GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição X

Capítulo 9

ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA E SUA PROGRESSÃO PARA ESTEATO-HEPATITE

MARIA FERNANDA FLORES BARBOSA[1]
GABRIELA SEQUEIRA DE CAMPOS MORAIS[1]
NAIANE LAZAROTTO[1]
LETÍCIA SCORTEGAGNA[1]
MARIA RITA MARCON[1]
ISADORA LINDAHL ANTUNES[1]
GABRIEL MELO ROTH DE OLIVEIRA[1]
JOÃO PEDRO LACERDA DE LIMA[1]

1. Discente - Curso de Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos.

Palavras-chave
Esteatose Hepática Não Alcoólica; Esteato-hepatite; Progressão.

EDITORA PASTEUR

DOI 10.59290/978-65-6029-250-5.9

INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) é definida como o acúmulo de gordura em mais de 5% dos hepatócitos, na ausência de consumo significativo de álcool, uso de medicamentos hepatotóxicos ou outras causas secundárias de doença hepática gordurosa, como hepatite viral crônica ou distúrbios hereditários do metabolismo lipídico (CHALASANI *et al*., 2018). Atualmente, é a causa mais comum de doença hepática crônica em todo o mundo, com prevalência global estimada em cerca de 25% da população adulta. Essa condição abrange um espectro de alterações hepáticas que vão desde a esteatose simples até formas mais graves, como essa patologia, que associa inflamação hepática e lesão celular, podendo progredir para fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (YOUNOSSI *et al*., 2016).

A NAFLD está fortemente associada a condições metabólicas como obesidade, diabetes mellitus 2, dislipidemia e síndrome metabólica, sendo considerada a manifestação hepática da síndrome (TILG *et al*., 2021). A transição de esteatose simples para NAFLD é um ponto crucial na história natural da doença, pois representa o início de um processo inflamatório crônico que aumenta significativamente o risco de complicações hepáticas e extra-hepáticas. Diante disso, fatores genéticos, ambientais e epigenéticos, além de resistência insulínica e do estresse oxidativo, desempenham papéis fundamentais nesse processo. Desta forma, esses fatores não apenas contribuem para a progressão da doença hepática, como também aumentam risco de complicações cardiovasculares, que representam a principal causa de mortalidade em indivíduos com NAFLD (BUZZETTI *et al*., 2016). Com isso, a condição também se associa a um maior risco de doença renal crônica, apneia obstrutiva do sono, hipotireoidismo e algumas neoplasias, tornando-se um marcador de risco sistêmico importante.

No contexto de saúde pública, a NAFLD impõe um espaço crescente nos sistemas de saúde, tanto pelo alto número de pacientes afetados quanto pelas complicações clínicas resultantes desta condição. Estima-se que os custos diretos e indiretos associados à NAFLD, incluindo internações, procedimentos diagnósticos, transplantes hepáticos e perda de qualidade de vida, já excedam bilhões de dólares anualmente em países desenvolvidos (YOUNOSSI *et al*., 2017). A ausência de terapias farmacológicas aprovadas e a subnotificação da doença agravam ainda mais esse impacto, destacando a urgência de estratégias eficazes de prevenção, rastreamento e intervenção precoce.

Portanto, o reconhecimento precoce e o acompanhamento da progressão da NAFLD são essenciais, especialmente diante da ausência de sintomas nas fases iniciais. Com o crescimento da epidemia global de diabetes e obesidade, espera-se que a esteato-hepatite não alcoólica (NASH) se torne, nas próximas décadas, a principal causa de transplante hepático em muitos países (ESTES *et al*., 2018).

O objetivo do capítulo é apresentar uma visão abrangente e atualizada sobre a NAFLD, enfatizando sua definição, relevância clínica e o impacto crescente na saúde pública global. Exploraremos os principais aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e clínicos da doença, bem como sua relação com comorbidades crônicas e discuteremos os desafios diagnósticos e abordagens terapêuticas atualmente disponíveis.

