

Doença hepática gordurosa não alcoólica: uma revisão da fisiopatologia ao tratamento

Non-alcoholic fatty liver disease: a review from pathophysiology to treatment

Enfermedad del hígado graso no alcohólico: una revisión de la fisiopatología al tratamiento

DOI:10.34119/bjhrv7n3-141

Submitted: April 19th, 2024

Approved: May 10th, 2024

Ivna Paola Arruda Câmara Virgolino

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Facisa (UNIFACISA)

Endereço: Campina Grande, Paraíba, Brasil

E-mail: ivna_virgolino@hotmail.com

Camilla Rodrigues Paiva

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM)

Endereço: Teófilo Otoni, Minas Gerais, Brasil

E-mail: campipaiva13@gmail.com

Fatima Hassan Safieddine

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Umuarama, Paraná, Brasil

E-mail: fatima.safieddine@edu.unipar.br

Karyna Milena Alcântara Freitas

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCM-PB)

Endereço: Cabedelo, Paraíba, Brasil

E-mail: karynamilena@hotmail.com

Lara Altoé Bizzi

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Endereço: Colatina, Espírito Santo, Brasil

E-mail: lara_altoeb@hotmail.com

Larissa Vitória Rodrigues Ladeira

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema

Endereço: Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

E-mail: larirodladeira@gmail.com

Maria Eduarda Vichi Gomes Viana

Graduada em Medicina
Instituição: Faculdade de Medicina de Campos (FMC)
Endereço: Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: duda_viana_@hotmail.com

Rodolfo Rodrigues Pereira

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil
E-mail: rodolfor@ufmg.br

Thalita Gonçalves Campos Bomfá

Residente em Clínica Médica
Instituição: Hospital Irmã Denise
Endereço: Caratinga, Minas Gerais, Brasil
E-mail: thalitagca@gmail.com

RESUMO

O presente trabalho teve como finalidade abordar, através de uma revisão narrativa de literatura, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Essa patologia é definida pelo acúmulo de triglicerídeos no fígado em indivíduos sem histórico significativo de consumo de álcool, estando geralmente ligada à síndrome metabólica, obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e diabetes tipo 2. O artigo discute diferentes estágios da DHGNA e, embora a maioria dos pacientes seja assintomática, alguns podem apresentar fadiga e desconforto abdominal. O diagnóstico geralmente é feito por exames laboratoriais e de imagem, com a biópsia hepática sendo o padrão-ouro. Visto que a incidência da DHGNA está aumentando globalmente e pode levar a complicações graves, como cirrose e carcinoma hepatocelular, reforça-se a importância da discussão acerca de suas opções terapêuticas. Atualmente, o tratamento possui ênfase em modificações no estilo de vida (dieta e exercício físico), mas terapias farmacológicas (análogos de GLP-1, inibidores de SGLT2, pioglitazone, vitamina E) e cirúrgicas podem ser indicadas em casos específicos. Assim, reforça-se a importância de novas e constantes pesquisas que abordem medicamentos com múltiplos alvos biológicos e terapias que visam melhorar a fisiopatologia subjacente da DHGNA, de forma a gerar melhor manejo e resultados com pacientes com DHGNA no futuro.

Palavras-chave: doença hepática gordurosa, hipertrigliceridemia, síndrome metabólica.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate, from a narrative literature review, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). This pathology is defined by the accumulation of triglycerides in the liver in individuals with no significant history of alcohol consumption, and is generally linked to metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and type 2 diabetes. The article discusses different stages of NAFLD, and although most patients are asymptomatic, some may experience fatigue and abdominal discomfort. Diagnosis is usually made through laboratory and imaging tests, with liver biopsy being the gold standard. Since the incidence of NAFLD is increasing globally and can lead to serious complications, such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma, the importance of discussing its therapeutic options is reinforced. Currently, treatment focuses on lifestyle modifications (diet and physical exercise), but pharmacological therapies (GLP-1 analogues, SGLT2 inhibitors, pioglitazone, vitamin E) and surgical therapies

may be indicated in specific cases. Thus, the importance of new and constant research that addresses medications with multiple biological targets and therapies that aim to improve the underlying pathophysiology of NAFLD is reinforced, in order to generate better management and results with patients with NAFLD in the future.

