

MASLD: A Epidemia Silenciosa do Fígado

Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica - Aspectos Embrionológicos, Anatomopatológicos, Fisiopatológicos, Clínicos e Terapêuticos

Silva EPV, Dupont JP, Rodrigues LP, Nascimento LS, Araujo MEFS, Santiago SA, Wrublak LE, Boaretto N, Huber DA.

1 Acadêmicos(as) de Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil.

2 Professora Doutora Associada do Departamento de Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil.

RESUMO

Introdução: A Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD - Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease) é o acúmulo de gordura no fígado sem relação com o uso de álcool, geralmente assintomática, configurando uma epidemia silenciosa. Atinge 25-30% da população, sobretudo homens, obesos e diabéticos, e seu diagnóstico é dificultado pela falta de biomarcadores específicos.

Método: Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, conduzida por meio de busca sistemática em bases de dados científicas nacionais e internacionais, incluindo PubMed/MEDLINE, SciELO e Cochrane Library, além de obras de referência indexadas predominantemente entre 2013 e 2024. **Revisão:** Do ponto de vista embrionológico, o fígado origina-se do endoderma do intestino anterior na 3ª semana de gestação, dando origem aos hepatócitos e às vias biliares, estruturas que, posteriormente, podem sofrer agressões metabólicas que levam à MASLD. Localizado no hipocôndrio direito e sendo a maior glândula do corpo, o órgão é organizado em quatro lobos, com dupla irrigação: pela artéria hepática (sangue oxigenado) e pela veia porta (nutrientes). Além de produzir bile, atua no metabolismo de carboidratos, lipídios, proteínas e na desintoxicação. Histologicamente, na MASLD a lesão se apresenta por vacúolos de gordura nos hepatócitos, podendo evoluir para inflamação com balonização hepatocelular e presença de corpúsculos de Mallory-Denk. A doença, estreitamente associada à síndrome metabólica, decorre de desbalanço no metabolismo lipídico que gera estresse oxidativo, necrose e inflamação (esteatohepatite), com risco de progressão para carcinoma hepatocelular. A desregulação metabólica e as reações inflamatórias participam dos mecanismos patológicos centrais, incluindo o aumento da liberação de triglicérides na circulação e o acúmulo lipídico hepático e vascular. Esses desequilíbrios favorecem o caráter multissistêmico da doença, manifestando-se como dislipidemia, aterosclerose, resistência à insulina e alterações da microbiota intestinal. Em conjunto, esses fatores aumentam a produção de citocinas inflamatórias, agravam a lesão hepática e elevam o risco de complicações cardiovasculares – principal causa de mortalidade. Além disso, a MASLD resulta da interação entre predisposição genética e fatores ambientais e metabólicos. Polimorfismos em genes como PNPLA3 e TM6SF2 aumentam o acúmulo de gordura hepática e o risco de progressão para esteatohepatite e fibrose. Clinicamente, é silenciosa nas fases iniciais, com sintomas inespecíficos como fadiga, hepatomegalia discreta ou desconforto no hipocôndrio direito. Em estágios avançados de fibrose, podem surgir icterícia, ascite e edema de membros inferiores. O manejo prioriza mudanças no estilo de vida (perda de peso, atividade física e dieta hipocalórica). A cirurgia bariátrica é eficaz na obesidade mórbida e o transplante hepático constitui a última opção em estágios terminais. Avanços farmacológicos incluem o Resmetirom (primeiro aprovado para a doença) e agentes promissores em estudo (agonistas de GLP-1, Pan-PPAR e inibidores de SGLT2). Assim, prevenção primária, diagnóstico precoce e abordagem multidisciplinar são essenciais para conter a progressão sistêmica da doença. **Conclusões:** Fortalecer políticas públicas de rastreamento e educação em saúde é crucial para frear seu avanço silencioso e mitigar seu impacto crescente na população.

DOI: <https://doi.org/10.32963/26fh3p32>

Indexadores: Esteatose Hepática; Esteatohepatite; Síndrome Metabólica; Fígado; Resistência à Insulina; Obesidade.

Submetido em 20/4/2026; aceito para publicação em 11/6/2026

Os autores declaram não possuir conflito de interesse.

Autor para contato: Eduardo Peixotto Vitorino da Silva pvs.eduardo@gmail.com

Introdução

A Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD) – anteriormente denominada Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) – emergiu nas últimas décadas como a hepatopatia crônica mais prevalente no mundo, acometendo aproximadamente um quarto da população adulta global, com prevalências regionais ainda mais expressivas na América do Sul e no Oriente Médio. Sua ascensão epidêmica acompanha paralelamente o crescimento global das taxas de obesidade e de diabetes mellitus tipo 2, duas condições que compartilham os mesmos mecanismos fisiopatológicos de base: resistência à insulina, dislipidemia e inflamação crônica de baixo grau.

O termo "epidemia silenciosa" atribuído à MASLD não é fortuito: em seus estágios iniciais, a doença cursa predominantemente de forma assintomática, sem biomarcadores séricos específicos e com métodos diagnósticos não invasivos de sensibilidade limitada para formas leves. Esse conjunto de fatores favorece o subdiagnóstico e retarda o início do tratamento, permitindo a progressão lenta, porém inexorável, da esteatose simples para esteatohepatite, fibrose avançada, cirrose e carcinoma hepatocelular – com impacto direto sobre a mortalidade por causas cardiovasculares, que representa cerca de 40% dos óbitos nesses pacientes.