MÉTODO

Este capítulo foi elaborado com base em uma revisão abrangente da literatura científica, conduzida entre fevereiro e abril de 2025. A

busca bibliográfica foi realizada nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO, EBSCOhost, além de revistas e periódicos nacionais e internacionais relevantes na área.

A seleção dos artigos foi orientada pelo uso de descritores específicos em português e inglês, entre eles: *"Non-alcoholic fatty liver disease", "Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease", "Pathophysiology", "Diagnosis", "Treatment", "Liver biopsy", "Elastography", "Steatosis"* e *"Fibrosis"*.

Foram incluídos estudos publicados entre 2015 e 2025, disponíveis em texto completo, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem diretamente a temática da doença hepática gordurosa não alcoólica. Foram considerados elegíveis artigos do tipo revisão (narrativa e sistemática), meta-análises, estudos observacionais (com destaque para estudos de coorte) e ensaios clínicos randomizados.

Os critérios de exclusão contemplaram publicações duplicadas, artigos restritos ao formato de resumo, estudos que não tratavam de forma direta o tema proposto ou que não se enquadraram nos critérios de inclusão definidos.

Os materiais selecionados foram submetidos a uma análise criteriosa, com leitura integral, buscando-se extrair informações relevantes sobre a epidemiologia, mecanismos fisiopatológicos, métodos diagnósticos, avaliação não invasiva, estratégias terapêuticas, complicações metabólicas associadas e ações de prevenção e manejo clínico da NAFLD.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da esteatose hepática não alcoólica

A fisiopatologia da NAFLD envolve uma complexa interação entre distúrbios do metabolismo lipídico, disfunções hormonais e fatores genéticos e epigenéticos. A NAFLD e a NASH estão no espectro da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), definida como acúmulo de gordura hepática em pelo menos 5% dos hepatócitos. O mecanismo da DHGNA pode ser explicado por dois aspectos principais: esteatose, seguida de estresse oxidativo e lesão (SHARMA & JOHN, 2023).

O fígado possui papel fundamental no metabolismo de lipídios e da glicose e a inflamação hepática está ligada principalmente a alterações metabólicas, como a DHGNA. A forma avançada da doença, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), é marcada por inflamação (danos às células hepáticas e fibrose) e pode evoluir para cirrose. Ela está associada principalmente à obesidade, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia e resistência à insulina. Os hepatócitos tornam-se esteatóticos devido ao aumento da lipogênese de novo, à redução da oxidação e à menor secreção de VLDL, o que pode levar à lipotoxicidade. Entre os ácidos graxos livres saturados, o palmitato e o estearato são tóxicos para as células. Além disso, o palmitato pode favorecer a produção de ceramidas e lisofosfatidilcolina (LPC). A LPC tem a capacidade de ativar vias de sinalização levando a apoptose e pode induzir a liberação de vesículas extracelulares (VEs). A ceramida C16:0, derivada do palmitato, está ligada à resistência insulínica e ao desenvolvimento de esteato-hepatite, podendo promover a liberação de VEs. As VEs, que incluem os exossomos, microvesículas e corpos apoptóticos, carregam componentes como proteínas ativas e microRNAs, favorecendo a comunicação entre células. Moléculas como TRAIL, CXCL10 e esfingosina-1-fosfato, presentes nas VEs de hepatócitos danificados, podem contribuir para a patogênese da NASH ao atrair ou ativar macrófagos (KOYAMA & BRENNER, 2017).

Há três fontes principais de ácidos graxos livres (AGL) no fígado: ácidos graxos não esterificados (AGNEs) oriundos do tecido adiposo, que representam 60%, a lipogênese de novo (25%); e os ácidos graxos da alimentação, transportados pelos quilomícrons (aproximadamente 15%). A eliminação do excesso de gordura no fígado é feita através do mecanismo de betaoxidação dos ácidos graxos livres, processo que acontece principalmente nas mitocôndrias, mas também nos peroxissomos e no sistema do citocromo P450, quando há sobra de energia; ou pela liberação dessas gorduras na forma de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). Os níveis de AGNEs no plasma aumentam quando os adipócitos ficam sobrecarregados, levando a intensificação do processo de lipólise. Isso ocorre devido à ação de certos hormônios, como glucagon, epinefrina e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o tecido adiposo libera esses ácidos graxos. Por outro lado, após as refeições, a insulina atua inibindo o processo de lipólise. Entretanto, quando há presença de resistência à insulina nos adipócitos, essa inibição não ocorre de maneira adequada, resultando em lipólise mesmo no período pós-prandial.

