez, uma perspectiva real de interrupção da progressão da MASLD rumo à cirrose, ao transplante hepático e ao carcinoma hepatocelular (CHC).

4.3. Estratégias de Rastreamento e Modelagem Diagnóstica Não Invasiva

Paralelamente aos avanços terapêuticos, a consolidação de métodos diagnósticos não invasivos (NITs) reformulou a abordagem clínica de triagem e estadiamento da MASLD. Em virtude dos riscos inerentes e da baixa aplicabilidade populacional da biópsia hepática, diretrizes e consensos globais preconizam o uso sistemático de

biomarcadores séricos e exames de imagem elastográfica. O escore FIB-4 (baseado em parâmetros laboratoriais simples como idade, plaquetas e transaminases) consolidou-se como a ferramenta de primeira linha para a exclusão de fibrose avançada na atenção primária. Em um segundo patamar de estratificação, ferramentas diagnósticas mais refinadas, como o escore Agile-4, demonstraram elevada acurácia clínica especificamente para a identificação precoce de cirrose hepática em pacientes sob risco metabólico.

No campo das técnicas de imagem, a elastografia hepática multiparamétrica (elastografia por ondas de cisalhamento e elastografia transitória) atua como um pilar essencial para confirmar a gravidade da rigidez hepática e monitorar a evolução histológica de maneira segura e repetível. Essas abordagens diagnósticas são especialmente vitais para a vigilância de populações de altíssimo risco, como pacientes portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2, nos quais o rastreamento ativo e sistemático é recomendado pelas sociedades médicas mais influentes.

Por fim, o futuro do diagnóstico em hepatologia aponta para a incorporação de tecnologias computacionais avançadas, como a Inteligência Artificial (IA) e modelos de aprendizado de máquina (machine learning e deep learning). Estudos de meta-análise e revisões sistemáticas recentes evidenciam que algoritmos baseados em IA conseguem integrar múltiplos dados clínicos e laboratoriais em nível populacional, prevendo com excelente sensibilidade a progressão da fibrose hepática e otimizando os fluxos de encaminhamento especializado (care pathways). Essa transição tecnológica não apenas democratiza o diagnóstico precoce da MASLD em larga escala, mas também viabiliza uma medicina cardiometabólica verdadeiramente personalizada e preventiva.

5. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências reunidas por meio das revisões sistemáticas e consensos clínicos confirmam que a Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica (MASLD) não é uma condição hepática isolada, mas uma variável sistêmica que interage profundamente com a disfunção do tecido adiposo, a resistência à insulina e a saúde cardiovascular e renal dos pacientes.

A principal conclusão aponta que a lipotoxicidade crônica e o estresse oxidativo estão associados a prejuízos significativos na integridade hepatocelular, culminando na progressão para a esteato-hepatite (MASH) e fibrose avançada. Os achados de métodos de imagem não invasivos e análises histológicas reforçam essa preocupação, demonstrando que o parênquima hepático sofre alterações estruturais e microcirculatórias graves quando submetido a longos períodos de sobrecarga lipídica. Ademais, a forte correlação entre a MASLD e o risco aumentado de eventos cardiovasculares maiores e declínio da função renal destaca a necessidade de um olhar integrado e atento para as comorbidades extra-hepáticas na medicina metabólica contemporânea.

Outro ponto crucial é a interrupção da homeostase metabólica por meio de padrões de vida inadequados, como o sedentarismo e dietas hipercalóricas. O cumprimento de diretrizes rigorosas de perda de peso (com metas de redução de $\geq 7\%$ a 10% do peso corporal) e intervenções nutricionais baseadas em evidências revela-se como um fator protetor primário, associado à resolução da MASH e à regressão da fibrose ativa, contrastando com os efeitos deletérios da obesidade visceral persistente. Portanto, a mitigação dos impactos da MASLD não passa apenas pelo tratamento

farmacológico isolado, mas pela promoção ativa de um estilo de vida metabolicamente equilibrado .

