

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Capítulo 7

DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA METABÓLICA: IMPLICAÇÕES ENDÓCRINAS, METABÓLICAS E ESTÉTICAS

LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
DÊNISON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
RENATO BRUNO JOTA DE ALCÂNTARA²
GABRIELLE DOS SANTOS BARBOSA¹
JÉSSICA DA SILVA ROCHA¹
ADRIANE DANTAS DA NÓBREGA¹
LARISSA DOS SANTOS SAMPAIO¹
ANDERSON CRISTOPHER MEDEIROS FANTI¹

MARCELLY CRISTINA ALVES FANTI¹
CAUANY OLIVEIRA FERREIRA¹
MARINA ROSSI CARRARO³
JOÃO PEDRO KURTZ GRITTI³
MURIEL MAYER OLIVEIRA²
JADEANY SABRINE BERTOUDO MACHADO
VALENÇA⁴
JÚLIA SANTOS LIMA⁵

¹Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.

²Discente – Medicina na Universidade Sul de Santa Catarina.

³Discente – Medicina na Universidade Estadual de Londrina.

⁴Discente – Medicina na Universidade de Pernambuco.

⁵Discente – Medicina no Centro Universitário IMEPAC.

Palavras-chave: Doença Hepática; Implicações Endócrinas. Hepatologia

DOI

10.59290/2990005297

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM), atualmente reconhecida como *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD), é hoje uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo, atingindo uma parcela expressiva da população. Essa condição é caracterizada pelo acúmulo de gordura, principalmente triglicerídeos, dentro dos hepatócitos, em pessoas sem consumo relevante de álcool. Na prática, representa a manifestação hepática da síndrome metabólica, refletindo alterações sistêmicas que envolvem resistência à insulina, obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes tipo 2.

A mudança na nomenclatura da doença reflete uma nova compreensão sobre sua origem: o principal fator associado ao seu desenvolvimento não é a ausência de álcool, mas sim a presença de disfunção metabólica. Assim, o termo MASLD busca englobar os mecanismos celulares, hormonais e inflamatórios envolvidos em sua fisiopatologia. Entre eles, a resistência à insulina ocupa papel central, pois favorece a quebra excessiva de gorduras, o aumento de ácidos graxos livres na circulação e a produção exacerbada de lipídios no fígado, o que leva à inflamação e, em estágios mais avançados, à fibrose.

Além dos efeitos metabólicos e hepáticos, a DHGM também está associada a repercussões endócrinas e manifestações estéticas que muitas vezes passam despercebidas no atendimento clínico. Alterações cutâneas, como *acanthosis nigricans*, xantasma, eritema palmar e *skin tags*, podem refletir diretamente a resistência insulínica e o estado inflamatório crônico. Esses sinais, além de indicarem desequilíbrio metabólico, impactam a autoestima e a qualidade de vida dos pacientes, mostrando que a doença ultrapassa o aspecto fisiológico e alcança também o campo estético.

Considerando sua elevada prevalência e o amplo espectro de manifestações clínicas, compreender a DHGM em suas múltiplas dimensões é essencial para o diagnóstico precoce e para uma abordagem terapêutica eficaz. Diante disso, o presente capítulo tem como objetivo discutir as implicações endócrinas, metabólicas e estéticas da Doença Hepática Gordurosa Metabólica, explorando sua definição, mecanismos fisiopatológicos, formas de apresentação e possibilidades de tratamento.

METODO

A presente revisão científica foi conduzida por meio de uma busca sistematizada em bases de dados reconhecidas pela relevância acadêmica, incluindo: PubMed, Scopus, *Web of Science*, Elsevier, *Science Direct*, SciELO, *Cochrane Library*, MEDLINE, LILACS e Google Acadêmico. Foram utilizados descritores combinados com operadores booleanos, tais como: (“*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*” OR “*Nonalcoholic Fatty Liver Disease*” OR “*MASLD*” OR “*MAFLD*”) AND (“*Metabolic Syndrome*” OR “*Insulin Resistance*” OR “*Obesity*” OR “*Endocrine Manifestations*” OR “*Cutaneous Manifestations*” OR “*Diagnosis*” OR “*Treatment*”), a fim de identificar estudos pertinentes publicados nos últimos cinco anos (2020–2025).

Foram adotados critérios de elegibilidade rigorosos para a seleção dos artigos, com análise sequencial dos títulos, resumos e, posteriormente, dos textos completos. Essa triagem inicial resultou em um total de 10.403 estudos, dos quais 18 foram incluídos na revisão por abordarem de forma direta os aspectos clínicos, fisiopatológicos, endócrinos e estéticos da Doença Hepática Gordurosa Metabólica, bem como os avanços recentes em seu diagnóstico e manejo. Os artigos excluídos não atenderam aos critérios de relevância, apresentaram acesso restrito

ou não contemplaram desfechos significativos relacionados à temática.

Os estudos selecionados contemplaram publicações em português e inglês e foram avaliados quanto à metodologia, resultados, discussão e conclusões apresentadas. A síntese das evidências permitiu identificar os principais mecanismos fisiopatológicos associados à resistência insulínica, as correlações metabólicas e hormonais envolvidas na progressão da doença, bem como suas manifestações dermatológicas e implicações sistêmicas. A análise crítica possibilitou reconhecer lacunas na literatura atual e contribuir para a discussão de estratégias clínicas e preventivas que possam aprimorar o diagnóstico precoce, o acompanhamento multidisciplinar e o manejo da DHGM/MASLD.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença hepática gordurosa metabólica é a doença mais comum do fígado, estando associada a diversos distúrbios metabólicos e cardiovasculares, tais como obesidade, sobre peso, resistência à insulina, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes tipo 2 (DM2) (JUNIOR *et al.*, 2024). Esta patologia de etiopatogenia heterogênea e multifatorial é uma manifestação hepática que contribui para a progressão de uma variedade de distúrbios metabólicos e que tem estreita ligação, por vezes de forma precoce, com outras comorbidades. Especialmente em casos mais graves, a DHGM pode, inclusive, acarretar repercussões dermatológicas e estéticas, traduzidas em alterações cutâneas que podem prejudicar a autopercepção e a satisfação com a aparência física dos pacientes (KIM *et al.*, 2021).