De modo geral, durante longos períodos de jejum, a liberação de gordura pelos adipócitos é considerada fisiológica, porém, se o fígado está incapaz de lidar com esse excesso, pode ocorrer o acúmulo de gordura e ocasionar o desenvolvimento de NASH. Além disso, o consumo excessivo de calorias e o uso de nutrição parenteral também podem contribuir para a lipotoxicidade hepática, devido ao aumento da lipogênese de novo pelo fígado na tentativa de descartar o excesso de carboidratos. Nesse contexto, os ácidos graxos monoinsaturados (AGMIs) são essenciais para a formação de triglicerídeos, o que previne lesões celulares ao manter o excesso de ácidos graxos no fígado na forma esterificada e inerte.

Caso haja deficiência na produção de AGMIs ou comprometimento na secreção de VLDLs, pode haver acúmulo de gordura tóxica no hepatócito. Ademais, falhas no funcionamento das mitocôndrias também podem colaborar para a esteatose, devido à redução na capacidade de metabolizar os ácidos graxos, como na esteatose alcoólica, NASH, esteatose hepática aguda da gravidez e uso de medicamentos como ácido valpróico (SHARMA & JOHN, 2023).

Nesse contexto, a esteatose hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) possui forte associação com a obesidade, sendo observada em até 80% das pessoas obesas, enquanto, por outro lado, pessoas com índice de massa corporal (IMC) normal e sem distúrbios metabólicos a NAFLD acontece em apenas 16% dos casos. Além disso, em indivíduos com obesidade mórbida, a gravidade do acúmulo de gordura hepática tende a aumentar de acordo com o nível de desregulação da glicose no sangue. Embora haja relação entre o IMC e a esteatose hepática, essa condição é ainda mais relacionada ao acúmulo de gordura visceral (avaliado principalmente pela circunferência abdominal), já que o tecido adiposo visceral é metabolicamente mais ativo em relação à liberação de ácidos graxos comparado à gordura subcutânea. No entanto, estudos identificaram uma forma de obesidade considerada "metabolicamente saudável", na qual indivíduos com obesidade, que mantêm sensibilidade à insulina, apresentam menor quantidade de gordura no fígado em comparação a indivíduos obesos com resistência à insulina, ou seja, esses achados sugerem que controlar o acúmulo de gordura hepática pode reduzir a resistência à insulina, mesmo em pessoas com excesso de gordura corporal (MILIC *et al.*, 2014).

A associação entre os fatores genéticos e ambientais ajuda a explicar a variação da manifestação e gravidade da esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) entre indivíduos. Estudos genéticos e epidemiológicos indicam que há influência hereditária no desenvolvimento da NAFLD, com parentes de primeiro grau apresentando maior risco, mesmo sendo metabolicamente saudáveis. Além disso, há diferenças na prevalência dessa doença entre etnias: é mais comum em hispânicos, seguida por pessoas de origem europeia, e menos comum em afro-americanos, entre os quais se observam respostas metabólicas diferentes, caracterizadas por menor acúmulo de triglicerídeos no fígado, mesmo na presença de obesidade e resistência à insulina.

Há diversas variantes genéticas que influenciam o metabolismo lipídico hepático e contribuem para o risco de desenvolvimento da NAFLD, como os genes PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 e HSD17B13. No entanto, os fatores genéticos e ambientais não explicam completamente o aumento da doença; a epigenética também é peça fundamental nesse processo. Alterações epigenéticas, que afetam a expressão dos genes sem modificar o DNA, têm sido associadas tanto ao desenvolvimento quanto à progressão da NAFLD. Cita-se a obesidade materna, o diabetes e as dietas desequilibradas que podem alterar o ambiente intrauterino e prejudicar o funcionamento mitocondrial hepático do feto. Esse comprometimento mitocondrial pode provocar reprogramação metabólica por vias epigenéticas, colaborando para o aumento no risco de desenvolvimento da NAFLD na criança ao longo da vida. Além disso, o estilo de vida e os hábitos dos pais também influenciam o epigenoma da prole, afetando a estrutura da cromatina e contribuindo para o surgimento da doença (JUANOLA *et al*., 2021).