Keywords: fatty liver disease, hypertriglyceridemia, metabolic syndrome.

RESUMEN

Este estudio tuvo como objetivo evaluar, a partir de una revisión de la literatura narrativa, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). Esta patología se define por la acumulación de triglicéridos en el hígado en individuos sin antecedentes significativos de consumo de alcohol, y generalmente está relacionada con el síndrome metabólico, la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la diabetes tipo 2. El artículo aborda diferentes etapas de la EHGNA y, aunque la mayoría de los pacientes son asintomáticos, algunos pueden experimentar fatiga y molestias abdominales. El diagnóstico generalmente se hace a través de pruebas de laboratorio e imagenológicas, siendo la biopsia hepática el estándar de oro. Dado que la incidencia de la EHGNA está aumentando en todo el mundo y puede provocar complicaciones graves, como cirrosis y carcinoma hepatocelular, se refuerza la importancia de examinar sus opciones terapéuticas. En la actualidad, el tratamiento se centra en modificaciones del estilo de vida (dieta y ejercicio físico), pero en casos específicos se pueden indicar terapias farmacológicas (análogos de GLP-1, inhibidores de SGLT2, pioglitazona, vitamina E) y quirúrgicas. Así, se refuerza la importancia de la investigación nueva y constante que aborda medicamentos con múltiples dianas biológicas y terapias que tienen como objetivo mejorar la fisiopatología subyacente de la EHGNA, con el fin de generar un mejor manejo y resultados con los pacientes con EHGNA en el futuro.

Palabras clave: hígado graso, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico.

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é definida pelo acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos, em indivíduos sem histórico de ingestão significativa de álcool ou de outras doenças hepáticas que possam justificar a esteatose. Ela está altamente associada à síndrome metabólica quando relacionada à obesidade, resistência à insulina (RI), dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Alswat *et al.*, 2019).

A incidência da DHGNA está aumentando, com prevalência global estimada em 25%, sendo a causa mais comum de doença hepática crônica em todo o mundo e a segunda principal causa de transplante de fígado, afetando 55% das pessoas com DM2 e 75% dos indivíduos com obesidade (Younossi *et al.*, 2016; Verrastro *et al.*, 2023).

Essa patologia abrange um espectro de condições que vão desde a esteatose simples, sem presença de inflamação significativa, até esteato-hepatite não alcoólica (NASH), a qual é o fenótipo progressivo da DHGNA, que se caracteriza por inflamação, lesão das células

hepáticas e, também, fibrose hepática. A NASH pode evoluir para a doença hepática terminal, englobando cirrose e insuficiência hepática. Entretanto, a maioria dos pacientes com DHGNA não progride para estágios mais avançados da doença, apresentando apenas esteatose simples e, apenas uma minoria, irá desenvolver a NASH (Mcpherson *et al.*, 2015; Selvaraj *et al.*, 2021).

A maioria dos pacientes com DHGNA são assintomáticos e alguns indivíduos podem relatar sinais e sintomas inespecíficos como fadiga, desconforto em hipocôndrio direito, além de hepatomegalia e acantose nigricans (Pouwels *et al.*, 2022).

Em relação ao diagnóstico e as variações clínicas desta patologia hepática, exames laboratoriais e exames de imagem são importantes. A alteração pode ser descoberta devido a testes de função hepática anormais, como aminotransferases, ou por meio de um achado incidental de esteatose hepática em exames radiológicos abdominais. Contudo, a biópsia hepática é o padrão-ouro para diferenciar os subtipos histológicos. Os resultados das biópsias podem graduar a doença desde a deposição de triglicéridos em forma de gotículas no hepatócito até formas mais extensas de esteato-hepatite não alcoólica (Pouwels *et al.*, 2022).