A revisão integrada da MASLD consiste em abordar de forma sequencial e articulada: (1) os fundamentos embriológicos do fígado; (2) os aspectos anatômicos e histopatológicos do órgão e suas alterações na doença; (3) a fisiopatologia e os mecanismos moleculares implicados na progressão da doença; (4) os processos bioquímicos e imunológicos associados ao risco cardiovascular; (5) os fatores genéticos e as interações gene-ambiente; (6) os aspectos clínicos e diagnósticos; e (7) as estratégias terapêuticas disponíveis e em desenvolvimento, com ênfase no manejo multidisciplinar e nas perspectivas farmacológicas mais recentes. A compreensão integrada desses temas é indispensável para a formação de um profissional de saúde capaz de identificar, estratificar e manejar adequadamente essa condição de crescente relevância clínica e epidemiológica.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão integrativa e narrativa da literatura acerca da Doença Hepática Esteatótica Associada

à Disfunção Metabólica (MASLD), abordando de forma articulada seus fundamentos embriológicos, anatômicos, histopatológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos. Busca-se, ainda, elucidar os mecanismos moleculares e bioquímicos envolvidos na progressão da doença, bem como os fatores genéticos de predisposição, o risco cardiovascular associado e as estratégias terapêuticas disponíveis e em desenvolvimento – incluindo as perspectivas farmacológicas mais recentes –, com vistas a subsidiar a formação clínica do estudante de medicina e contribuir para a disseminação do conhecimento científico sobre uma condição de crescente relevância epidemiológica e clínica.

Método

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada por meio de busca nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Cochrane Library. Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes clínicas publicados entre 2013 e 2024, em língua portuguesa e inglesa. Também foram consultadas obras de referência nas áreas de embriologia, anatomia, histopatologia, bioquímica médica, semiologia e gastroenterologia/hepatologia, incluindo: Langman - Embriologia Médica, Anatomia Orientada para a Clínica, MacSween's *Pathology of the Liver*, Robbins & Cotran - Patologia: Bases Patológicas das Doenças, Bioquímica Médica, Sleisenger & Fordtran - Tratado Gastrointestinal e Doenças do Fígado.

Revisão

O desenvolvimento do fígado e das vias biliares é um processo complexo, intimamente regulado, que se inicia precocemente na embriogênese e deriva principalmente do endoderma do intestino anterior¹. Compreender essa origem embriológica é fundamental para entender tanto a organização anatômica e funcional do órgão adulto quanto as bases das anomalias congênitas hepatobiliares.

O desenvolvimento hepático tem início por volta da 3ª semana de gestação com o surgimento do primórdio hepático, também denominado broto hepático ou divertículo hepático. Trata-se de uma evaginação ventral do endoderma, localizada na porção caudal do intestino anterior – região do futuro duodeno. Esse broto cresce em direção ao

septo transverso, uma placa de mesoderma interposta entre a cavidade pericárdica e o pedículo da vesícula vitelínica, que formará o estroma fibroso do fígado (cápsula de Glisson), parte do diafragma e o omento menor¹.

Ao penetrar o septo transverso, o divertículo hepático divide-se em duas porções: a porção cefálica (ou cranial), que dá origem ao parênquima hepático (hepatócitos) e ao revestimento epitelial dos ductos biliares intra e extra-hepáticos; e a porção caudal (divertículo cístico), que forma a vesícula biliar e o ducto cístico. O ducto biliar comum origina-se do adelgaçamento da porção que conecta o divertículo hepático ao intestino anterior¹.

O parênquima hepático é formado pelos cordões hepáticos — estruturas compostas por células endodérmicas em proliferação que se misturam com os vasos vitelínicos e umbilicais em regressão, originando os sinusoides hepáticos e as veias hepáticas. As células dos cordões diferenciam-se em hepatócitos e células epiteliais de revestimento dos ductos biliares. Células mesenquimais provenientes do septo transverso originam as células hematopoiéticas fetais, as células de Küpffer (macrófagos residentes), as células endoteliais dos sinusoides e o tecido conjuntivo do estroma¹.

A diferenciação do endoderma em tecido hepático é mediada por indução molecular precisa. Os Fatores de Crescimento de Fibroblastos (FGFs), secretados pelo mesoderma cardíaco em desenvolvimento, bloqueiam inibidores no endoderma do intestino anterior, induzindo a expressão do fenótipo hepático. As Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BMPs), secretadas pelo septo transverso, amplificam essa resposta. A diferenciação é ainda regulada por fatores de transcrição nucleares essenciais — HNF3 β e HNF4 α (Fatores Nucleares de Hepatócitos) —, responsáveis pela expressão gênica hepática específica. O fígado está estruturalmente estabelecido até a 8^a semana, embora sua maturação funcional e metabólica se estenda até a infância¹.

O fígado fetal exerce funções vitais desde a vida intrauterina. A hematopoiese (produção de células sanguíneas) constitui a função mais importante do fígado fetal inicial, iniciando-se por volta da 6^a semana e atingindo seu ápice entre a 6^a e a 9^a semana — quando o órgão adquire aparência avermelhada característica. Essa função declina após o nascimento, sendo assumida pela medula

óssea. A produção de bile pelos hepatócitos começa por volta da 12^a semana, contribuindo para a coloração esverdeada do mecônio. Na 10^a semana, o fígado representa cerca de 10% do peso corporal total do feto, refletindo seu rápido crescimento e intensa atividade hematopoiética. A região do fígado em contato com o septo transverso não será recoberta por peritônio, constituindo a chamada área nua do fígado¹.