Classificação da NAFLD

As classificações da NAFLD compreendem duas grandes entidades clínicas, a esteatose hepática simples (NAFLD simples), que é caracterizada pelo acúmulo de gordura nos hepatócitos sem inflamação significativa ou dano celular e a esteato-hepatite não alcoólica, uma condição mais severa, que envolve inflamação lobular, degeneração celular com aumento do volume dos hepatócitos e, em muitos casos, graus variados de fibrose (SHEKA *et al.*, 2020). A transição da NAFLD para NASH não ocorre de forma uniforme; estima-se que cerca de 20% dos pacientes tendem a avançar para esse estágio mais crítico da doença (SANYAL *et al*., 2015). Esse processo de transição é multifatorial, sendo influenciado principalmente por fatores metabólicos, como obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, diabetes tipo 2, além de predisposição genética e estilo de vida sedentário. O entendimento das classificações é fundamental para conseguir fazer o reconhecimento das diferentes formas clínicas da NAFLD, que é essencial para compreender a variabilidade de evolução do quadro hepático e orientar estratégias de rastreamento e intervenção.

A partir do ponto de vista histológico, a esteatose hepática simples é definida pela presença de gordura em pelo menos 5% dos hepatócitos, sem evidência de degeneração celular com aumento do volume celular ou inflamação relevante. Por outro lado, a NASH, sob a mesma ótica, é definida além da esteatose e deve apresentar inflamação lobular e alterações morfológicas dos hepatócitos, podendo ser acompanhada ou não por fibrose. Ainda, a gravidade da fibrose é diferenciada em estágios (F0 a F4), sendo o estágio F4 correspondente à cirrose e F0 indica que não há fibrose detectável (CHALASANI *et al.*, 2012). Embora exames não invasivos, como a elastografia hepática e os escores compostos baseados em biomarcadores

séricos, ofereçam alternativas promissoras para estratificação do risco, a biópsia continua sendo o padrão-ouro para confirmação diagnóstica e definição dos estágios da afecção. Dados de coorte demonstraram que a fibrose é o principal fator prognóstico, estando diretamente associada ao aumento da mortalidade por causas hepáticas e cardiovasculares, superando inclusive a inflamação e a degeneração celular com aumento do volume como indicadores de desfechos graves (SANYAL *et al*., 2015). Além disso, a ausência de consenso internacional sobre padrões padronizados para a definição e classificação dos estágios intermediários da NAFLD representa um desafio recorrente tanto na prática clínica quanto na condução de estudos multicêntricos, dificultando a comparação de resultados e o desenvolvimento de terapias direcionadas.

Diagnóstico da NAFLD

O diagnóstico da NAFLD exige uma abordagem abrangente e multidimensional, que inclui avaliação clínica, exames laboratoriais, métodos de imagem, biópsia hepática e, cada vez mais, biomarcadores e testes não invasivos. O primeiro passo no diagnóstico da NAFLD é uma anamnese detalhada, na qual se investiga o histórico médico do paciente, incluindo fatores de risco como obesidade, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial e histórico familiar de doenças hepáticas. Além disso, é essencial a exclusão do consumo excessivo de álcool e o uso de hepatotóxicos, que podem mimetizar ou agravar a condição. Embora muitos pacientes com NAFLD sejam assintomáticos, alguns podem relatar sintomas inespecíficos, como fadiga, sensação de plenitude abdominal ou desconforto no hipocôndrio direito (SHEKA *et al.*, 2020). Tais sintomas, no entanto, não são específicos da doença, o que torna necessário recorrer a outros exames complementares para confirmar o diagnóstico.