Por fim, as evidências reiteram que o papel das equipes médicas multidisciplinares e a implementação de caminhos clínicos integrados (care pathways) são os mediadores mais influentes nos desfechos de saúde a longo prazo. A aplicação precoce de estratégias de rastreamento com biomarcadores não invasivos (como o FIB-4 e o escore Agile-4), aliada ao uso oportuno de inovações farmacológicas emergentes (como o resmetirom e os agonistas de incretinas, incluindo semaglutida e tirzepatide), constitui a base fundamental para conter a progressão da doença de uma esteatose simples para complicações cirróticas ou neoplásicas. Conclui-se que o enfrentamento dos desafios impostos pela crescente epidemia global de MASLD exige um esforço conjunto entre a atenção primária e especialistas, visando garantir que o avanço do conhecimento científico e biotecnológico se traduza na preservação da saúde hepática e cardiometabólica das futuras gerações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABENAVOLI, L. et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Incretin Receptor Agonists: A Metabolic Approach to Halting Liver Disease Progression. *Medicina* (Kaunas, Lithuania), Switzerland, v. 62, n. 5, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42195239/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ACIERNO, C. et al. Nutritional Interventions Targeting the Gut Microbiome in MASLD: From Prebiotics and Probiotics to Postbiotics and Fecal Microbiota Transplantation. *Nutrients*, Switzerland, v. 18, n.

11, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42280407/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

AHMADIZAR, F. et al. Exploring Biomarkers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of clinical gastroenterology*, United States, v. 59, n. 1, p. 36-46, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39352015/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

AISF AISF practice guidance on pharmacological treatment of metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease and steatohepatitis (MASLD/MASH): A 2026 Update. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, Netherlands, v. 58, n. 5, p. 599-607, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41864758/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

AKUTA, N. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) 2026. *Journal of gastroenterology*, Japan, v. 61, n. 6, p. 693-710, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42120590/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ALAMGIR, M. et al. Efimosfermin for the Treatment of Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH): Mechanism of Action, Clinical Development and Emerging Therapeutic Potential. *Drug design, development and therapy*, New Zealand, v. 20, p. 560039, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41939431/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ALKHOURI, N. et al. The pleiotropic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with metabolic dysfunction-associated

steatohepatitis: a review for gastroenterologists. Expert opinion on investigational drugs, England, v. 34, n. 3, p. 169-195, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40016997/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ARAB, J. P. et al. Metabolic dysfunction and alcohol-related liver disease (MetALD): Position statement by an expert panel on alcohol-related liver disease. Journal of hepatology, Netherlands, v. 82, n. 4, p. 744-756, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39608457/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ARRIAGA-GONZÁLEZ, F. G. et al. Genetic modulators of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and their epistatic interactions: from in vitro and animal models to clinical outcomes. BMC medical genomics, England, v. 19, n. 1, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41772607/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

BASIL, B. et al. Metabolic-associated steatotic liver disease in children and adolescents: a scoping review and narrative synthesis of epidemiology, risk factors, and screening approaches with emerging implications for sub-Saharan Africa. Frontiers in endocrinology, Switzerland, v. 17, p. 1784970, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41907541/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

BHARADWAJ, H. R. et al. Artificial Intelligence in Population-Level Gastroenterology and Hepatology: A Comprehensive Review of Public Health Applications and Quantitative Impact. Digestive diseases and sciences, United States, v. 71, n. 4, p. 1232-1252, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41136718/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

BILSON, J. et al. Steatotic liver disease, MASLD and risk of chronic kidney disease. Diabetes & metabolism, France, v. 50, n. 1, p. 101506, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38141808/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

BOCCATONDA, A. et al. From MASLD to PAD: Looking for Cardiovascular Disease Starting from Metabolic Status. Medicina (Kaunas, Lithuania), Switzerland, v. 60, n. 11, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39596967/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