Apesar da alta prevalência, as abordagens terapêuticas são limitadas e não há um tratamento medicamentoso aprovado. Nos últimos anos, houve um aumento do número de terapias que estão sendo avaliadas, mas ainda é um desafio qualificar com precisão a resposta ao tratamento (Mahjoubin-Tehran *et al.*, 2021).

Perante os dados supracitados, que revelam uma alta prevalência em todo o mundo de ocorrência da DHGNA, demonstra-se uma lacuna no conhecimento científico que permeia o meio social. A partir disso, priorizamos como objetivo deste trabalho acadêmico investigar, a partir de uma revisão narrativa da literatura científica, os atuais e principais métodos diagnósticos e manejo disponíveis para esta patologia hepática.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

É fato que, nas últimas décadas, o mundo tem passado por uma transição demográfica que tem evidenciado um envelhecimento populacional em todo o mundo. Devido ao aumento na longevidade, mudanças nos padrões de mortalidade por causas específicas têm ocorrido, caracterizando a transição epidemiológica. Essa teoria aborda as modificações dos padrões de doenças ao longo do tempo, migrando de um padrão marcado por enfermidades predominantemente infecciosas para um padrão de maior prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (Omram, 2005).

Diante do contexto de alta prevalência de moléstias crônicas, a DHGNA é uma patologia que está intrinsecamente associada à obesidade, RI (como na DM2), dislipidemia e síndrome metabólica (Gelfand, Callahan, 2012; EASL, EASD, EASO, 2016). Outras condições como disfunções genéticas do metabolismo lipídico também podem predispor ao acúmulo de gordura no fígado. Entretanto, essas últimas são causas muito menos comuns do que o sobrepeso e as variáveis que compõem a síndrome metabólica como fatores de risco para DHGNA (Chalanasi *et al.*, 2012).

Apesar de não se compreender sua fisiopatologia por completo, sabe-se que a principal característica da DHGNA, o acúmulo de triglicerídeos no citoplasma dos hepatócitos, é decorrente de um desbalanço entre a lipogênese e a remoção dos lipídeos (oxidação mitocondrial de ácidos graxos e sua exportação como um componente de partículas de lipoproteína de muito baixa densidade) (Alswat *et al.*, 2019).

Inicialmente, estudos sugeriram que o desenvolvimento da DHGNA seria composto por duas etapas: a primeira seria a deposição de gordura no fígado, o que impulsiona a resistência à insulina; a outra etapa seria as mudanças moleculares relacionadas a estresse oxidativo e oxidação de ácidos graxos devido a lesão por citocinas, hiperinsulinemia, variação da matriz extracelular, homeostase energética, ferro hepático e/ou peroxidação lipídica e mudança no sistema imunológico, entre demais fatores (Edmison, Mccullough, 2007).

Entretanto, estudo realizado por Buzzetti, Pinzani e Tsochatzis (2016) evidenciou que a teoria baseada em dois insultos não seria suficiente para explicar a DHGNA em sua completude, chegando à hipótese de que múltiplos insultos, agindo simultaneamente, em indivíduos geneticamente predispostos, seriam os responsáveis por causar a doença e a sua progressão. Alguns desses fatores são: RI, hormônios secretados pelo tecido adiposo, fatores nutricionais, alterações de microbiota intestinal, além de fatores genéticos e epigenéticos.

Apesar de não se compreender a patogênese da doença por completo, alguns estudiosos, como Sass, Chang e Chopra (2005), Machado e Cortez-Pinto (2014), e Petta e colaboradores (2016), por exemplo, concordam que há um “processo de dois desencadeadores”, sinalizando um processo de continuidade. O primeiro desencadeador do processo ocorre devido a um excesso de energia disponível e da RI, condições que causam um acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos. Isso inibe a lipólise e facilita a lipogênese, aumentando a quantidade de lipídios no órgão, levando a esteatose macrovascular. No fígado, eles podem ser oxidados, a partir da beta-oxidação nas mitocôndrias, ou podem ser utilizados para produzir triglicerídeos. Esses últimos podem ser exportados à circulação como lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) ou

podem se acumular em concentrados lipídicos no hepatócito, levando à esteatose (Ponte *et al.*, 2020).