O fígado é o segundo maior órgão e a maior glândula do corpo, pesando aproximadamente 1,5 kg no adulto. Localiza-se predominantemente no hipocôndrio direito, estendendo-se parcialmente para o epigástrico e o hipocôndrio esquerdo, logo abaixo do diafragma, protegido pela caixa torácica. Macroscopicamente, organiza-se em quatro lobos: direito e esquerdo, separados pelo ligamento falciforme; e caudado e quadrado, separados dos demais pelo ligamento venoso e redondo^{2,3}.

Uma das características anatômicas mais singulares do fígado é sua dupla vascularização. A artéria hepática própria, ramo do tronco celíaco, fornece 25–30% do fluxo sanguíneo hepático, sendo a principal fonte de sangue oxigenado. A veia porta hepática drena o sangue venoso proveniente do trato gastrointestinal, baço e pâncreas, representando 70 – 75% do fluxo total, rico em nutrientes. Esses dois sistemas ramificam-se conjuntamente no interior do fígado até os capilares sinusoides, onde ocorrem as trocas metabólicas com os hepatócitos. O sangue é então drenado para as veias hepáticas e, por fim, para a veia cava inferior².

A bile produzida pelos hepatócitos é secretada em canálculos biliares que confluem progressivamente, formando os ductos biliares interlobulares que acompanham os ramos da artéria hepática e da veia porta na tríade portal. A bile alcança o ducto hepático comum, une-se ao ducto cístico (proveniente da vesícula biliar) para formar o ducto colédoco, desembocando no duodeno^{2,3}.

O parênquima hepático é formado pela unidade funcional denominada lóbulo hepático, visualizado como um hexágono com uma vênula hepática em seu centro. Nos vértices do hexágono situam-se as tríades portais. Histologicamente, observam-se trabéculas de hepatócitos organizados em lâminas, separadas pelos sinusóides. As células de Kupffer — macrófagos residentes aderidos ao endotélio fenestrado dos sinusóides — e as células estreladas hepáticas (responsáveis por armazenar

vitamina A) completam o quadro celular hepático^{3,4}.

Uma abordagem funcional complementar é o ácino hepático de Rappaport, que considera as tríades portais como centro da unidade funcional e distribui os hepatócitos em três zonas metabólicas: Zona 1 (periportal), mais próxima da tríade, recebe sangue mais rico em oxigênio e nutrientes, sendo predominantemente envolvida na gluconeogênese e beta oxidação; Zona 2 (intermediária), de transição; e Zona 3 (centrolobular), mais distante da tríade e mais pobre em oxigênio, tornando-a a mais vulnerável a lesões isquêmicas e esteatose^{3,4}. A lesão hepática na MASLD pode ser dividida em quatro estágios progressivos.

Esteatose simples: estágio inicial e potencialmente reversível. Ocorre quando o aporte de ácidos graxos para o fígado excede sua capacidade de oxidação e exportação via VLDL. Desenvolvem-se vacúolos de gordura no citoplasma dos hepatócitos, predominantemente na zona 3 (centrolobular). Não há inflamação ou lesão celular significativa. Macroscopicamente, o fígado torna-se aumentado, amarelado e com superfície lisa e brilhante^{4,5}.

Esteatohepatite associada a disfunção metabólica (*Metabolic associated steatohepatitis*, ou MASH, em inglês): evolui quando há lesão hepatocelular e inflamação. O estresse oxidativo e a produção de citocinas inflamatórias levam à balonização dos hepatócitos (tumefação citoplasmática), à infiltração por neutrófilos e linfócitos (inflamação lobular e portal) e à formação de Corpúsculos de Mallory-Denk – agregados intracelulares de filamentos intermediários de citoqueratina, altamente característicos deste estágio^{4,5}.

Fibrose hepática: a inflamação crônica induz as células estreladas hepáticas (células de Ito) a se ativarem em miofibroblastos, que produzem grandes quantidades de colágeno. O colágeno é depositado inicialmente nas áreas periportais e perissinusoidais, destruindo a arquitetura vascular e comprometendo progressivamente a função dos hepatócitos. Inicia-se como finos septos de colágeno na zona 3, formando pontes fibrosas entre as vênulas centrais e as tríades portais^{4,5}.

Cirrose: estágio final da doença hepática. A deposição contínua de colágeno cria nódulos de hepatócitos regenerativos circundados por fibrose, substituindo completamente a arquitetura lobular normal. Essa distorção arquitetural leva à insuficiência hepática e aumenta a resistência no

sistema porta, causando hipertensão portal e suas complicações (ascite, varizes esofágicas, encefalopatia hepática). Macroscopicamente, o fígado torna-se nodular, endurecido e com tamanho reduzido^{4,5}.