Nos exames laboratoriais, os testes de função hepática desempenham um papel importante. É comum observar elevações nas transaminases hepáticas, especialmente na ALT (alanina aminotransferase), que frequentemente apresenta valores mais elevados do que a AST (aspartato aminotransferase), refletindo a maior especificidade da ALT para o fígado (LOOMBA *et al.*, 2021). Além disso, alterações no perfil lipídico, como hipertrigliceridemia, e alterações glicêmicas, como hiperglicemia e resistência à insulina, estão frequentemente presentes e indicam relação estreita entre a NAFLD e a síndrome metabólica. Embora esses testes laboratoriais ajudem a excluir outras causas de doença hepática e monitorar a evolução do quadro, eles não são suficientes para diagnosticar a NAFLD de maneira definitiva, sendo necessário complementar a investigação com métodos de imagem.

A ultrassonografia abdominal é o método de imagem mais utilizado para a detecção inicial de NAFLD, devido à sua acessibilidade, baixo custo e razoável sensibilidade, especialmente quando o acometimento hepático envolve mais de 20% dos hepatócitos. Contudo, a sensibilidade da ultrassonografia pode ser comprometida em pacientes obesos ou em casos de esteatose hepática leve, além de não ser possível diferenciar entre as formas de NAFL e NASH (esteatose hepática não alcoólica com inflamação) nem avaliar adequadamente a fibrose hepática (POWELL *et al*., 2021). Nesse contexto, a elastografia hepática, como o FibroScan, tem se mostrado uma alternativa promissora, permitindo a avaliação da rigidez hepática de forma não invasiva. A elastografia é especialmente útil para estimar o grau de fibrose hepática, um dos aspectos mais relevantes para o prognóstico

e manejo da NAFLD. Quando combinada com escores bioquímicos, como o FIB-4 e o NAFLD Fibrosis Score, a elastografia hepática oferece uma avaliação detalhada da gravidade da doença (SHEKA *et al.*, 2020).

Além de ultrassonografia e elastografia, outros exames de imagem mais sofisticados, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), oferecem maior sensibilidade e especificidade para a quantificação da gordura hepática. A espectroscopia por ressonância magnética, considerada o padrão-ouro não invasivo para a medição do conteúdo lipídico hepático, é capaz de avaliar com precisão o grau de esteatose, mas seu uso é restrito a centros de pesquisa e a situações clínicas específicas, devido ao alto custo e à disponibilidade limitada (LOOMBA *et al.*, 2021). Esses exames são particularmente úteis para quantificar a gordura hepática em pacientes com sobrecarga lipídica e para caracterizar melhor os aspectos clínicos da NAFLD.

A biópsia hepática, embora seja considerada o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo de NASH, é um procedimento invasivo com riscos associados, como sangramentos e complicações infecciosas. Por essa razão, a indicação de biópsia é limitada a casos nos quais há discordância entre os resultados dos exames não invasivos ou em que seja necessária uma avaliação detalhada da gravidade da doença para guiar o manejo terapêutico. A biópsia permite a análise histológica do fígado, identificando características específicas como balonização hepatocelular, inflamação lobular e fibrose, que são fundamentais para o diagnóstico e prognóstico da NASH (POWELL *et al*., 2021).

Nos últimos anos, o avanço das tecnologias biomoleculares e metabolômicas tem permitido o desenvolvimento de biomarcadores e testes não invasivos que auxiliam no diagnóstico e estratificação da fibrose hepática em pacientes com NAFLD. Testes como o ELF (*enhanced liver fibrosis*) e escores compostos, como o NFS e o FIB-4, têm mostrado boa acurácia para identificar pacientes com maior risco de progressão para NASH e cirrose, permitindo uma abordagem mais personalizada do manejo da doença (SHEKA *et al*., 2020; LOOMBA *et al.*, 2021). Esses biomarcadores, associados aos métodos de imagem, oferecem uma alternativa eficaz à biópsia hepática, especialmente em cenários clínicos em que a invasividade da biópsia não é justificada ou viável.