O segundo desencadeador do processo ocorre após a retenção dos triglicerídeos, gerando um estresse oxidativo. Nesse evento há a ocorrência de lesão ao retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial e uma série de endotoxemias crônicas, que levarão a injúrias hepáticas, inflamação e fibrose. Outras vias de oxidação podem ser ativadas, como a peroxissomal ou microssomal, porém há um aumento da criação de radicais de oxigênio, levando ao estresse oxidativo no fígado. Os resultados desse processo levam à ativação de fibroblastos por agentes pró-inflamatórios, e, conseqüentemente, à fibrose (Ponte *et al.*, 2020).

Foi estudado que alguns fatores genéticos predisõem os pacientes à resistência insulínica ou síndrome metabólica, como a variante PNPLA3, a qual foi identificada como o principal determinante genético comum da progressão da DHGNA e do risco de carcinoma hepatocelular. Outras variantes com efeitos moderados como TM6SF2, MBOAT7 e GCKR também demonstraram ter contribuições significativas no risco da doença (Alswat *et al.*, 2019).

A DHGNA é uma condição multifacetada que abrange um espectro de manifestações clínicas, desde a ausência de sintomas até complicações graves, como cirrose e carcinoma hepatocelular. As manifestações clínicas podem variar amplamente entre os pacientes e muitas vezes estão relacionadas à progressão da doença. Os sinais e sintomas mais comuns incluem fadiga, desconforto abdominal no quadrante superior direito, hepatomegalia e elevação das enzimas hepáticas (Younossi *et al.*, 2016).

O diagnóstico preciso da DHGNA é crucial para iniciar o manejo adequado e prevenir complicações a longo prazo. Vários métodos diagnósticos estão disponíveis, cada um com suas vantagens e limitações. Os exames de sangue são frequentemente utilizados como uma triagem inicial para avaliar a função hepática e identificar possíveis marcadores de inflamação e lesão hepática. Os parâmetros comumente avaliados incluem a alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase (AST e ALT), gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e a relação AST/ALT (Chalasan *et al.*, 2018).

A ultrassonografia é um método de imagem amplamente disponível e não invasivo que é frequentemente utilizado como uma ferramenta inicial para avaliar a esteatose hepática. Entretanto, não é capaz de quantificar com precisão o grau de fibrose hepática (WONG *et al.*, 2018). Já a elastografia hepática, incluindo a elastografia por ultrassom (FibroScan) e a elastografia por ressonância magnética (RM), são métodos avançados para avaliar a rigidez hepática, o que pode fornecer informações sobre a presença e a progressão da fibrose hepática (Rinella; Sanyal, 2016).

A biópsia hepática é considerada o padrão ouro para o diagnóstico definitivo da DHGNA, permitindo a avaliação direta da esteatose, inflamação e fibrose hepática. No entanto, devido ao seu caráter invasivo e risco de complicações, seu uso é muitas vezes reservado para casos em que há incerteza diagnóstica ou necessidade de avaliação histológica detalhada. Assim, a seleção do método diagnóstico adequado para cada paciente deve levar em consideração a disponibilidade de recursos, a gravidade da doença, a presença de comorbidades e as preferências do paciente. A abordagem diagnóstica ideal geralmente envolve uma combinação de métodos não invasivos, com a biópsia hepática sendo reservada para situações específicas onde é necessária uma avaliação histológica detalhada (Chalasani *et al.*, 2018).

Diante do exposto, reforça-se que a prevalência de esteatose hepática está relacionada intimamente com a pandemia de obesidade no mundo atual, o que impacta diretamente na patogênese da DHGNA (Silva *et al.*, 2021). Um estudo realizado por Lee *et al.* (2023) mostrou que modificações no estilo de vida associadas à redução do peso através de redução da ingestão alimentar e realização de exercícios físicos com duração de no mínimo 150 minutos/semana foram diretamente relacionados a melhora do perfil lipídico, sendo estes dois, em conjunto, a terapia de primeira linha para o tratamento da DHGNA.