O fígado desempenha funções metabólicas essenciais: produção de bile para auxiliar na digestão de gorduras; síntese de proteínas plasmáticas vitais (albumina, fatores de coagulação, proteínas transportadoras); regulação energética central, convertendo o excesso de glicose em glicogênio e ajustando a glicemia; processamento de aminoácidos e hemoglobina (com armazenamento de ferro); desintoxicação, convertendo amônia em ureia e filtrando drogas e patógenos; e gestão da coagulação sanguínea e eliminação da bilirrubina⁶.

Na MASLD, esse equilíbrio é rompido. A teoria mais aceita para a patogênese é a "hipótese dos dois golpes" (two-hit hypothesis): o primeiro golpe consiste na esteatose hepática – resultante da desregulação do metabolismo dos ácidos graxos –, enquanto o segundo golpe corresponde a perturbações adicionais (ambientais ou genéticas) que causam necrose e inflamação dos hepatócitos, ativando a cascata fibrogênica e levando à fibrose e cirrose em pacientes suscetíveis^{7,8}.

A esteatose desenvolve-se quando há desequilíbrio entre a velocidade de formação e de liberação hepática dos triacilgliceróis em favor da lipogênese. Pelo menos um dos seguintes processos pode estar alterado: (1) aumento da oferta de ácidos graxos do tecido adiposo; (2) aumento da síntese de novo de ácidos graxos (lipogênese de novo); (3) aumento da gordura proveniente da dieta; (4) redução da beta-oxidação mitocondrial; ou (5) redução da exportação de VLDL^{7,8}.

O acúmulo de ácidos graxos livres (AGL) no fígado causa um desequilíbrio que culmina em disfunção mitocondrial, lipoperoxidação e ativação do sistema enzimático microsomal. Esse processo resulta em intenso estresse oxidativo e liberação de citocinas pró-inflamatórias, provocando importantes alterações da membrana celular. A cascata inflamatória iniciada induz à resistência à insulina e à ativação da fibrogênese. Por fim, a síndrome metabólica produzida pela MASLD exacerba ainda mais os distúrbios metabólicos ao interagir com outros órgãos, confirmando seu caráter multissistêmico⁸.

Um crescente corpo de pesquisas indica que a MASLD é um distúrbio multissistêmico. As

citocinas e substâncias produzidas e secretadas pelo fígado afetam as vias regulatórias e as funções fisiológicas de múltiplos órgãos. As doenças extra-hepáticas predominantemente associadas incluem: doença cardiovascular (DCV), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e doença renal crônica. A DCV é a principal causa de mortalidade em pacientes com MASLD, responsável por aproximadamente 40% de todos os óbitos^{8,9}.

O mecanismo bioquímico da MASLD está fortemente associado ao metabolismo de lipoproteínas, exercendo influência direta no desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV)⁹. A resistência à insulina promove lipólise periférica exacerbada e liponeogênese aumentada, resultando em alta liberação de triglicerídeos (TGL) na corrente sanguínea¹⁰. Esse excesso de triglicerídeos promove acúmulo progressivo na vasculatura, aumentando o risco cardiovascular por meio da aterosclerose — processo inflamatório vascular causado pelo acúmulo de lipoproteínas, especialmente LDL⁹.

A grande concentração de TRLs e LDL-C promove alterações na permeabilidade endotelial, com deposição e oxidação de lipídios na parede vascular (formação de OxLDL), atraindo macrófagos via receptores Toll-like⁹. A formação de células espumosas — macrófagos repletos de lipídios captados via receptores scavenger — é etapa central no desenvolvimento da placa aterosclerótica⁹. As apolipoproteínas ApoB-48 e ApoB-100 encontram-se em maior concentração plasmática na MASLD; a ApoB-100, vinculada ao VLDL e LDL, é particularmente associada à aterosclerose por poder ser reconhecida por linfócitos T CD4+, gerando resposta imune adicional⁹. Os ácidos graxos livres oxidados estimulam a formação de ROS (espécies reativas de oxigênio), que por sua vez ativam a via MAPK/NF-κB, amplificando a expressão de citocinas inflamatórias⁹.

A inflamação sistêmica na MASLD surge da interação entre células imunológicas, parenquimatosas e endoteliais do fígado. O acúmulo de lipídios nos hepatócitos gera estresse oxidativo e inflamação local, que se intensifica na progressão para MASH, marcada pela infiltração de neutrófilos e liberação de mediadores inflamatórios⁹. Como a MASLD é um distúrbio metabólico sistêmico, desencadeia também inflamação no tecido adiposo e alterações no eixo fígado-intestino, resultando em estado inflamatório crônico com elevação de citocinas como IL-1β, IL-

6 e TNF-α. Esses mediadores ativam vias como p38MAPK/NF κB, gerando um ciclo de retroalimentação que amplifica ainda mais a resposta inflamatória.

As consequências vasculares são expressivas: a IL-1β promove inflamação endotelial, recrutamento de monócitos e formação de células espumosas, favorecendo lesões ateroscleróticas e estimulando a proliferação de células musculares lisas⁹. A IL-6 está associada a maior risco cardiovascular por induzir fatores pró-trombóticos e promover angiogênese. Além disso, hepatócitos esteatóticos liberam vesículas contendo microRNA-1 (miR-1), que intensificam a ativação inflamatória endotelial via NF-κB. O excesso de citocinas pró-inflamatórias causa disfunção endotelial, altera o tônus vascular e aumenta o risco de aterosclerose e DCV⁹.

