

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

Brenner Soares Felizardo

Influência das medicações metformina, pioglitazona e tirzepatida no tratamento da MASLD

RIO DE JANEIRO

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

Brenner Soares Felizardo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Carlos José Ferreira da Silva

RIO DE JANEIRO

2025

Brenner Soares Felizardo

Influência das medicações metformina, pioglitazona e tirzepatida no tratamento da MASLD

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy",
como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Carlos José Ferreira da Silva

Aprovado em:

Duque de Caxias, 17 de Junho de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Carlos José Ferreira da Silva

Prof. Carlos José Ferreira da Silva (Orientador)

Documento assinado digitalmente

gov.br TAMARA SILVA
Data: 04/07/2025 15:22:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Tamara

Gabriella Oliveira Alves Moreira de

Prof. Gabriella Oliveira Alves Moreira de

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pelo dom da vida e por ser minha fortaleza e meu guia em toda essa trajetória até chegar aqui.

Aos meus pais, Edson e Nelma, agradeço por nunca medirem esforços para fazer o possível e impossível por mim, pelos meus sonhos. Agradeço pelo amor, carinho, apoio, e por me ensinarem que depois de Deus, uma das coisas mais importante na vida é o estudo. O conhecimento nos leva a lugares que jamais possamos imaginar.

Aos meus irmãos, Denner e Niele, que sempre estiveram ao meu lado me ajudando sempre.

Aos meus amigos que vivenciaram essa fase da minha vida juntamente comigo, obrigado pelas palavras, torcida, companheirismo e orações. Como sou feliz por ter vocês na minha vida.

A todos os meus bons professores que passaram pela minha vida e já fazem parte dela, obrigado por todos os ensinamentos e por me mostrar a quão maravilhosa é a nossa profissão e que eu fiz a escolha certa.

Ao meu orientador, Carlos José Ferreira da Silva , pela paciência, incentivo, e por acreditar em ideias que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento deste trabalho, além de ter guiado esse trabalho com profissionalismo, dedicação e compreensão.

LISTA DE ABREVIATURAS

- AGL - Ácidos graxos livres
- ALT - Alanina aminotransferase
- AST- Aspartato aminotransferase
- BH - Biópsia Hepática
- CHC - Carcinoma hepatocelular
- CHE - Células estreladas hepáticas
- CK - Células de kupffer
- CREBP - Proteína de ligação do elemento de resposta
- DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica
- GLP-RAs - Agonistas do receptor de peptídeo 1 semelhante ao glucagon
- ERO - Espécies reativas de oxigênio
- LDN - Lipogênese de novo
- LFC - Teor de gordura hepática
- MAFLD - Doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica
- MASLD - Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica
- MDNI - Métodos de diagnósticos não invasivo imagiológico
- MRI - Imagem por ressonância magnética
- NAFLD- Doença hepática gordurosa não alcoólica
- NASH - Esteato-Hepatite não alcoólica
- NF KB - Fator de transcrição nuclear kappa B
- NLRP3 - Domínio de pirina da família NLR contendo 3
- OAG - Oxidação dos ácidos graxos livres
- PDFF - Densidade de prótons fração de gordura no fígado
- PNPLA3 - Proteína 3 contendo o domínio da fosfolipase semelhante à patatina
- RER - Retículo endoplasmático rugoso
- ROS - Estresse do retículo endoplasmático
- SEM - Espectroscopia por ressonância magnética
- SI - Sensibilidade à insulina