Sendo assim, a partir da avaliação crítica de evidências clínicas e de estudos publicados, nesse capítulo serão abordados os resultados referentes à: definição da DHGM - desde esteato-hepatite até a consolidação do conceito de

MASLD/MAFLD -, sua fisiopatologia - com ênfase nos mecanismos celulares e metabólicos que levam ao acúmulo de gordura hepática e à inflamação crônica - implicações endócrinas, metabólicas e consequências estéticas e dermatológicas secundárias à doença, os métodos diagnósticos e biomarcadores utilizados atualmente, as estratégias para prevenção e manejo clínico, e finalmente, serão discutidas novas abordagens e perspectivas futuras na pesquisa e tratamento da doença hepática gordurosa metabólica

Definição e Terminologia: da Esteato-Hepatite ao Conceito de MASLD/MAFLD

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) foi definida em 2023 pela presença de esteatose hepática associada à disfunção metabólica. Ela está presente em mais de 38% da população adulta e aproximadamente 7–14% de crianças e adolescentes. Essas taxas são muito maiores em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), com uma prevalência estimada de 70% para MASLD, com aproximadamente metade apresentando a forma mais progressiva com esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH) e cerca de um em cada cinco apresentando fibrose hepática avançada.

A forma mais progressiva de esteato-hepatite associada à disfunção metabólica foi determinada como MASH, determinada por inflamação lobular, balonização dos hepatócitos e diferentes graus de fibrose, que podem evoluir para esteato-hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular.

Em 2020, a doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MAFLD) incluiu fatores de riscos metabólicos em pacientes com condições hepáticas coexistentes, substituindo o termo doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), considerado um distúrbio fortemente relacionado à disfunção metabólica

em vez de estabelecido pela ausência do consumo de álcool. Assim, o termo MASLD foca em perfis metabólicos e pode apoiar uma abordagem mais integrada, melhorando o gerenciamento e os resultados para pacientes com comorbidades metabólicas hepáticas.

Os critérios diagnósticos para MASLD exigem evidências de esteatose hepática em conjunto com pelo menos um fator de risco cardiometabólico, incluindo sobrepeso/obesidade, DM2, resistência à insulina, dislipidemia ou hipertensão.

Fisiopatologia da Doença Hepática Gordurosa Metabólica

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM), anteriormente denominada Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), é atualmente reconhecida como a principal causa de doença hepática crônica no mundo, afetando aproximadamente 25% da população global (FERNANDES *et al.*, 2024). Trata-se de uma condição caracterizada pelo acúmulo excessivo de lipídios, especialmente triglicerídeos, no interior dos hepatócitos, em indivíduos sem consumo significativo de álcool. Segundo Godoy-Matos *et al.* (2022), a DHGM “compreende um espectro de manifestações hepáticas associadas a distúrbios metabólicos e cardiovasculares, como obesidade, resistência à insulina, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes tipo 2”, sendo considerada a expressão hepática da síndrome metabólica.

O conceito de DHGM surge da necessidade de enfatizar o papel central da disfunção metabólica em sua fisiopatologia. Fernandes *et al.* (2024) descrevem que a gênese da doença “reside na insulinoresistência e na acumulação de gordura no interior dos hepatócitos”, mecanismo que desencadeia uma série de alterações celulares e inflamatórias que progridem da esteatose simples até a esteato-hepatite e, eventualmente, à fibrose e cirrose hepática.

O fígado é um órgão fundamental no metabolismo lipídico e glicídico. Em condições fisiológicas, a insulina exerce papel inibitório sobre a lipólise no tecido adiposo. Entretanto, na resistência insulínica situação típica da síndrome metabólica há falha nessa inibição, o que resulta em liberação excessiva de ácidos graxos livres (AGL) para a circulação (FERNANDES *et al.*, 2024). Esses AGL são captados pelo fígado, promovendo acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos. Além disso, mesmo na presença de resistência à insulina sistêmica, a lipogênese hepática se mantém sensível ao hormônio, perpetuando a síntese de novos lipídios intra-hepáticos (FERNANDES *et al.*, 2024).

Godoy-Matos *et al.* (2022) reforçam que a DHGM é caracterizada “pelo aumento do conteúdo hepático de gordura (quando ultrapassa 5% do parênquima)”, e pode ser classificada em esteatose simples, quando há apenas excesso de gordura, ou esteato-hepatite, quando há inflamação e balonização dos hepatócitos, com ou sem fibrose. Essa progressão está intimamente relacionada à produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) decorrentes do estresse oxidativo, que ativam vias inflamatórias mediadas pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (FERNANDES *et al.*, 2024). Essas moléculas pró-inflamatórias induzem apoptose e recrutamento de células de Kupffer e estrelas hepáticas, culminando em fibrose.