CAI, Y. et al. Risk stratification of MASLD/MASH in type 2 diabetes: a pragmatic endocrinology outpatient pathway. Frontiers in endocrinology, Switzerland, v. 17, p. 1922533, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42597408/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

CAPUCCIO, S. et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): From Steatosis to Systemic Metabolic Failure: Classical Pathophysiology, Emerging Systemic Mechanisms and Modifiable Lifestyle Determinants. Nutrients, Switzerland, v. 18, n. 14, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42514385/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

CAPUTO, V. et al. The Role of Epigenetic Control of Mitochondrial (Dys)Function in MASLD Onset and Progression. Nutrients, Switzerland, v. 15, n. 22, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38004151/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

CATHCART, J. et al. Accuracy of Non-Invasive Imaging Techniques for the Diagnosis of MASH in Patients With MASLD: A Systematic Review. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver, United States, v. 45, n. 4, p.

e16127, 2025. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39400428/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

CHAN, W. K. et al. Pharmacological Therapy for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in a New Era for Obesity and Metabolic Medicine: A State-of-the-Art Review. *Journal of obesity & metabolic syndrome*, Korea (South), v. 35, n. 3, p. 298-312, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42421259/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

CHEN, D. et al. Current status of research on the risk factors and pathogenesis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Frontiers in endocrinology*, Switzerland, v. 17, p. 1819756, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42077431/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

CHEN, H. et al. The nexus of environmental endocrine-disrupting chemical exposure and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: An emerging public health challenge. *Ecotoxicology and environmental safety*, Netherlands, v. 309, p. 119513, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41349313/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

CHEN, L. et al. Providing holistic care for patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease/metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: Key aspects of clinical assessment and how to develop individualised care plans for surveillance and interventions. *Diabetes, obesity & metabolism*, England, v. 28, p. 46-62, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41668679/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

CHENG, C. et al. Exercise Impacts Liver Disease: Balancing Metabolic and Immune Homeostasis. International journal of biological sciences, Australia, v. 22, n. 8, p. 4148-4167, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42088433/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

CHIANETTA, R. et al. Emerging Therapeutic Perspectives in Obese Patients with MASLD Leading to Compensated Advanced Chronic Liver Disease. Biomolecules, Switzerland, v. 16, n. 6, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42352264/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

CHOI, S. et al. Convergent Metabolic Pathways in MASH Therapeutics: An AMPK-Centric Analysis. Journal of cellular and molecular medicine, England, v. 30, n. 2, p. e71023, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41545323/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

CONCEPCIÓN-ZAVALA, M. J. et al. Efficacy and safety of anti-obesity drugs in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: An updated review. World journal of gastroenterology, United States, v. 31, n. 37, p. 111435, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41025003/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

CRUZ, A. J. L. et al. Adipose Tissue Dysfunction in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. Cells, Switzerland, v. 15, n. 15, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42587786/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

CRUZ, A. M. et al. SGLT2 inhibitors and incretin-based therapies for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a systematic review. European journal of clinical pharmacology, Germany, v. 82, n.

7, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42265474/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

DEZAN, M. G. F. et al. METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE: UPDATE. Arquivos de gastroenterologia, Brazil, v. 62, p. e24117, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40929458/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

DÍAZ, L. A. et al. The burden of liver disease in Latin America. Annals of hepatology, Mexico, v. 29, n. 3, p. 101175, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37922988/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

DIAZ, L. A. et al. Updated recommendations for the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) by the Latin American working group. Annals of hepatology, Mexico, v. 30, n. 2, p. 101903, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40089151/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

DONG, J. et al. The Impact of Estrogen Deficiency on Liver Metabolism: Implications for Hormone Replacement Therapy. Endocrine reviews, United States, v. 46, n. 6, p. 790-809, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40522859/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

EASL-EASD-EASO EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Summary. Diabetologia, Germany, v. 67, n. 11, p. 2375-2392, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38869512/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