Fatores de risco e epidemiologia

A NAFLD tornou-se a principal doença hepática crônica do mundo, com uma prevalência global estimada em cerca de 25% da população adulta (POWELL *et al*., 2021). Seu subtipo mais avançado, a esteato-hepatite não alcoólica (NASH), implica em lesão hepática progressiva. Estudos indicam que a doença está associada a um aumento na mortalidade geral e hepática, além de estar relacionada a complicações como cirrose, carcinoma hepatocelular e descompensação hepática. O impacto na qualidade de vida dos pacientes também é significativo, influenciando na capacidade funcional e diária deles. O sofrimento físico frequentemente vem acompanhado de sofrimento emocional. Estudos indicam que pacientes com NASH apresentam taxas mais elevadas de depressão e ansiedade, muitas vezes agravadas pelo estigma social relacionado ao peso e aos hábitos de vida.

Nesse cenário, observa-se que a prevalência da NASH está crescendo, variando entre 3 e 6% da população dos EUA, especialmente entre indivíduos com obesidade e doenças metabólicas. O aumento dos casos de obesidade e diabetes tipo 2 em todo o mundo é proporcional ao aumento na prevalência global desta doença (conforme demonstrado na **Tabela 9.1**). Com isso, estima-se que a população com NASH deve

crescer 56% até 2030, totalizando cerca de 27 milhões de pessoas nos EUA (**Quadro 9.1**). Ademais, cerca de 20% dos pacientes que adquirem NASH progridem para a cirrose ao longo da vida. Pacientes com NASH têm cerca de 12x mais chances de desenvolver carcinoma hepatocelular (**Quadro 9.2**). Mas estes não são os únicos fatores de risco. A prevalência também é maior em homens do que em mulheres, em hispânicos do que em negros, e cerca de 30% mais alta no Oriente Médio comparativamente a Africa que atinge somente 13% da população. Assim, a mortalidade geral está em cerca de 25,56 por mil pacientes ao ano, enquanto a mortalidade hepática específica atinge 11,77 por mil pessoas-ano (SHEKA *et al*., 2020).

A NASH apresenta desafios significativos no desenvolvimento de diagnósticos e tratamentos eficazes. Apesar da ausência de terapias farmacológicas aprovadas, mudanças no estilo de vida e, principalmente, perda de peso demonstram melhora significativa na progressão da doença e na saúde hepática dos indivíduos afetados (**Quadro 9.3**).

Tabela 9.1 Condições associadas à NASH

Condição	População geral (%)	Pacientes com NAFLD (%)	Pacientes com NASH (%)
Hipertrigliceridemia	25,1	40,7	83,3
Obesidade	39,8	51,3	81,8
Dislipidemia	18,4	69,2	72,1
Síndrome metabólica	34,3	42,5	70,7
Hipertensão	29,0	39,3	68,0
Diabetes tipo 2	14,0	22,5	43,6

Fonte: SHEKA *et al.*, 2020.

Quadro 9.1 Crescimento NAFLD até 2030

País	Prevalência estimada de NAFLD (%)	Projeção de crescimento até 2030
Estados Unidos	~ 25-30	+21% atingindo 100 milhões
China	~ 25	Aumento expressivo
Índia	~ 20	Crescimento rápido
Brasil	> 30	Alta prevalência; tendência de alta
Europa Ocidental	~ 24	Crescimento moderado

Fonte: ESTES *et al.,* 2018.

Progressão de NAFLD para NASH

A progressão da esteatose hepática simples (NAFL) para a esteato-hepatite não alcoólica (NASH) envolve fatores metabólicos, genéticos e inflamatórios. Inicialmente, a sobrecarga energética hepática leva ao acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos. Isso é intensificado pela ingestão excessiva de carboidratos simples, como frutose, e pela resistência à insulina, que contribui para a lipogênese e reduz a oxidação mitocondrial dos ácidos graxos livres no fígado (LOOMBA *et al*., 2021). Assim, esse desequilíbrio metabólico é exacerbado por alterações no tecido adiposo, como a inflamação do tecido adiposo branco e a disfunção dos adipócitos, que aumentam a liberação de ácidos graxos circulantes para o fígado (LOOMBA *et al.*, 2021). Também, a resistência à insulina periférica redireciona o metabolismo da glicose para o fígado, onde promove a síntese lipídica e contribui para a esteatose hepática (LOOMBA *et al*.,

2021). Embora a esteatose simples seja, em geral, uma condição benigna, a persistência desse ambiente lipotóxico pode desencadear processos inflamatórios, morte celular e remodelamento tecidual, caracterizando o início da transição para NASH (SHEKA *et al.*, 2020; LOOMBA *et al*., 2021).