De acordo com Cerqueira e Menezes (2019), “a DHGNA apresenta alterações na função e nas enzimas hepáticas ocasionadas pelo acúmulo de gordura no fígado, podendo resultar em diferentes estágios da esteato-hepatite, evoluir para cirrose hepática ou até mesmo para carcinoma hepatocelular”. Assim, a progressão da doença está relacionada a um ciclo vicioso de inflamação, necrose e regeneração hepatocitária desorganizada.

A estreita relação entre DHGM e síndrome metabólica é amplamente documentada. Godoy-Matos *et al.* (2022) definem a doença como “a expressão hepática da síndrome metabólica”, já que compartilham fatores de risco como obesidade visceral, dislipidemia aterogênica, hipertensão e hiperglicemia. Fernandes *et al.* (2024) observam que cerca de 70% dos indivíduos diabéticos tipo 2 apresentam algum grau de DHGM, e que o diagnóstico dessa condição “duplica a mortalidade por todas as causas e a relacionada à doença hepática”.

Cerqueira e Menezes (2019) também encontraram alta correlação entre as duas patologias, destacando que “49% dos indivíduos com síndrome metabólica apresentaram DHGNA”, reforçando a importância do manejo conjunto dessas condições. A resistência insulínica, presente em ambos os quadros, é o elo fisiopatológico comum: promove aumento do influxo de AGL para o fígado, estímulo à lipogênese de novo e redução na exportação de lipídios na forma de VLDL (FERNANDES *et al.*, 2024).

O acúmulo de gordura no fígado não é, por si só, suficiente para causar inflamação ou fibrose. A progressão da doença requer a presença de um “segundo golpe” fisiopatológico, conceito clássico descrito por Day e James (1998) e ainda vigente, embora atualmente expandido para um modelo de “múltiplos golpes”. Nesse contexto, os fatores como disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, endotoxemia intestinal e ativação imunológica são determinantes na transição de esteatose simples para esteato-hepatite (FERNANDES *et al.*, 2024).

As EROs produzidas durante a oxidação de ácidos graxos promovem peroxidação lipídica e dano às organelas celulares. O resultado é a liberação de citocinas inflamatórias, que amplificam o recrutamento de células imunes e ativam as células estreladas hepáticas — principais res-

ponsáveis pela deposição de colágeno e desenvolvimento de fibrose. Segundo Godoy-Matos *et al.* (2022), “pessoas com esteato-hepatite (ESH) podem evoluir com diferentes graus de fibrose, podendo chegar à cirrose (5%) e apresentar complicações como hipertensão portal ou carcinoma hepatocelular”.

Além dos fatores metabólicos clássicos, estudos recentes apontam a microbiota intestinal e a predisposição genética como moduladores importantes da fisiopatologia. A disbiose intestinal pode aumentar a permeabilidade da mucosa, permitindo a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos para a circulação, o que ativa receptores de Toll-like no fígado e amplifica a inflamação hepática (FERNANDES *et al.*, 2024). Certos polimorfismos genéticos, como nos genes PNPLA3 e TM6SF2, também estão associados a maior risco de acúmulo lipídico e progressão para fibrose, independentemente da obesidade.

A evolução natural da DHGM varia de acordo com fatores individuais, como peso corporal, controle glicêmico e presença de inflamação hepática. Em indivíduos com esteato-hepatite, cerca de 20% a 30% podem progredir para fibrose avançada e 5% para cirrose (GODOY-MATOS *et al.*, 2022). Essa última condição representa um estágio irreversível, caracterizado por desorganização da arquitetura hepática, hipertensão portal e risco aumentado de carcinoma hepatocelular. Fernandes *et al.* (2024) destacam que “a presença de fibrose avançada é o maior preditor de mortalidade entre os pacientes com DHGM”.

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica constitui, portanto, uma condição multifatorial, resultante da interação entre resistência à insulina, fatores genéticos, disfunção mitocondrial e inflamação crônica de baixo grau. Seu entendimento fisiopatológico é essencial para o diag-

nóstico precoce e o tratamento eficaz, especialmente em populações com alta prevalência de obesidade e diabetes. Como afirmam Cerqueira e Menezes (2019), “o incentivo à melhoria do estilo de vida, com intenção de prevenção e controle dos fatores de risco, resulta em menor incidência e avanço no desenvolvimento dessas doenças”.

Implicações Endócrinas

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM), anteriormente denominada doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), representa atualmente a principal causa de doença hepática crônica no mundo (YOUNOSSI *et al.*, 2023). Sua fisiopatologia está intimamente relacionada à resistência à insulina e à síndrome metabólica, configurando-se como a manifestação hepática dessas condições sistêmicas (EASL, 2024; CHALASANI *et al.*, 2023). O processo envolve aumento do fluxo de ácidos graxos livres provenientes do tecido adiposo para o fígado, redução da oxidação mitocondrial e intensificação da lipogênese de novo, resultando no acúmulo intra-hepático de triglicerídeos. Esse acúmulo desencadeia estresse oxidativo e inflamação, que, em casos mais avançados, podem evoluir para esteato-hepatite metabólica (MASH) (RINELLA *et al.*, 2023).

As implicações endócrinas associadas à DHGM são amplas e clinicamente relevantes. Entre as principais encontram-se obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica e dislipidemia. Além dessas, destacam-se condições como síndrome dos ovários policísticos (SOP), hipotireoidismo subclínico, hipogonadismo, hipopituitarismo e apneia obstrutiva do sono (MANTOVANI *et al.*, 2022; SBEM, 2024). Essas doenças compartilham mecanismos fisiopatológicos comuns baseados na resistência à insulina, na disfunção adipoci-

tária e em alterações no eixo fígado-tecido adiposo-pâncreas, o que reforça a natureza sistêmica da DHGM.