FAIENZA, M. F. et al. Converging Pathways between Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and

Diabetes in Children. International journal of molecular sciences, Switzerland, v. 25, n. 18, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39337412/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

FERRAIOLI, G. et al. WFUMB Guideline/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound: Part 1. Update to 2018 Guidelines on Liver Ultrasound Elastography. Ultrasound in medicine & biology, England, v. 50, n. 8, p. 1071-1087, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38762390/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

GRAEF, A. et al. The Interplay Between PMOS and MASLD: Pathophysiology and Evidence-Based Nutritional Interventions. Nutrients, Switzerland, v. 18, n. 12, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42356334/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

GUPTA, M. et al. Evolution of incretin-based therapies: From GLP-1 monotherapy to dual and triple agonists: A new era in metabolic therapy. The Indian journal of medical research, United States, v. 163, n. 4, p. 427-435, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42165732/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

GURJAR, S. et al. Extracellular vesicle-mediated approaches for the diagnosis and therapy of MASLD: current advances and future prospective. Lipids in health and disease, England, v. 24, n. 1, p. 5, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39773634/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

HA, S. et al. MASLD and MASLD-associated HCC: emerging biomarkers and therapeutic avenues. Science bulletin, Netherlands, v. 71, n. 11, p. 2916-2932, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42115049/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

HALAMY PEREIRA, L. et al. METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE - ASSESSMENT OF PATIENTS WITH OBESITY AND METABOLIC SYNDROME - GUIDELINE FROM THE BRAZILIAN SOCIETY OF BARIATRIC AND METABOLIC SURGERY. Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva: ABCD = Brazilian archives of digestive surgery, Brazil, v. 37, p. e1821, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39230102/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

HIRAYAMA, A. B. et al. LIPOTOXICITY PLAYS A KEY ROLE IN THE DEVELOPMENT OF ANGIOGENESIS AND MICROCIRCULATORY MODULATION IN MASLD SPECTRUM. Arquivos de gastroenterologia, Brazil, v. 62, p. e25053, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41172431/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

HOSSEINI SHABANAN, S. et al. MASLD: What We Have Learned and Where We Need to Go-A Call to Action. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc, United States, v. 44, n. 11, p. e240048, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39418184/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

HUSSAIN, M. M. et al. Recent Advancements in Known and Emerging Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma. Cancer medicine, United States, v. 14, n. 21, p. e71330, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41201177/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

HUTCHISON, A. L. et al. Endocrine aspects of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Beyond insulin resistance. Journal of hepatology, Netherlands, v. 79, n. 6, p. 1524-1541, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37730124/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ISMAIEL, A. et al. From dysbiosis to malignancy: decoding gut-driven pathways to clinical management in hepatocellular carcinoma. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, Switzerland, v. 16, p. 1852380, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42345020/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

Jl, X. et al. The association between steatotic liver disease and chronic kidney disease: a meta-analysis and Mendelian randomization study highlighting metabolic comorbidities. *Nutrition & diabetes*, England, v. 16, n. 1, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41730832/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

KANG, M. et al. Pathophysiology, development, and mortality of major non-communicable diseases in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A comprehensive review. *International journal of biological sciences*, Australia, v. 21, n. 13, p. 5691-5703, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41079926/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

KELES, U. et al. Impact of Short-Term Lipid Overload on Whole-Body Physiology. *Molecular and cellular biology*, United States, v. 45, n. 2, p. 47-58, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39726368/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

KOČAR, E. et al. The importance of sex dimorphism in liver metabolism and progressive liver diseases. *Biology of sex differences*, England, v. 17, n. 1, p. 14, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41455979/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

KOH, B. et al. Comparative efficacy of pharmacologic therapies for MASH in reducing liver fat content: Systematic review and network meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, United States, v. 83, n. 1,

p. 117-126, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39028914/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

KOZLITINA, J. et al. Global Epidemiological Impact of PNPLA3 I148M on Liver Disease. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver, United States*, v. 45, n. 3, p. e16123, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39373119/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