A resistência à insulina representa tanto causa quanto consequência da MASLD. Ocorre pelo desacoplamento da interação entre a insulina e seu receptor (IRS-1), secundário à ação de citocinas inflamatórias que interferem no acoplamento substrato/receptor⁹. A baixa captação de glicose estimula mecanismos compensatórios de geração de energia — especialmente a liponeogênese —, enquanto o acúmulo de glicose na corrente sanguínea favorece a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), relacionados à produção exacerbada de ROS. Esse estresse oxidativo é particularmente danoso nos cardiomiócitos — que utilizam ácidos graxos como principal substrato energético — promovendo fibrose do miocárdio e insuficiência ventricular, com redução do débito cardíaco, aumento da resistência vascular periférica e formação de edemas⁹.

O fígado exerce papel central na coagulação, e na MASLD ocorre uma série de alterações que favorecem um estado de hipercoagulabilidade. A inflamação crônica estimula a produção de fatores de coagulação como fibrinogênio e fator tecidual, aumentando o risco de trombos e, conseqüentemente, de eventos cardiovasculares (infarto, AVC, tromboembolismo venoso⁹). À medida que a doença evolui para cirrose, o desequilíbrio entre fatores pró e anticoagulantes pode resultar tanto em sangramentos quanto em tromboembolismos.

O fibrinogênio em níveis elevados facilita a entrada de LDL na parede dos vasos, aumenta a expressão de moléculas de adesão e promove a formação de células espumosas⁹. Paralelamente, o

fator tecidual (TF), o FXII e o aumento do PAI-1 estimulam inflamação endotelial, reduzem a fibrinólise e intensificam a agregação plaquetária. Assim, a MASLD não é apenas uma doença hepática, mas um importante fator de risco sistêmico que contribui significativamente para a fisiopatologia das doenças cardiovasculares⁹.

A MASLD está intimamente relacionada à disfunção da barreira intestinal e a alterações da microbiota, fatores que ampliam a inflamação sistêmica e o risco cardiovascular¹¹. O aumento da permeabilidade intestinal permite que endotoxinas – especialmente o lipopolissacarídeo (LPS) – atravessem a mucosa e alcancem a circulação portal¹¹. No fígado, essas moléculas ativam as células de Kupffer por meio de receptores como TLR4, desencadeando vias inflamatórias (MAPK, NF-κB) e o inflamassoma NLRP3, com produção de citocinas pró-inflamatórias¹¹.

Além disso, a microbiota alterada na MASLD favorece a produção de metabólitos pró-aterogênicos, como o TMAO (trimetilamina N-óxido), derivado do metabolismo da colina¹². O TMAO intensifica a inflamação hepática, prejudica a sinalização da insulina e ativa vias como PERK-FoxO1¹². No sistema cardiovascular, promove inflamação endotelial, aumenta a agregação plaquetária, estimula a expressão de fator tecidual (favorecendo trombose) e contribui para fibrose cardíaca via TGF-β/SMAD3¹². Essa interação entre microbiota, permeabilidade intestinal e MASLD estabelece um eixo intestino-fígado-coração que desempenha papel central no risco de aterosclerose e DCV^{11,12}.

O aumento da secreção de angiotensina II na MASLD desregula os eixos de conversão associados a esse hormônio, promovendo a expressão de receptores scavenger nos macrófagos e contribuindo para a formação de células espumosas e para a aterosclerose⁹. Concomitantemente, o processo oxidativo decorrente da liponeogênese e lipólise exacerbadas no fígado culmina na formação de um fígado fibrótico.

Quanto ao sistema nervoso simpático (SNS), as alterações ocorrem secundariamente à hiperinsulinemia gerada pela resistência à insulina¹³. A insulina interage com o SNS via SNC (hipotálamo), gerando descarga de catecolaminas, vasoconstrição e aumento da pressão arterial nos órgãos¹³. No coração, há aumento da permeabilidade para citocinas inflamatórias secretadas pelo fígado, o que gera alterações no

inotropismo e cronotropismo cardíacos, tendo como consequência final a hipertrofia miocárdica^{9,13}.

Estudos de associação genômica ampla (GWAS) e análises de genes candidatos identificaram diversos polimorfismos que modulam o risco, a gravidade e a progressão da MASLD¹⁴. As análises genéticas humanas forneceram evidências de herdabilidade, o que explica, pelo menos em parte, a grande variabilidade nos fenótipos e no risco de progressão da doença. A identificação de fatores genéticos de predisposição permite reconhecer indivíduos com maior risco antes do aparecimento dos sintomas, viabilizando estratégias de prevenção e rastreamento precoce¹⁴. Os polimorfismos mais comumente descritos associados à MASLD foram identificados nos genes PNPLA3, TM6SF2 e GCKR, além de fatores epigenéticos como alterações de metilação do DNA e microRNAs que modulam significativamente o transcriptoma hepático¹⁴.

Considerado o fator genético de maior impacto na MASLD, o gene PNPLA3 codifica uma lipase que, em sua forma funcional (alelo C, I148), atua nos hepatócitos quebrando os triglicerídeos¹⁵. A variante I148M (alelo G) reduz a atividade lipolítica da enzima, levando ao acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos¹⁵. Esta mutação está fortemente associada a esteatose, MASH, fibrose e carcinoma hepatocelular, sendo seu efeito amplificado no contexto de ganho de peso corporal¹⁵. Os efeitos do polimorfismo se manifestam em dois compartimentos: fígado e tecido adiposo (tabela 1).