O diabetes mellitus tipo 2 apresenta uma relação bidirecional com a DHGM. O acúmulo ectópico de gordura hepática e a expansão do tecido adiposo promovem inflamação crônica de baixo grau mediada por macrófagos, com liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), que interferem na sinalização da insulina (GOLDMAN & SCHAFER, 2020). Paralelamente, ocorre redução dos níveis de adiponectina, hormônio com propriedades anti-inflamatórias e sensibilizadoras da insulina. O aumento dos ácidos graxos livres circulantes prejudica a ação da insulina sobre o fígado e o músculo esquelético, intensificando a resistência insulínica sistêmica (MANTOVANI *et al.*, 2022). Dessa forma, tanto o DM2 quanto a DHGM agravam-se mutuamente, criando um ciclo metabólico deletério.

O hipotireoidismo subclínico também tem sido reconhecido como fator de risco independente para o desenvolvimento e a progressão da DHGM (MANTOVANI *et al.*, 2023). Essa condição, caracterizada por níveis elevados de TSH com concentrações normais de hormônios tireoidianos livres, prejudica o metabolismo lipídico e a sensibilidade à insulina. Estudos recentes evidenciam maior prevalência de DHGM em indivíduos com disfunção tireoidiana, especialmente mulheres e idosos (SBEM, 2024). Os mecanismos fisiopatológicos incluem redução da taxa metabólica basal, aumento da lipogênese hepática, diminuição da oxidação de ácidos graxos e acúmulo de triglicerídeos hepáticos. Além disso, a disfunção tireoidiana agrava o estresse oxidativo e a inflamação, favorecendo a progressão para esteato-hepatite e fibrose (MANTOVANI *et al.*, 2023).

Entre as doenças endócrinas femininas, a síndrome dos ovários policísticos (SOP) apresenta forte associação com a DHGM. Trata-se de um distúrbio prevalente em mulheres em idade reprodutiva, frequentemente acompanhado de resistência à insulina, presente em cerca de 50% a 80% dos casos, e de síndrome metabólica (HARRISON, 2022). A prevalência de DHGM em mulheres com SOP varia entre 12% e 60%, dependendo do fenótipo clínico e metabólico (SBEM, 2024). O hiperandro-genismo e a resistência à insulina promovem acúmulo de gordura hepática, aumento do estresse oxidativo e inflamação, predispondo à esteato-hepatite e fibrose hepática (MANTOVANI *et al.*, 2022). Assim, a SOP é considerada uma condição de risco metabólico elevado para o desenvolvimento de DHGM, mesmo em mulheres não obesas.

O hipogonadismo, caracterizado pela deficiência na produção de hormônios sexuais (testosterona em homens e estrogênio em mulheres), também mantém relação bidirecional com a DHGM. Homens com baixos níveis de testosterona apresentam maior resistência à insulina, acúmulo de gordura visceral e alterações no metabolismo lipídico, fatores que favorecem o acúmulo hepático de gordura. Em contrapartida, a inflamação crônica e a resistência à insulina associadas à DHGM reduzem a produção hepática de SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais), diminuindo a testosterona bi-disponível e agravando o quadro de hipogonadismo (GODAR *et al.*, 2023). Essa interação reforça a necessidade de avaliação hormonal em pacientes do sexo masculino com DHGM, uma vez que a correção do hipogonadismo pode impactar positivamente o metabolismo hepático.

Por fim, o hipopituitarismo, especialmente quando há deficiência de hormônio do crescimento (GH) e/ou de hormônios gonadais, está

associado a distúrbios metabólicos que contribuem para o acúmulo de gordura hepática. A deficiência de GH reduz a lipólise e aumenta a resistência à insulina, promovendo disfunções metabólicas semelhantes às observadas na DHGM (MANTOVANI *et al.*, 2023). Assim, o hipopituitarismo é reconhecido como um fator de risco endócrino relevante para a DHGM, sendo fundamental o rastreamento e o manejo precoce dessas alterações hormonais em pacientes com disfunção hipofisária.

Diante disso, a DHGM deve ser compreendida como uma condição multifatorial e sistêmica, na qual distúrbios endócrinos desempenham papel central tanto na sua gênese quanto na sua progressão. O entendimento das interações entre o metabolismo hepático e o sistema endócrino é essencial para o manejo integrado do paciente, permitindo estratégias terapêuticas mais eficazes e voltadas à prevenção das complicações metabólicas e hepáticas (EASL, 2024; MANTOVANI *et al.*, 2022; SBEM, 2024).

Alterações Metabólicas Associadas

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM), ou MASLD, transcende sua definição como uma simples esteatose, posicionando-se como o epicentro de uma profunda desregulação metabólica sistêmica. A recente transição taxonômica, endossada por consensos globais, abandona o termo "não alcoólica" para sublinhar que a disfunção metabólica é o critério diagnóstico central (EASL *et al.*, 2024). Longe de ser uma condição hepática isolada, a DHGM é, em essência, a expressão hepática da síndrome metabólica, mantendo uma relação bidirecional e sinérgica com suas comorbidades (LEE *et al.*, 2024).

O mecanismo fulcral que unifica a DHGM às suas complicações sistêmicas é a Resistência à Insulina (RI). Nos tecidos periféricos, como o

adiposo e o muscular, a RI resulta em lipólise descontrolada e captação inadequada de glicose. Isso promove um influxo aumentado de ácidos graxos livres (AGL) para o fígado e exacerba a hiperglicemia (LEE *et al.*, 2024). Paradoxalmente, no hepatócito, a RI falha em suprimir a gliconeogênese, mas preserva o estímulo à lipogênese de novo (DNL), criando um ciclo vicioso onde a hiperglicemia e a hiperinsulinemia compensatória alimentam diretamente a produção de gordura hepática (ADA, 2025).