LEFORT, K. R. et al. Contributing roles of mitochondrial dysfunction and hepatocyte apoptosis in liver diseases through oxidative stress, post-translational modifications, inflammation, and intestinal barrier dysfunction. *Cellular and molecular life sciences: CMLS, Switzerland*, v. 81, n. 1, p. 34, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38214802/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

LI, S. et al. MASLD and Cardiovascular Risk: Mechanisms and Implications for Clinical Practice. *Current hypertension reports, United States*, v. 28, n. 1, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42541628/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

LI, Z. et al. The double roles of T cell-mediated immune response in the progression of MASLD. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie, France*, v. 173, p. 116333, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38479177/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

LIAN, J. et al. Targeting the LPI/GPR55 Axis in MAFLD and MASH: Novel Insights, Therapeutic Strategies and Future Directions. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver, United States*, v. 46, n. 4, p. e70576, 2026.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41823054/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

LIU, X. R. et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and its associated health risks. Journal of the Chinese Medical Association: JCMA, Netherlands, v. 88, n. 5, p. 343-351, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40128159/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

LIU, Y. et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for MASLD in children and adolescents aged 5 to 24 years: a systematic review, meta-analysis, and modeling study. BMC medicine, England, v. 24, n. 1, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41845468/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

MA, Y. et al. Arachidonic acid metabolism in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and liver fibrosis. Hepatology communications, United States, v. 9, n. 9, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40879475/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

MADSBAD, S. et al. The promise of glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RA) for the treatment of obesity: a look at phase 2 and 3 pipelines. Expert opinion on investigational drugs, England, v. 34, n. 3, p. 197-215, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40022548/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

MAHOON, D. et al. Therapeutic Effects of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. International journal of molecular sciences, Switzerland, v. 27, n. 12, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42353331/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

MALANDRIS, K. et al. Diagnostic accuracy of Agile-4 score for liver cirrhosis in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. Diabetes, obesity & metabolism, England, v. 27, n. 3, p. 1406-1414, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39703127/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

MALANDRIS, K. et al. Pharmacologic Treatment of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in the Context of Type 2 Diabetes. Current diabetes reports, United States, v. 26, n. 1, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41831086/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

MANSOUR, G. K. et al. Redox Modulation in Hepatic Fibrosis: Translating NOX1/4 Inhibition to Therapy. International journal of molecular sciences, Switzerland, v. 27, n. 1, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41516036/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

MANTOVANI, A. et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Improve MASH and Liver Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver, United States, v. 45, n. 9, p. e70256, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40736113/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

MCCAFFREY, J. M. et al. Exercise-Induced Hepatic Mitochondrial Reprogramming Across Muscle-Gut-Thyroid Axes in MASLD/MASH. International journal of molecular sciences, Switzerland, v. 27, n. 14, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42511461/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

MERONI, M. et al. A narrative review about cognitive impairment in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): Another matter to face through a holistic approach. Journal of advanced research, Egypt, v. 68, p. 231-240, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38369241/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

MITTEN, E. K. et al. Risk Assessment and Prediction of Hepatocellular Carcinoma in Noncirrhotic Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. International journal of molecular sciences, Switzerland, v. 27, n. 7, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41977422/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

MØLLER, S. et al. The pathophysiological role of portal hypertension in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Hepatology communications, United States, v. 9, n. 11, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41085539/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

MONAMI, M. et al. Weight Loss as a Determinant of Histological Improvement in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in People With Obesity. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. Diabetes, obesity & metabolism, England, v. 28, n. 5, p. 4253-4260, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41804193/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

MUSTAFA, A. et al. Cardiovascular Disease in the Context of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Comprehensive Narrative Review. International journal of molecular sciences, Switzerland, v. 26, n. 23, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41373434/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

NEWSOME, P. N. et al. Therapeutic horizons in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. The Journal of clinical investigation, United States, v. 135, n. 13, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40590228/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