A variante E167K do gene TM6SF2 codifica a proteína E167K e está associada à maior gravidade histológica de esteatose¹⁶. Leva à diminuição da secreção de VLDL pelo fígado, com incapacidade de mobilizar lipídios neutros para a montagem de lipoproteínas de muito baixa densidade nos hepatócitos¹⁶. Consequentemente, aumentam os níveis de triacilgliceróis e a formação de gotículas lipídicas, promovendo o acúmulo de triglicerídeos intra-hepáticos e elevando o risco de MASH e fibrose¹⁶.

A expressão dos polimorfismos genéticos é modulada por fatores ambientais: a obesidade amplifica o efeito de PNPLA3 e TM6SF2, com indivíduos obesos portadores de risco genético apresentando maior acúmulo hepático de gordura¹⁷. Dietas ricas em frutose, carboidratos

simples e gorduras saturadas aumentam a lipogênese, com portadores de PNPLA3 I148M

Tabela 1. Efeitos do polimorfismo I148M da PNPLA3 no fígado e no tecido adiposo.

Localização	Efeito na Lipólise	Mecanismo	Consequência
<i>Fígado</i> (ação direta da PNPLA3)	DIMINUI	A enzima PNPLA3 mutada (I148M) é menos eficiente na quebra de TG dentro do fígado.	Acúmulo de gordura no fígado
<i>Tecido adiposo</i> (efeito sistêmico)	AUMENTA	Maior resistência à insulina no tecido adiposo, resultando em liberação excessiva de ácidos graxos para o fígado.	Maior fluxo de ácidos graxos para o fígado

mostrando maior sensibilidade a esses nutrientes¹⁷. O sedentarismo e a resistência à insulina aumentam a expressão fenotípica da doença, enquanto intervenções intensivas (exercício físico associado à restrição calórica) podem neutralizar parcialmente o risco genético¹⁷. Mesmo o consumo moderado de álcool pode acelerar a progressão em portadores da mutação PNPLA3¹⁷.

A MASLD evolui silenciosamente, geralmente sem manifestações clínicas específicas nas fases iniciais. A maioria dos pacientes é assintomática ou paucissintomática, podendo apresentar fadiga, desconforto abdominal vago no hipocôndrio direito ou hepatomegalia discreta¹⁸. O subdiagnóstico é frequente, pois não existe um biomarcador sérico único e específico para a doença, tornando o diagnóstico dependente da exclusão de outras causas (como hepatites virais e uso de álcool). Enzimas hepáticas normais podem mascarar a presença de esteatose ou esteatohepatite¹⁸.

Nos estágios avançados — esteatohepatite com fibrose ou cirrose —, surgem sinais de insuficiência hepática e hipertensão portal: icterícia, ascite, encefalopatia hepática, edema de membros inferiores e varizes esofágicas¹⁸. Pacientes

com MASH avançada apresentam mortalidade elevada, cujas principais causas são doenças cardiovasculares, seguidas de complicações de cirrose e carcinoma hepatocelular¹⁸.

Não há teste laboratorial específico para MASLD. As enzimas hepáticas (ALT/TGP, AST/TGO e GGT) podem estar discretamente elevadas, tipicamente com razão AST/ALT < 1, mas são inespecíficas¹⁹. O perfil metabólico costuma revelar resistência insulínica: glicemia de jejum elevada, HOMA-IR alterado e dislipidemia (colesterol e triglicerídeos elevados)¹⁹. Outros marcadores (bilirrubina, albumina, tempo de protrombina, plaquetas) auxiliam na avaliação da função hepática e na detecção de hipertensão portal, mas não permitem diagnóstico definitivo¹⁹.

A ultrassonografia abdominal é o método inicial de triagem para esteatose hepática, detectando alterações ecográficas típicas (fígado hiperecóico)²⁰. Contudo, sua sensibilidade cai significativamente para esteatose leve — especialmente em pacientes obesos — e só é confiável quando há gordura significativa no fígado (geralmente > 20-30% dos hepatócitos)²⁰. Para a avaliação da fibrose hepática, a elastografia transitória (FibroScan) e a elastografia por

ressonância magnética (MRE) são as técnicas não invasivas de escolha²⁰. O FibroScan mede a rigidez hepática e é amplamente validado, embora apresente sensibilidade reduzida para fibrose leve e em pacientes muito obesos²⁰. A elastografia por RM oferece maior acurácia, porém sua disponibilidade restrita e custo elevado limitam seu uso²⁰.

A biópsia hepática continua sendo o padrão-ouro para distinguir esteatose simples de esteatohepatite (MASH), avaliar o grau de fibrose e excluir outras causas de hepatopatia²¹. É indicada quando há dúvidas diagnósticas, suspeita de fibrose avançada ou antes de iniciar terapias específicas²¹. Contudo, trata-se de exame invasivo, com riscos de complicações e erro amostral, restrito a casos selecionados²¹.

As mudanças no estilo de vida – incluindo alimentação, atividade física e perda de peso – constituem a terapia de primeira linha no manejo da MASLD²². A perda de peso desempenha papel central: uma redução de 5% já pode resultar em diminuição da esteatose, enquanto perdas entre 7% e 10% estão associadas à melhora da MASH e da fibrose, com reversão do acúmulo de gordura, redução da inflamação e melhora da sensibilidade à insulina²².