Como consequência direta dessa desregulação hepática, emerge a dislipidemia aterogênica, um perfil lipídico de alto risco cardiovascular. A sobrecarga de substratos (AGL e glicose) e a DNL exacerbada levam a uma superprodução e secreção de partículas de VLDL (lipoproteínas de muito baixa densidade) grandes e enriquecidas em triglicerídeos (VARGHESE *et al.*, 2025). Este processo não só causa a hipertrigliceridemia, mas, através de trocas lipídicas plasmáticas, gera o fenótipo completo da "tríade lipídica": níveis reduzidos de HDL-colesterol e a predominância de partículas de LDL pequenas e densas (sdLDL), que são altamente aterogênicas (MISU *et al.*, 2023).

Para além dos lipídios e da glicose, o dano tecidual é impulsionado pela glicotoxicidade e lipotoxicidade. A hiperglicemia crônica (glicotoxicidade) fornece substrato para a DNL e gera espécies reativas de oxigênio (EROs) (LEE *et al.*, 2024). Paralelamente, quando a capacidade do hepatócito de esterificar AGL em triglicerídeos (uma forma de armazenamento relativamente inerte) é superada, acumulam-se intermediários lipídicos tóxicos como ceramidas e diacilgliceróis. Esta lipotoxicidade induz estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial e ativação de vias inflamatórias. A análise metabolômica, inclusive, já identifica alterações em vias de aminoácidos em fases iniciais da doença (WANG *et al.*, 2022).

Portanto, a DHGM atua como um "órgão endócrino" desregulado, perpetuando um ciclo de RI, dislipidemia e inflamação sistêmica de baixo grau. Este ambiente metabólico hostil é o principal responsável pela aceleração da fibrose hepática em direção à MASH (esteato-hepatite) e, crucialmente, pelo risco cardiovascular elevado que define a mortalidade primária nesses pacientes (MISU *et al.*, 2023). A abordagem terapêutica, por conseguinte, deve visar a correção metabólica sistêmica, e não apenas a redução da esteatose hepática (EASL *et al.*, 2024).

Impactos Estéticos e Dermatológicos

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM), também chamada de *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD), vai além do fígado ela pode se manifestar visivelmente na pele, nos cabelos e na aparência geral. Essas transformações estético-dermatológicas, muitas vezes negligenciadas, oferecem pistas valiosas sobre a saúde metabólica do indivíduo (LEE & PARK, 2024).

Entre as alterações mais comuns observadas estão: *acanthosis nigricans* (escurecimento das pregas da pele, como no pescoço e axilas), xantasma periocular (placas amareladas ao redor dos olhos), eritema palmar (vermelhidão nas palmas das mãos), pólipos cutâneos (*skin tags*) e rosácea ou prurido persistente (KIM; LEE, 2023). Essas mudanças não são apenas questões de estética elas refletem o que está acontecendo internamente, especialmente em relação ao metabolismo e à função hepática.

Os mecanismos que ligam a DHGM às manifestações cutâneas são múltiplos, mas já bem compreendidos. A resistência à insulina, núcleo fisiopatológico da MASLD, estimula a proliferação de queratinócitos e melanócitos, levando ao escurecimento e espessamento da pele na *acanthosis nigricans* (CHUNG *et al.*, 2022). Já

a dislipidemia, caracterizada por níveis elevados de LDL e triglicerídeos, relaciona-se fortemente ao surgimento de xantelasmas. Além disso, o estresse oxidativo e a inflamação crônica de baixo grau provocam alterações na estrutura dérmica e nos vasos sanguíneos, explicando o eritema palmar e os angiomas em “aranha” típicos de disfunção hepática (COTRIM *et al.*, 2021).

Do ponto de vista estético, essas manifestações podem afetar significativamente a autoestima e a percepção corporal dos pacientes. No entanto, sob o olhar clínico, elas são importantes marcadores de alerta precoce para distúrbios metabólicos silenciosos. A observação atenta de sinais como *acanthosis nigricans*, xantelasma ou prurido pode direcionar a investigação de DHGM e suas comorbidades associadas (WONG *et al.*, 2023).

Assim, uma abordagem integrada entre dermatologia, endocrinologia e hepatologia é fundamental não apenas para tratar o fígado, mas para cuidar do indivíduo de forma global, reconhecendo que saúde metabólica e aparência estética caminham lado a lado (LEE & PARK, 2024).

Métodos Diagnósticos e Biomarcadores

Normalmente, a doença hepática gordurosa metabólica é assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos como cansaço, indisposição e, eventualmente, leve dor ou incômodo na região do hipocôndrio direito. Isso dificulta a sua investigação na porta de entrada dos serviços de saúde. Dessa forma, para detecção da presença de DHGM é utilizado exames de imagem ou biópsia, além de no mínimo 1 de 3 condições cardiometabólicas: IMC ≥ 25 kg/m², conviver com diabetes mellitus tipo 2 ou desregulação metabólica (RINELLA *et al.*, 2023).

Os parâmetros para afirmar a existência de desregulação metabólica na DHGM é possuir

um dentre esses critérios: circunferência abdominal (CA) >94 cm para homens e >80 cm mulheres, HDL <40 mg/dl para o sexo masculino e <50 mg/dl para o sexo feminino, triglicérides >150 mg/dl, pressão arterial maior que 130/85 mmHg, estado de pré-diabetes ou diabetes (GODOY-MATOS *et al.*, 2023).