PALASANTZAS, V. E. J. M. et al. Assessing Nutraceuticals for Hepatic Steatosis: A Standardized In Vitro Approach. Nutrients, Switzerland, v. 18, n. 3, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41683214/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

PANTEA, I. et al. Tirzepatide in Metabolically Dysfunctional-Associated Steatohepatitis (MASH): A Bibliometric and Evidence-Based Review. Journal of diabetes research, United States, v. 2026, n. 1, p. e1853763, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41964153/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

PENG, T. R. et al. Clinical evidence of semaglutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): An updated meta-analysis. British journal of clinical pharmacology, England, v. 92, n. 8, p. 2584-2593, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42273973/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

PETTA, S. et al. Focus on Semaglutide 2.4 mg/week for the Treatment of Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver, United States, v. 45, n. 11, p. e70407, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41144918/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

PETTA, S. et al. The first MASH drug therapy on the horizon: Current perspectives of resmetirom. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver, United States, v.

44, n. 7, p. 1526-1536, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38578141/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

QADRI, S. et al. Surveillance of the liver in type 2 diabetes: important but unfeasible?. *Diabetologia*, Germany, v. 67, n. 6, p. 961-973, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38334817/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

QI, X. et al. Epidemiology, screening, and co-management of type 2 diabetes mellitus and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md.), United States, v. 83, n. 3, p. 661-678, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38722246/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

RAKUSANOVA, S. et al. Metabolomics and Lipidomics for Studying Metabolic Syndrome: Insights into Cardiovascular Diseases, Type 1 & 2 Diabetes, and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Physiological research*, Czech Republic, v. 73, p. S165-S183, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39212142/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

RAYAPATI, D. et al. Environmental exposures and the risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology communications*, United States, v. 9, n. 2, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39813595/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

RIGOR, J. et al. Noninvasive tools for the assessment of fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Minerva medica*, Italy, v. 115, n. 6, p. 660-670, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39283245/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

RODRIGUEZ, N. et al. Antiobesity medications in adult and pediatric obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Pharmacological reviews, Netherlands, v. 77, n. 4, p. 100058, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40554267/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ROJANO-ALFONSO, C. et al. Hyaluronic Acid in Liver Fibrosis: Role in Inflammation, Tissue Remodeling, and Disease Progression. International journal of molecular sciences, Switzerland, v. 26, n. 20, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41155434/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ROMEO, M. et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Agonists in Chronic Liver Diseases: Translating Mechanistic Insights into Clinical Practice and Future Perspectives. Cells, Switzerland, v. 15, n. 14, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42505401/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ROMEO, S. et al. Clinical staging to guide management of metabolic disorders and their sequelae: a European Atherosclerosis Society consensus statement. European heart journal, England, v. 46, n. 38, p. 3685-3713, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40331343/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

SANYAL, A. J. et al. Expert Delphi Consensus on Surrogate Endpoints for Treatment Assessment in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, United States, v. 24, n. 8, p. 2140-2153, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41360159/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

SEO, J. I. et al. Phytochemicals in MASLD: A Focused Review of Gut Microbiome-Linked Mechanisms. *Phytotherapy research: PTR*, England, v. 40, n. 7, p. 4041-4055, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42014181/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

SERGI, C. M. NAFLD (MASLD)/NASH (MASH): Does It Bother to Label at All? A Comprehensive Narrative Review. *International journal of molecular sciences*, Switzerland, v. 25, n. 15, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39126031/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

SHI, T. et al. Emerging Approaches for the Treatment of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: The Application of Nanomedicines. *International journal of nanomedicine*, New Zealand, v. 21, p. 603396, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42152979/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

SILVA, M. L. et al. Systematic Mapping of Worldwide Research on Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH). *Digestive diseases and sciences*, United States, v. 71, n. 4, p. 1269-1274, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41137873/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