Em relação às alterações dietéticas, houve destaque para a dieta mediterrânea (pobre em carboidratos e gordura saturada e rica em gordura monossaturada), a qual apresenta fortes evidências na literatura de seus benefícios cardiovasculares. Além disso, reforça-se a importância da redução do consumo de bebidas alcoólicas (Belfort-Deaguiar; Lomonaco; Cusi *et al.*, 2022).

Quanto ao exercício físico, pesquisas não encontraram diferença significativa entre atividades aeróbicas e de resistência, mas notou-se maiores benefícios com treinamento contínuo de alto volume comparado ao de baixo volume, com redução significativa da esteatose hepática independente de uma perda de peso importante. Ainda assim, é recomendada uma perda de pelo menos 5%, idealmente acima de 10%, em indivíduos com DHGNA. Essa meta está diretamente relacionada a maiores benefícios histológicos e cardiometabólicos hepáticos (Cusi *et al.*, 2022)

Ainda não foram bem definidas medidas farmacológicas específicas para o tratamento da DHGNA, ficando as mesmas reservadas para os pacientes que não conseguem realizar modificações de estilo de vida e/ou para aqueles com NASH comprovada por biópsia com estágio de fibrose ≥ 2 associada à DM2 ou obesidade (Chopra *et al.*, 2023).

Nesse grupo de pacientes em que há indicação de terapia farmacológica, existem algumas opções com resultados eficazes amplamente estudados. Dentre elas, encontra-se a

classe dos análogos de GLP-1 (aGLP-1) que mostrou uma redução significativa das enzimas hepáticas e da esteatose hepática evidenciada em exames de imagem, sendo esses resultados mais evidentes com a Liraglutida (Mantovani *et al.*, 2020).

A partir de uma metanálise que avaliou pacientes em uso de Liraglutida ou Exenatida, Dai e colaboradores (2020) verificaram expressiva redução da esteatose hepática e dos níveis de enzimas hepáticas e canaliculares, além de redução da circunferência abdominal e perda ponderal significativa.

Os inibidores de SGLT2 (iSGLT2) podem ser usados como terapia adjuvante para pacientes DM2 associado à DHGNA, sendo observado redução de transaminases e esteatose hepática avaliada por ressonância magnética além de diminuição de inflamação e fatores de risco cardiometabólicos (Chan *et al.*, 2023).

Em dois ensaios clínicos randomizados, a Pioglitazona foi relacionada à melhora significativa da esteatose e da necroinflamação em comparação ao placebo em pacientes com NASH e DM2. Além disso, o seu uso proporcionou melhora na histologia hepática, na resistência insulínica e no perfil lipídico em pacientes com NASH com ou sem DM2 associado (Belfort *et al.*, 2006; Rinella *et al.*, 2023).

Outra opção terapêutica em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e DHGNA com comprovada esteatohepatite com ou sem fibrose e sem DM2 é a vitamina E. Esta foi associada à melhora significativa na histologia hepática em pacientes com NASH, atuando na proteção da integridade celular contra lesões geradas por peroxidação lipídica e radicais livres (Moreira *et al.*, 2023; Vilar-Gomez *et al.*, 2020).

Existe ainda a opção de tratamento cirúrgico para os pacientes com obesidade graus 2 e 3 com objetivo de redução da esteatose, esteatohepatite e até fibrose. A primeira escolha fica reservada para cirurgia bariátrica, que leva à efetiva e sustentada perda de peso, melhora de comorbidades como DHGNA, hipertensão, apneia do sono, dislipidemia e diabetes além de redução do risco de doenças cardiovasculares e para carcinoma hepatocelular (Cusi *et al.*, 2022). Metanálise com 2374 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica realizada por Fakhry *et al.* (2018) evidenciou melhora da esteatose em 88% dos indivíduos, além de resolução da esteato-hepatite não alcoólica em 59% e melhora da fibrose em 30% deles. Ademais, foi observada melhora nas transaminases.