O exame de imagem mais usado para o diagnóstico de doença hepática gordurosa metabólica é a ultrassonografia (USG), considerada um estudo de imagem de primeira linha. Na imagem ultrassonográfica, a alteração esteatótica do fígado pode ser visualizada como hiperecogenicidade do órgão devido a vacúolos de lipídios, obscurecimento das margens vasculares e heterogeneidade do parênquima (SWEET *et al.*, 2017). A biópsia, mesmo que seja padrão ouro para diagnóstico, não é a mais utilizada por ser invasiva.

Após o diagnóstico, o paciente deve ser monitorado, para ver a função hepática e possíveis lesões hepatocelulares. Portanto, pode ser utilizados como análise laboratorial, TGO, TGP e gama-GT, para ver lesão hepatorenal, além de albumina, tempo de protrombina e teste de coagulação para ver função hepática.

Estratégias de Prevenção e Manejo Clínico

A abordagem da Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM) envolve estratégias multifatoriais que incluem modificações no estilo de vida, intervenções farmacológicas, acompanhamento clínico regular e, em casos selecionados, tratamento cirúrgico. A base do manejo reside na promoção de hábitos saudáveis, visando principalmente a perda e manutenção do peso corporal.

As intervenções no estilo de vida são consideradas a pedra angular do tratamento da DHGM, sendo recomendadas para todos os pacientes (MOREIRA *et al.*, 2023). A perda de peso está diretamente relacionada à melhora da este-

atose hepática, com uma relação dose-resposta entre a magnitude da perda ponderal e a melhora histológica (MOREIRA *et al.*, 2023). Especificamente, uma redução de mais de 7% no peso corporal é recomendada para melhorar a esteatohepatite sem piora da fibrose (MOREIRA *et al.*, 2023).

A adoção de dieta balanceada e prática regular de exercícios físicos tem eficácia comprovada na reversão da condição hepática e na redução do risco cardiovascular (GODOY-MATOS *et al.*, 2025). A dieta mediterrânea é particularmente recomendada para melhora da esteatose hepática, independentemente da perda de peso (MOREIRA *et al.*, 2023). Além disso, deve-se evitar o consumo excessivo de frutose, especialmente na forma de bebidas açucaradas, e de alimentos ultraprocessados (MOREIRA *et al.*, 2023). A prática de atividade física aeróbica e de resistência, com intensidade moderada a alta, pelo menos três vezes por semana, é igualmente recomendada (MOREIRA *et al.*, 2023). Estudos mostram que o aumento da atividade física reduz os triglicerídeos intra-hepáticos e os marcadores de lesão hepatocelular, independentemente da perda de peso, embora os benefícios sejam potencializados quando há redução ponderal (CARDOZO *et al.*, 2021).

Outros hábitos, como garantir sono noturno adequado e reduzir o sono diurno, também foram apontados como fatores preventivos para pessoas suscetíveis à DHGNA (YUE & YIN, 2021). A inclusão de abordagens comportamentais, como a terapia cognitivo-comportamental, pode auxiliar na manutenção de hábitos saudáveis a longo prazo (DUARTE NETO *et al.*, 2025).

O rastreamento da DHGM deve ser considerado em adultos com sobrepeso ou obesidade, mesmo na ausência de diabetes mellitus tipo 2 ou outros componentes da síndrome metabólica (MOREIRA *et al.*, 2023). Em pacientes

com sobrepeso/obesidade e DHGM, recomenda-se o rastreamento de fibrose hepática utilizando o Índice de Fibrose-4 (FIB-4) ou a Elastografia Transitória (VCTE/FibroScan®) para afastar fibrose avançada (MOREIRA *et al.*, 2023).

O acompanhamento deve ser individualizado de acordo com o estágio da doença. Pacientes com esteatose sem fibrose avançada: reavaliação a cada 2-3 anos com escores clínicos e laboratoriais (MOREIRA *et al.*, 2023). Pacientes com fibrose estágios F2-F3: reavaliação a cada 12 meses (MOREIRA *et al.*, 2023). Pacientes com cirrose: reavaliação a cada 6 meses, incluindo rastreamento para carcinoma hepatocelular com ultrassonografia (MOREIRA *et al.*, 2023). A estratificação precisa do risco, considerando o estágio de fibrose, presença de diabetes e risco cardiovascular, é fundamental para a decisão terapêutica (DAVI *et al.*, 2025).

Embora ainda não haja medicamentos aprovados especificamente para a DHGM pela *Food and Drug Administration* (FDA) (ROCHA *et al.*, 2023), várias classes de fármacos têm demonstrado benefícios.

- Análogos do GLP-1 (ex.: liraglutida, semaglutida, dulaglutida): Recomendados para redução da esteatose e melhora da esteatohepatite sem piora da fibrose (MOREIRA *et al.*, 2023). A semaglutida mostrou resolução de NASH sem agravamento da fibrose em percentuais significativos de pacientes (ROCHA *et al.*, 2023).

- Inibidores de SGLT2 (ex.: empagliflozina, dapagliflozina): Devem ser considerados em pacientes com DHGM e DM2 para redução da esteatose (MOREIRA *et al.*, 2023). Estudos demonstram redução de enzimas hepáticas e do conteúdo de gordura hepática (ROCHA *et al.*, 2023).

- Pioglitazona: Recomendada para melhora da esteatose, esteatohepatite e fibrose (MOREIRA *et al.*, 2023). Apresenta melhora na inflamação

e alterações histopatológicas (ROCHA *et al.*, 2023).