No que diz respeito à alimentação, recomenda-se redução calórica de aproximadamente 30% da ingestão habitual, com ênfase na restrição de açúcares (especialmente glicose e frutose) para diminuir a lipogênese²². A Dieta Mediterrânea é particularmente indicada por seu caráter protetor, sendo rica em fibras, ácidos graxos mono e poli-insaturados e antioxidantes, e pobre em gorduras saturadas e frutose²². É fundamental também a redução significativa do consumo de álcool²². A prática de atividade física – pelo menos 150 minutos semanais de exercício moderado – contribui para a regulação do metabolismo de triglicerídeos, redução da gordura hepática, diminuição do estresse oxidativo e da inflamação, podendo inclusive atenuar a pressão portal em pacientes com cirrose²².

A cirurgia bariátrica destaca-se como a forma mais eficaz de promover perda de peso em pacientes com obesidade mórbida, com cerca de 80% dos indivíduos alcançando resolução da MASH após um ano de acompanhamento²³. Já o transplante de fígado constitui a única opção curativa para pacientes com doença hepática em estágio terminal e carcinoma hepatocelular, sendo considerado a última linha de tratamento²³. Requer

manejo rigoroso das comorbidades no período pós-operatório para prevenir a recorrência da doença²³.

As intervenções farmacológicas são indicadas principalmente para pacientes com estágios mais avançados da doença (fibrose \geq F2)²⁴. O Resmetirom destaca-se como a primeira droga aprovada pelo FDA, em 2024, para o tratamento da MASH – sendo até o momento o único fármaco aprovado para MASLD²⁴. Trata-se de um agonista seletivo do receptor de hormônio tireoidiano tipo β (THR- β)²⁴. Na MASH, a função desse receptor no fígado encontra-se comprometida, resultando em redução da função mitocondrial e da beta oxidação de ácidos graxos, associando-se ao aumento da fibrose²⁴. Seu mecanismo de ação consiste na ativação desse receptor hepático, contribuindo para a redução do acúmulo de gordura e promovendo a modulação do metabolismo lipídico hepático²⁴.

Os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs), como a Semaglutida, aumentam a secreção de insulina dependente da hiperglicemia, reduzem a secreção de glucagon, retardam o esvaziamento gástrico e diminuem o apetite e a ingestão calórica²⁵. Por mecanismo multifatorial ainda em investigação, promovem melhora dos danos hepáticos – com redução da esteatose, da inflamação e possivelmente da fibrose –, encontrando-se em fase 3 de estudo²⁵. Os inibidores de SGLT2 atuam impedindo a reabsorção de glicose no túbulo proximal renal, contribuindo para redução do estresse oxidativo e da inflamação hepática, com diminuição da esteatose – também em fase 3²⁵. O lanifibranor, agonista pan-PPAR, modula simultaneamente o metabolismo lipídico (PPAR-alfa), melhora a sensibilidade à insulina (PPAR-gama) e exerce efeitos anti-inflamatórios e antifibróticos (PPAR-delta), sendo igualmente uma estratégia promissora em fase 3²⁵.

Por fim, probióticos e simbióticos atuam na modulação do eixo intestino-fígado, restaurando o equilíbrio da microbiota e reforçando a integridade da barreira intestinal²⁶. Ao reduzir a translocação de LPS para a circulação portal, contribuem para a diminuição da inflamação hepática e para a melhora do metabolismo lipídico e glicêmico, refletindo-se clinicamente na redução da esteatose e da atividade das enzimas hepáticas²⁶.

A MASLD não deve ser compreendida apenas como uma doença hepática isolada, mas como a manifestação hepática de uma síndrome

metabólica sistêmica, fortemente associada à obesidade, ao diabetes mellitus tipo 2 e à dislipidemia. O manejo adequado exige a atuação de uma equipe multiprofissional composta por hepatologistas, endocrinologistas, nutricionistas, educadores físicos e psicólogos²⁷. A prevenção primária e a educação em saúde assumem papel central: intervenções precoces no estilo de vida são capazes de interromper ou retardar a progressão da doença²⁷. É fundamental que a educação em saúde enfatize a MASLD como fator de risco sistêmico — e não apenas como condição hepática —, ampliando a compreensão do paciente sobre a gravidade e as implicações da doença²⁷.

A MASLD tem se consolidado como a indicação de crescimento mais rápido para o transplante de fígado em países ocidentais, refletindo tanto a progressão silenciosa da doença quanto sua íntima relação com a epidemia global de distúrbios metabólicos^{7,18}. O custo associado ao manejo da cirrose descompensada, aos transplantes hepáticos e ao tratamento das múltiplas comorbidades sobrecarrega os sistemas de saúde e desvia recursos de outras áreas essenciais. O rastreamento seletivo de grupos de alto risco (obesos e portadores de diabetes tipo 2), utilizando métodos diagnósticos não invasivos como a elastografia, é fundamental para identificar pacientes com fibrose avançada²⁰. O fortalecimento da atenção primária, aliado a programas de educação nutricional e incentivo à atividade física, é indispensável para conter o avanço da doença e reduzir seus impactos individuais e coletivos.