Quadro 9.2 Escore de atividade da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD Activity Score – NAS)

Característica histológica	Categoria	Pontuação
Esteatose (% de hepatócitos)	< 5%	0
	5-33%	1
	34-66%	2
	> 66%	3
Inflamação lobular	Nenhuma	0
	< 2 focos	1
	2-4 focos	2
	> 4 focos	3
Balonização hepatocitária	Nenhuma	0
	Presente em poucos hepatócitos	1
	Presente em muitos hepatócitos ou balonização proeminente	2

Nota: O escore NAS é a soma das pontuações dos três domínios acima, variando de 0 a 8. Um escore ≥ 5 é sugestivo de NASH. **Fonte:** SHEKA *et al.*, 2020.

Quadro 9.3 Impacto da perda de peso sobre os desfechos histológicos em pacientes com NASH

Meta de perda de peso	Efeito esperado
≥ 5%	Redução da esteatose hepática
≥ 7%	Melhora no escore de atividade da NAFLD (NAS)
≥ 10%	Resolução da NASH em até 90% dos pacientes; regressão da fibrose em 45%

Fonte: SHEKA *et al.*, 2020.

Um dos elementos marcantes da transição de NAFL para NASH é a inflamação hepática, a qual é impulsionada principalmente pela lipotoxicidade associada ao acúmulo de lipídios nos hepatócitos. O excesso de ácidos graxos livres e seus derivados induz ao estresse no retículo endoplasmático e disfunção mitocondrial, gerando espécies reativas de oxigênio (ROS), que danificam estruturas celulares e ativam vias inflamatórias (LOOMBA *et al*., 2021). Essa resposta inflamatória é caracterizada pela ativação de receptores do tipo Toll (TLRs), principalmente o TLR4, que reconhece produtos bacterianos derivados do intestino e promove a transcrição de genes pró-inflamatórios via NF-κB (LOOMBA *et al.*, 2021). Além disso, a morte dos hepatócitos por necrose ou apoptose libera sinais de alarme (DAMPs), que recrutam células imunes inatas e amplificam o processo inflamatório (SHEKA *et al*., 2020). Com isso, forma-se um microambiente inflamatório sustentado, que contribui não apenas para o dano celular, mas também para a progressão da fibrose hepática.

As células de Kupffer, macrófagos residentes do fígado, têm papel central na resposta inflamatória da NASH. Elas respondem a estímulos lipotóxicos e sinais de dano celular, sendo ativadas e passando a secretar citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-1β e IL-6, além de quimiocinas que recrutam monócitos circulantes e neutrófilos para o parênquima hepático

(LOOMBA *et al*., 2021). A entrada de neutrófilos contribui para a continuação da inflamação através da liberação de espécies reativas de oxigênio, enzimas lisossomais e armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), promovendo lesão adicional aos hepatócitos (LOOMBA *et al*., 2021). Além disso, tanto os macrófagos quanto os neutrófilos participam da ativação de células estreladas hepáticas e da remodelação da matriz extracelular, conectando diretamente a resposta inflamatória à fibrogênese hepática (SHEKA *et al.*, 2020).