- Vitamina E: Pode ser considerada para melhora da esteatohepatite sem piora da fibrose em pacientes não diabéticos (MOREIRA *et al.*, 2023). Sua dose usual é de 800 UI/dia (DAVI *et al.*, 2025).

Outras abordagens emergentes incluem a modulação da microbiota intestinal com probióticos e prebióticos, o uso de nutracêuticos (como curcumina e chá verde) e antioxidantes naturais (DUARTE NETO *et al.*, 2025).

A cirurgia bariátrica deve ser considerada para redução da esteatose, esteatohepatite e fibrose em indivíduos com obesidade classe 2 ou 3 (MOREIRA *et al.*, 2023). Ela demonstra eficácia na redução de desfechos hepáticos a longo prazo (MOREIRA *et al.*, 2023). É recomendado que todo candidato à cirurgia seja rastreado para DHGM, especialmente para cirrose e hipertensão portal, antes do procedimento (MOREIRA *et al.*, 2023). Estudos mostram resolução de NASH em 85% dos casos e melhora da fibrose em 34% dos pacientes após cirurgia bariátrica (ROCHA *et al.*, 2023).

O manejo ideal da DHGM requer uma abordagem integrada e multidisciplinar, com ênfase na modificação do estilo de vida como intervenção fundamental. O tratamento farmacológico e cirúrgico deve ser individualizado, baseado no estágio da doença, presença de comorbidades e resposta terapêutica. O acompanhamento contínuo e a educação do paciente são essenciais para garantir adesão e resultados sustentáveis a longo prazo (DUARTE NETO *et al.*, 2025; DAVI *et al.*, 2025).

Perspectivas Futuras em Pesquisa e Tratamento

A abordagem da MASLD tem evoluído muito nos últimos anos de forma multidisciplinar: avanços farmacológicos, biomarcadores

para estratificação de risco e até mesmo análise histológica por inteligência artificial (IA).

O tratamento de primeira linha permanece a modificação do estilo de vida, com perda de peso sustentada ($\geq 5-10\%$) comprovadamente eficaz na redução da esteatose, inflamação e até regressão da fibrose (SHEIKH *et al.*, 2025; TARGHERS *et al.*, 2025). Estratégias dietéticas como padrão mediterrâneo, alta proteína e jejum intermitente, além de exercícios aeróbicos e resistidos, são recomendadas para melhorar sensibilidade à insulina e reduzir triglicerídeos hepáticos (SHEIKH *et al.*, 2025).

No campo farmacológico, há destaque para agentes em desenvolvimento e recém-aprovados. O resmetirom, agonista do receptor de hormônio tireoidiano, é o primeiro medicamento aprovado pela FDA nos EUA para adultos com MASH não cirrótico e fibrose moderada a avançada (F2–F3), em associação à dieta e exercício (TARGHERS *et al.*, 2025; FDA & ORANGE BOOK, [s.d.]). Drogas como agonistas de GLP-1 (ex: semaglutida), agonistas de PPAR, agonistas de FXR, e inibidores de ACC/DGAT mostram resultados promissores em ensaios clínicos, com impacto positivo na esteatose hepática, enzimas hepáticas e marcadores metabólicos (TARGHERS *et al.*, 2025; DRY-GALSKI, 2025; GRABHERR & TILG, 2023; VITULO *et al.*, 2023).

A pesquisa futura foca em biomarcadores não invasivos para estratificação de risco e monitoramento de resposta terapêutica, incluindo elastografia e inteligência artificial para quantificação de fibrose (RINELLA *et al.*, 2023). A *American Association for the Study of Liver Diseases* destaca o papel emergente de biomarcadores e IA para acelerar o desenvolvimento de terapias e individualizar o manejo (RINELLA *et al.*, 2023).

Por fim, há grande interesse em terapias combinadas, modulação do microbioma intestinal e caracterização de fenótipos individuais para medicina de precisão (RINELLA *et al.*, 2023; PORTINCASA *et al.*, 2024). O tratamento da cirrose relacionada à MASLD ainda é um desafio sem opções farmacológicas específicas (TARGHERS *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (MASLD) representa uma das manifestações mais complexas da disfunção metabólica, indo muito além de uma simples alteração hepática. Ao longo deste capítulo, evidenciou-se que a doença é resultado da interação entre fatores genéticos, hormonais, nutricionais e ambientais, tendo a resistência à insulina como elemento central de sua fisiopatologia.

Compreender a MASLD sob uma perspectiva sistêmica é essencial, uma vez que suas repercussões ultrapassam o fígado e envolvem múltiplos eixos metabólicos e endócrinos. As

manifestações cutâneas e estéticas, frequentemente negligenciadas, podem ser marcadores precoces de desequilíbrio metabólico e servem como sinais de alerta importantes para o diagnóstico clínico. Por isso, o manejo ideal exige integração entre especialidades, endocrinologia, hepatologia, dermatologia e nutrição, com foco no cuidado global do paciente.

Apesar dos avanços recentes, como a incorporação de biomarcadores não invasivos e o desenvolvimento de terapias farmacológicas específicas, a base do tratamento ainda é a mudança no estilo de vida. A adoção de hábitos saudáveis, com alimentação equilibrada e prática regular de atividade física, continua sendo a intervenção mais eficaz para reduzir a esteatose, a inflamação e o risco cardiovascular.