SINGH, A. et al. GLP-1, GIP/GLP-1, and GCGR/GLP-1 receptor agonists: Novel therapeutic agents for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *World journal of gastroenterology*, United States, v. 30, n. 48, p. 5205-5211, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39735270/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

SOUZA, M. et al. Comparison of pharmacological therapies in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis for fibrosis regression and MASH resolution: Systematic review and network

meta-analysis. Hepatology (Baltimore, Md.), United States, v. 82, n. 6, p. 1523-1533, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39903735/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ŞTEFAN, A. G. et al. MASH in Type 2 Diabetes: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Management-A Narrative Review. Medicina (Kaunas, Lithuania), Switzerland, v. 62, n. 2, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41752724/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

SUN, X. Y. et al. Efficacy of pharmacotherapies in improving liver fibrosis among patients with MASLD and fibrosis stages of F1-F3: systematic review and network meta-analysis. Journal of translational medicine, England, v. 24, n. 1, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42192439/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

TILG, H. et al. The many pathways driving liver inflammation in MASH. Cell metabolism, United States, v. 38, n. 6, p. 1054-1074, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41875884/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

VAN EEKHOUT, K. M. A. et al. Care Pathways for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-The-Art Review. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver, United States, v. 46, n. 4, p. e70603, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41852336/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

VAN KLEEF, L. A. et al. Resmetirom: An Update on Therapy for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH). Drug design, development and therapy, New Zealand, v. 20, p. 559331,

2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41868171/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

VETTOR, R. et al. Overcoming the barriers in the screening, diagnosis, and follow-up of patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). Reviews in endocrine & metabolic disorders, Germany, v. 27, n. 2, p. 213-235, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42090077/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

WANG, W. et al. Targeting Metabolism: Innovative Therapies for MASLD Unveiled. International journal of molecular sciences, Switzerland, v. 26, n. 9, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40362316/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

WANG, Y. et al. Efficacy of GLP-1-based Therapies on Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease and Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, United States, v. 110, n. 10, p. 2964-2979, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40489581/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

WEI, S. et al. The role of hypothalamus in the pathophysiological process of MASLD and advances in drug discovery. Pharmacological research, Netherlands, v. 221, p. 107972, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41005590/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

WEISKIRCHEN, R. et al. Semaglutide from Bench to Bedside: The Experimental Journey Towards a Transformative Therapy for Diabetes, Obesity and Metabolic Liver Disorders. Medical sciences

(Basel, Switzerland), Switzerland, v. 13, n. 4, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41283266/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

YANG, J. et al. Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients with MAFLD Compared with Patients with MASLD: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gut and liver, Korea (South), v. 20, n. 1, p. 137-152, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41117051/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

YAO, Y. et al. Mechanisms of innate immune cells in Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Frontiers in immunology, Switzerland, v. 16, p. 1599748, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41080565/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

YOUNOSSI, Z. M. et al. Global Consensus Recommendations for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Steatohepatitis. Gastroenterology, United States, v. 169, n. 5, p. 1017-1032.e2, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40222485/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ZAFER, M. et al. Review Article: GLP-1 Receptor Agonists and Glucagon/GIP/GLP-1 Receptor Dual or Triple Agonists-Mechanism of Action and Emerging Therapeutic Landscape in MASLD. Alimentary pharmacology & therapeutics, England, v. 61, n. 12, p. 1872-1888, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40364529/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ZANNAD, F. et al. MASLD and MASH at the crossroads of hepatology trials and cardiorenal metabolic trials. Journal of internal medicine, England, v. 296, n. 1, p. 24-38, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38738988/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ZHANG, H. et al. Application of machine learning and deep learning in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of advanced research, Egypt, v. 83, p. 933-946, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40850679/>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ZHU, Y. et al. Mechanisms and therapeutic insights into MASH-associated fibrosis. Trends in endocrinology and metabolism: TEM, United States, v. 37, n. 5, p. 402-417, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41015698/>. Acesso em: 23 jun. 2026.