Ao avaliar as perspectivas futuras para terapêutica da DHGNA, verifica-se uma variedade de estudos testando opções com múltiplos alvos biológicos para NASH. Dentro do arsenal terapêutico para perda de peso foram testados os análogos duplos de GLP-1 AR/polipeptídeo inibitório gástrico (tirzepatida) e agonistas de GLP-1 RA/glucagon

(cotadutide). Há também medicamentos semelhantes à pioglitazona em fase 3 de estudo, como o lanifibranor, que agem no padrão de distribuição da gordura corporal, melhoram a resistência insulínica em paciente com ou sem diabetes, além de melhorarem a esteato-hepatite e fibrose. Outras opções incluem agonistas de FXR e agonistas de receptores de hormônio tireoidiano, presentes em grandes ensaios clínicos randomizados de fase 3 e há ainda muitos outros medicamentos nas fases 2a e 2b com efeitos promissores (Cusi *et al.*, 2022).

Por fim, é válido salientar que, recentemente, novas diretrizes sobre a patologia tema principal do artigo sugeriram alterações em sua nomenclatura. Ao considerar que a fisiopatogenia da doença está embasada em uma condição de disfunção metabólica sistêmica, foi sugerido o termo Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica (em inglês, *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease* (MAFLD) (ESLAN *et al.*, 2020). Contudo, em 2023, durante Congresso da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), foi instituída nova nomenclatura, passando a ser intitulada de Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (em inglês, *Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease - MASLD*) (HAGSTROM *et al.*, 2023). Dessa forma, por se tratar de uma alteração recente, grande parte do acervo científico encontra-se registrado com a nomenclatura anterior, o que não impacta o conteúdo do artigo, visto que não houveram alterações em outros aspectos da doença, apenas na nomeação.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ante a análise da literatura, evidencia-se que a DHGNA é uma condição hepática complexa e multifacetada que está se tornando cada vez mais prevalente em todo o mundo, principalmente devido à epidemia global de obesidade e à crescente incidência de síndrome metabólica. Esta revisão destaca a importância do diagnóstico precoce e preciso da DHGNA para iniciar o manejo adequado e prevenir complicações a longo prazo. Embora as opções terapêuticas atualmente disponíveis sejam limitadas e se concentrem principalmente em modificações no estilo de vida, como dieta e exercício físico, há um crescente interesse em terapias farmacológicas e cirúrgicas. Além disso, a pesquisa continua avançando em direção a medicamentos com múltiplos alvos biológicos e novas terapias que visam melhorar a fisiopatologia subjacente da DHGNA. Espera-se que esses avanços proporcionem novas oportunidades para melhorar o manejo e os resultados dos pacientes com DHGNA no futuro.

REFERÊNCIAS

- ALSWAT, K. A. *et al.* Position statement on the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. **Saudi Med J.**, v. 40, n. 6, p. 531-540, 2019.
- BELFORT, R.; LOMONACO, R., CUSI, K. Approach to the Patient With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 108, n. 2, p. 483–495, 2023.
- BELFORT, R. *et al.* A placebo controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. **N Engl J Med.**, v.355, n.22, p.2297–307, 2006.
- BUZZETTI, E.; PINZANI, M.; TSOCHATZIS, E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Metabolism**, v.65, n.8, p. 1038-1048, 2016.
- CHALASANI, N. *et al.*. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. **Hepatology**, v.55, n. 6, p.2005-23, 2012.
- CHALASANI, N. *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, v.67, n.1, p.328-357, 2018.
- CHAN, W. *et al.* Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. **J Obes Metab Syndr.**, v. 32, n.3, p.197-213, 2023.
- CHOPRA, S. *et al.* Management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. 2023.
UPTODATE. Disponível em: <https://pro.uptodatefree.ir/Show/3600>. Acesso em 28 de abril de 2024.
- CUSI, K. *et al.* American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. **Clinical Practice Guidelines**, v.28, n. 5, p. 528-562, 2022.
- DAI, Y. *et al.* Comparison of the Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Metabolic Associated Fatty Liver Disease: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v.16, 2020.
- EDMISON, J.; MCCULLOUGH, A. J. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. **Clin Liver Dis.**, v.11, n.1, p. 75-104, 2007.
- ESLAM, M. *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. **J Hepatol.**, v.73, n.1, p.202-209, 2020.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL); EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD); EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY (EASO). Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. **J Hepatol.**, v. 64, p. 1388-1402, 2016.