Assim, a MASLD deve ser entendida não apenas como uma doença do fígado, mas como um reflexo das condições metabólicas e comportamentais da vida moderna. O desafio atual é transformar o conhecimento científico em estratégias práticas de prevenção e tratamento que promovam não só a saúde hepática, mas o bem-estar integral do indivíduo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARDOZO, A.C.; FIGUEIREDO-MENDES, C.; VILLELA-NOGUEIRA, C.A. Current management of NAFLD/NASH. *Liver International*, v. 41, p. 89–94, 2021. DOI: 10.1111/liv.14869

CERQUEIRA, B.S.; MENEZES, G.L. Doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica: revisão sistemática. In: SEMANA DE MOBILIZAÇÃO CIENTÍFICA – SEMOC, 22. 2019, Salvador. Anais Salvador: Universidade Católica do Salvador, 2019.

CHALASANI, N.; YOUNOSSI, Z.; LAVINE, J.E. *et al.* The diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): practice guidance from the AASLD. *Hepatology*, v. 78, n. 4, p. 1152–1167, 2023. DOI: 10.1002/hep.32855.

DAVI, A. O.P.; ALMEIDA, F.; TAVARES, L. *et al.* Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em Adultos: Características Clínicas e Estratégias Terapêuticas Inovadoras. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 7, n. 9, p. 841–860, 2025. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n9p841-860

DRYGALSKI, K. Pharmacological treatment of MASLD: Contemporary Treatment and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 13, p. 6518, 2025. DOI: 10.3390/ijms26136518.

DUARTE NETO, J.G.; SOUZA, R.M.; SILVA, C.M. *et al.* Novas perspectivas no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). *Lumen et Virtus*, v. 16, n. 46, p. 2393–2410, 2025. DOI: 10.56238/levv16n46-054

FERNANDES, L.N.; SANTOS, A.; COSTA, T. *et al.* Doença Hepática Esteatótica Associada a Disfunção Metabólica: Uma Atualização do Rastreamento e Opções Terapêuticas. *Revista Portuguesa de Medicina Interna*, v. 31, n. 3, p. 153–158, 2024. DOI: 10.24950/rspmi.2522.

GODAR, D.A.; GUPTA, N.; SINGHAL, G. *et al.* The bidirectional relationship between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and sex hormone alterations. *Hepatology Communications*, v. 7, n. 8, e01234, 2023. DOI: 10.1002/hep4.1234.

GODOY-MATOS, A.F.; SILVA JÚNIOR, W.S.; VALÉRIO, C.M. Doença Hepática Esteatótica Metabólica: Um Fator de Risco Emergente? *Revista da SOCESP*, v. 35, n. 1, p. 63–66, 2025.

GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. (eds.). *Goldman-Cecil Medicine*. 27th ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.

KIM, J.H.; LEE, M.H. Cutaneous manifestations associated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: clinical correlations and pathophysiologic insights. *Dermatoendocrinology*, v. 15, n. 1, e2245809, 2023.

LEE, S.; PARK, H.J. Skin changes in patients with nonalcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism and dermatology. *Clinical and Molecular Hepatology*, v. 29, n. 2, p. 250–259, 2024.

MANTOVANI, A.; BYRNE, C.D.; BONORA, E. *Et al.* Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease: evidence from epidemiological studies. *Endocrine Reviews*, v. 43, n. 2, p. 273–302, 2022. DOI: 10.1210/endrev/bnab004.

MISU, H.; TAKAMURA, T.; TAKAYAMA, H. *et al.* Pathophysiological role of lipid-induced endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in metabolic liver disease. *Hepatology*, v. 78, n. 1, p. 112–124, 2023. DOI: 10.1002/hep.32850.

MOREIRA, R.O.; COTRIM, H.P.; GODOY-MATOS, A.F. *et al.* Brazilian evidence-based guideline for screening, diagnosis, treatment, and follow-up of MASLD in adult individuals with overweight or obesity: a joint position statement from SBEM, SBH and ABESO. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, v. 67, n. 6, p. 1–23, 2023. DOI: 10.20945/2359-4292-2023-0123

PORTINCASA, P. *et al.* Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease: From Pathogenesis to Current Therapeutic Options. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 11, p. 5640, 2024. DOI: 10.3390/ijms25115640.

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. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323.

ROCHA, K.V.; LIMA, M.; SILVA, A. *et al.* Atualização na Abordagem Terapêutica da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica: Uma Revisão De Literatura. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, n. 8, p. 164–180, 2023. DOI: 10.51891/rease.v9i8.10795

SHEIKH, M.Y. *et al.* Diet and Lifestyle Interventions in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 19, p. 9625, 2025. DOI: 10.3390/ijms26199625.

TARGHER, G.; VALENTI, L.; BYRNE, C.D. Metabolic Dysfunction–associated Steatotic Liver Disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 393, n. 7, p. 683–698, 2025. DOI: 10.1056/NEJMra2412865.

VARGHESE, M.; GRIFFIN, C.; SINGER, K. The role of adipose tissue and lipoproteins in the pathogenesis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Metabolites*, v. 15, n. 3, p. 234, 2025. DOI: 10.3390/metabo15030234.

VITULO, M. *et al.* Current Therapeutical Approaches Targeting Lipid Metabolism in NAFLD. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 16, p. 12748, 2023. DOI: 10.3390/ijms241612748.

WANG, X.; ZHANG, Y.; CHEN, Y. *et al.* Metabolomic insights into early-stage metabolic-associated fatty liver disease: amino acid pathway alterations. *Metabolomics*, v. 18, n. 9, p. 76–88, 2022.

WONG, R. J.; SINGH, S.; AHLUWALIA, V. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and extrahepatic manifestations. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 20, n. 8, p. 531–548, 2023. doi:10.7570/jomes23052.

YOUNOSSI, Z.M. *et al.* Global epidemiology and perspectives on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 20, n. 8, p. 521–530, 2023. DOI: 10.1038/s41575-023-00748-1.