Conclusões

A Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD) configura-se como uma verdadeira epidemia silenciosa global, impulsionada pelas crescentes taxas de obesidade e diabetes mellitus tipo 2, com forte potencial de se tornar a principal indicação para transplante hepático nas próximas décadas. Seu caráter multissistêmico — envolvendo fígado, sistema cardiovascular, rim, intestino, tecido adiposo e sistema nervoso autônomo — exige uma mudança de perspectiva na qual a doença seja compreendida dentro de um contexto metabólico sistêmico amplo, e não como uma condição hepática isolada.

Do ponto de vista fisiopatológico, os avanços no entendimento dos mecanismos de estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, cascata

inflamatória, desregulação do eixo intestino-fígado e dos polimorfismos genéticos de risco têm iluminado as bases moleculares da doença, abrindo perspectivas para novas abordagens diagnósticas e terapêuticas. A aprovação do Resmetirom pelo FDA em 2024 — o primeiro fármaco aprovado especificamente para a MASH — representa um marco histórico no campo terapêutico, validando a estratégia de intervenções hepato-centradas. O desenvolvimento de novos agentes metabólicos em fase 3 — agonistas de GLP-1, inibidores de SGLT2 e lanifibranor — traz a perspectiva de um tratamento mais abrangente, especialmente para pacientes com múltiplas comorbidades metabólicas.

O futuro aponta para a consolidação da medicina personalizada, com tratamentos ajustados à gravidade da fibrose e ao perfil genético e metabólico individual. No entanto, o sucesso em larga escala dependerá, sobretudo, da capacidade dos sistemas de saúde pública em fortalecer a atenção primária, promover o rastreamento precoce, combater o ambiente obesogênico e educar a população sobre os riscos de uma doença que avança em silêncio. A integração entre prevenção, diagnóstico precoce, tratamento multidisciplinar e políticas públicas robustas é a chave para conter o avanço da MASLD e mitigar seu impacto individual e coletivo.

Referências

1. Sadler TW, Langman. *Embriologia Médica*. 13. ed. Wolters Kluwer Health; 2015.
2. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Anatomia Orientada para a Clínica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2023.
3. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 6. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014.
4. Burt AD, Ferrell LD, Hübscher SG, editors. *MacSween's Pathology of the Liver*. 8. ed. Philadelphia: Elsevier; 2023.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins & Cotran Patologia — Bases Patológicas das Doenças*. Elsevier; 2013.
6. Baynes JW, Dominiczak MH. *Bioquímica Médica*. 5. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan; 2019.
7. Vancells Lujan P, Viñas Esmel E, Sacanella Meseguer E. Overview of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and the Role of Sugary Food Consumption and Other Dietary Components in Its Development. *Nutrients*.

2021;13(5):1442.

8. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):907-22.

9. Li M, Wang H, Zhang XJ, Cai J, Li H. NAFLD: An Emerging Causal Factor for Cardiovascular Disease. *Physiology (Bethesda)*. 2023;38(6). doi: 10.1152/physiol.00013.2023.

10. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47

11. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):63.

12. Chen S, Henderson A, Petriello MC, Romano KA, Gearing M, Miao J, et al. Trimethylamine N-Oxide Binds and Activates PERK to Promote Metabolic Dysfunction. *Cell Metab*. 2019;30(6):1141-51.

13. Adori M, et al. Hepatic innervations and nonalcoholic fatty liver disease. *Thieme*. 2023;43(1-4). PMID: 37156523.

14. Sookoian S, Pirola CJ. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2017;23(1):1-12.

15. Nicoletti A, Ponziani FR, Biolato M, Valenza V, Marrone G, Sganga G, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4814-34.

16. Kozlitina J, et al. Exome-wide association study identifies TM6SF2 and PNPLA3 as genetic variants regulating liver fat content. *Nature Genetics*. 2014;46(4):352-356.

17. Grander C, Grabherr F, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2023;119(9):1787-98.

18. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in

2015. *World J Hepatol*. 2015;7(11):1450.

19. Feldman M et al. Sleisenger & Fordtran Tratado Gastrointestinal e Doenças do Fígado. 9. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier; 2014.

20. Pereira BB, Filetti FM. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e sua relação com a obesidade e perda de peso. *Revista Ensino, Educação & Ciências Exatas*. 2023;3(Edição Especial).

21. Leow WQ, Chan AW, Mendoza PGL, Lo R, Yap K, Kim H. Non-alcoholic fatty liver disease: the pathologist's perspective. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S302-18.

22. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology*. 2016;63(6):2032- 43.

23. Anja G, Lefere S. Bariatric surgery for NAFLD: indications and post-operative management. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(1):1-10.

24. Brisnovali NF, Haney C, Goedeke L. Rezdiffra™ (resmetirom): a THR-β agonist for non alcoholic steatohepatitis. *Trends Pharmacol Sci*. 2024. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147\(24\)00184-6](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147(24)00184-6)

25. Nevola R, Epifani R, Imbriani S, Tortorella G, Aprea C, Galiero R, et al. GLP-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1703.

26. Rodrigues BR, Antonangelo LR, Rodrigues FN, Oliveira CF de. Probióticos na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA): uma revisão integrativa. *Braz J Health Rev*. 2023;6(5):23234-50.

27. Jesus RP de, Oliveira LPM de, Lyra LGC. *Nutrição e Hepatologia: abordagem terapêutica clínica e cirúrgica*. 1. ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2014.