FAKHRY, K. T. *et al.* Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. **Surg Obes Relat Dis.**, v. 15, n. 3, p. 502-511, 2018.

GELFAND, J. A.; CALLAHAN, M.V. Febre de origem desconhecida. In: LONGO, D. L. *et al.* **Princípios de medicina interna de Harrison**. 18.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012. p.158-64.

HAGSTROM, H. *et al.* 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. **J Hepatol.**, v.80, n. 2, e76-e77, 2024.

LEE, K. C. *et al.* Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. **Clin Mol Hepatol.**, v. 29, n. 1, p. 77-98, 2023.

MACHADO, M. V.; CORTEZ-PINTO, H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. **World J Gastroenterol.**, v.20, n. 36, p. 12956-80, 2014.

MAHJoubin-TEHRAN M. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: State of the art on effective therapeutics based on the gold standard method for diagnosis. **Mol Metab.**, v.50, 101049, 2021.

MANTOVANI, A. *et al.* Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. **Diabetes Metab.**, v.46, n.6, p. 427-41, 2020.

MCPHERSON, S. *et al.* Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. **J Hepatol.**, v. 62, n. 5, p.1148–1155, 2015.

MOREIRA, O. R. *et al.* Brazilian evidence-based guideline for screening, diagnosis, treatment, and follow-up of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in adult individuals with overweight or obesity: A joint position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Brazilian Society of Hepatology (SBH), and Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (Abeso). **Arch. Endocrinol. Metab.**, v. 67, n. 6, p 1-23, 2023.

OMRAM, A. A transição epidemiológica: uma teoria da epidemiologia das mudanças populacionais. **Milbank Mem Fund.**, v. 49, p. 509, 2005.

PETTA, S. *et al.* Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease. **Int J Mol Sci.**, v. 17, n. 12, p. 2082, 2016

PONTE, I. M. *et al.* Esteato-hepatite não alcoólica: uma síndrome em evidência. **BJHR**, v. 3, n. 1, p. 1077-1094, 2020.

POUWELS, S. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. **BMC Endocr Disord.**, v. 22, n. 1, p. 63, 2022.

RINELLA, M. E. *et al.* AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 77, n.5, p. 1797-1835, 2023.

RINELLA, M. E.; SANYAL, A. J. Management of NAFLD: A stage-based approach. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**. v. 13, n.4, p. 196-205, 2016.

SASS, D. A.; CHANG, P.; CHOPRA, K. B. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. **Dig Dis Sci.**, v. 50, n.1, p.171-80, 2005.

SELVARAJ, E. A. *et al.* Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. **J Hepatol**. v.75, n.4, p. 770-785, 2021.

SILVA, M. B.B. *et al.* Obesity and severe steatosis: the importance of biochemical exams and scores. **Arq Bras Cir Dig.**, v. 34, n. 4, e1626, 2021.

VERRASTRO, O. *et al.* Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. **Lancet**. v. 401, n.10390, p.1786-1797, 2021.

VILAR-GOMEZ, E. *et al.* Vitamin E improves transplant-free survival and hepatic decompensation among patients with nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis. **Hepatology**, v.71, n.2, p.495-509, 2020.

WONG, V. W. *et al.* Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**. v.15, n., p. 8461-478, 2018.

YOUNOSSI Z.M. *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. **Hepatology**, v. 64, n. 1, p.73-84, 2018.