O estresse oxidativo tem um papel importante na transição de NASH para fibrose hepática. A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), vindo das mitocôndrias disfuncionais e da oxidação de ácidos graxos, desencadeia peroxidação lipídica, danos ao DNA e disfunção proteica nos hepatócitos (LOOMBA *et al*., 2021). Esses eventos ativam vias de sinalização inflamatória e estimulam a secreção de fatores profibróticos. Em resposta ao ambiente inflamatório e aos mediadores derivados de células lesadas e de Kupffer, as células estreladas hepáticas, normalmente quiescentes, sofrem ativação fenotípica e se transformam em miofibroblastos, que passam a sintetizar colágeno tipo I e outros componentes da matriz extracelular (SHEKA *et al*., 2020). O acúmulo progressivo dessa matriz causa mudança da arquitetura hepática e desenvolvimento da fibrose. A progressão para doença hepática crônica ocorre devido a estes processos que funcionam como um ciclo, que se alimenta a partir da inflamação, estresse oxidativo e morte celular.

Diversos fatores contribuem para a progressão da NAFLD para NASH e seus estágios mais avançados. Entre os mais relevantes estão a obesidade central, a resistência à insulina e a presença de síndrome metabólica, que criam um ambiente propício à inflamação crônica de baixo grau, disfunção adipocitária e aumento do influxo de ácidos graxos livres para o fígado (LOOMBA *et al.,* 2021). A resistência à insulina, prejudica a regulação da lipogênese hepática e da gliconeogênese, favorecendo o acúmulo lipídico e o estresse celular (SHEKA *et al*., 2020). Fatores genéticos e epigenéticos, como variantes nos genes PNPLA3, TM6SF2 e MBOAT7, também estão associados ao risco aumentado de fibrose e hepatocarcinoma em pacientes com NASH (LOOMBA *et al*., 2021). Por outro lado, alguns elementos parecem exercer efeito protetor ou retardar a progressão da doença, como a perda sustentada de peso corporal, especialmente quando superior a 7-10%, e a prática regular de atividade física (SHEKA *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica para a esteato-hepatite não alcoólica está relacionada a fatores metabólicos, inflamatórios e genéticos, sendo impulsionada por resistência à insulina, lipotoxicidade e estresse oxidativo. Os achados reforçam a importância do reconhecimento da NAFLD como manifestação hepática da síndrome metabólica e marcador de risco sistêmico para outras doenças crônicas, como cardiovasculares e renais. Dessa forma, estratégias que promovam a redução de peso e melhora da sensibilidade à insulina se mostram essenciais. No entanto, estudos futuros são necessários para avaliar o impacto de intervenções precoces, inclusive genéticas e epigenéticas, na prevenção da progressão para NASH e suas complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHALASANI, N. *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the AASLD. Hepatology, v. 67, p. 328, 2018. doi: 10.1002/hep.29367.

ESTES, C. *et al.* Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. Journal of Hepatology, v. 69, p. 896, 2018. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.

ESTES, C. *et al.* Modeling the epidemic of NAFLD: Burden of disease and forecasting future trends. Hepatology, v. 67, p. 123, 2018. doi: 10.1002/hep.29466.

JUANOLA, O. *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease: metabolic, genetic, epigenetic and environmental risk factors. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 18, p. 5227, 2021. doi: 10.3390/ijerph18105227.

LOOMBA, R. *et al*. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. Cell, v. 184, p. 2537, 2021. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.015.

MARET-OUDA, J. *et al*. Gastroesophageal reflux disease: a review. JAMA, v. 324, p. 2536, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.21360.

MILIC, S. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. World Journal of Gastroenterology, v. 20, p. 9330, 2014. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9330.

POWELL, E.E. *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease. Lancet, v. 397, p. 2212, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.

SANYAL, A.J. *et al*. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases–U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. Hepatology, v. 61, p. 1392, 2015. doi: 10.1002/hep.27678.

SHARMA, B. & JOHN, S. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH). StatPearls, 7 apr. 2023.

SHEKA, A.C. *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: a review. JAMA, v. 323, p. 1175, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2298.

TARGHER, G. *et al*. NAFLD as a multisystem disease. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, v. 17, p. 141, 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00020-0.

YOUNOSSI, Z.M. *et al.* Global epidemiology of NAFLD: meta-analytic assessment. Hepatology, v. 64, p. 73, 2016. doi: 10.1002/hep.28431.

YOUNOSSI, Z.M. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. Modern Pathology, v. 31, p. 635, 2018.