SM - Síndrome metabólica

SO - Estresse oxidativo

SREBP 1c - Proteína ligadora do elemento regulador de esterol

STAT - 3 - Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3

TC - Tomografia computadorizada

TGs - Triglicerídeos

TNF α - Fator de necrose tumoral alfa

US - Ultrassonografia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução da obesidade	2
Figura 2 - Assinatura da microbiota intestinal na doença hepática.....	3
Figura 3 - Formato do corpo com gordura.....	4
Figura 4 - Progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica.....	5
Figura 5 - Esteatose hepática e sua subclassificação	6
Figura 6 - Fatores que influenciam o aparecimento de doença hepática.....	10
Figura 7 - Fatores que influenciam o progresso da esteatose para o MASLD	11
Figura 8 - Localização do polimorfismo rs738409 do gene da <i>PNPLA3</i> no cromossomo 22	13
Figura 9 - Estrutura do HCV.....	15
Figura 10 - Graus de esteatose hepática no USG abdominal	17
Figura 11 - Imagens da técnica de espectroscopia por ressonância magnética.....	18
Figura 12 - Imagens da técnica de elastografia.....	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais variantes genéticas associadas a MASLD.....	14
Tabela 2 - Graus de fibrose hepática a partir do índice de FIB-4.....	17
Tabela 3 - Graus de fibrose hepática a partir dos valores de elastografia hepática.....	19
Tabela 4 - Tratamento não farmacológico da MASLD	21
Tabela 5 - Tratamento Farmacológico.....	24
Tabela 6- Características dos estudos incluídos.....	30
Tabela 7- Variáveis sociodemográficas e epidemiológicas da população estudada.....	32
Tabela 8 - Comparação de variáveis bioquímicas em indivíduos com MASLD	34
Tabela 9- Desempenho Diagnóstico dos diferentes escores não invasivos para o aconselhamento da fibrose hepática em indivíduos mexicanos com MASLD	36

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Fisiopatologia.....	8
1.2 Sinais e sintomas.....	11
1.3 Genes da obesidade	12
1.4 Gene <i>PNPLA3</i>.....	12
1.5 Fatores de risco	14
1.6 Diagnóstico	15
1.7 Tratamento.....	20
2. METODOLOGIA.....	25
3. RESULTADOS	26
4. DISCUSSÃO.....	37
5. CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS	42

Influência das medicações metformina, pioglitazona e tirzepatida no tratamento da MASLD

Brenner Soares Felizardo¹

Carlos José Ferreira da Silva²

RESUMO

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, também conhecida como fígado gorduroso, é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura nas células do fígado. Essa condição pode ser causada por fatores como a obesidade, diabetes mellitus tipo 2, má alimentação e sedentarismo. Considerando a associação da obesidade com esteatose, o objetivo do estudo é correlacionar o tratamento da obesidade com os medicamentos metformina, pioglitazona e tirzepatida em indivíduos com esteatose hepática. Este estudo realiza uma revisão narrativa da literatura sob uma abordagem qualitativa, com o propósito de apresentar o tratamento para obesidade e doença hepática. O estudo analisou artigos científicos publicados entre 2015 e 2025 nas bases de dados Scielo, PubMed, Nature e Biblioteca virtual em saúde. Gene *pnpla3*, gene *FTO*, menopausa e hepatite c estão associadas a doença hepática. O uso do fármaco tirzepatida obteve uma redução significativa de 17,5% do peso corporal e a metformina e pioglitazona reduziu significativamente os índices de glicemia. Conclui-se que a prática de atividade física, a mudança nos hábitos alimentares e uso constante dos fármacos, os indivíduos têm uma redução significativa de gordura hepática e assim evitando a evolução para estágios mais complicados da doença.

Palavras-Chaves: Fígado Gorduroso. Fisiopatologia. Obesidade. Doença Hepática Gordurosa Não Alcolico. Hepatites. Menopausa. Diagnóstico. Tratamento.

ABSTRACT

Steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction, also known as fatty liver, is characterized by excessive accumulation of fat in liver cells. This condition can be caused by factors such as obesity, type 2 diabetes mellitus, poor diet and sedentary lifestyle. Considering the association of obesity with steatosis, the objective of the study is to correlate the treatment of obesity with the drugs metformin, pioglitazone and tirzepatide in individuals with hepatic steatosis. This study performs a narrative review of the literature using a qualitative approach, with the purpose of presenting the treatment for obesity and liver disease. The study analyzed scientific articles published between 2015 and 2025 in the Scielo, PubMed, Nature and Virtual Health Library databases. The *pnpla3* gene, *FTO* gene, menopause and

¹ Graduando do Curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

².Professor do Curso de Medicina da Universidade do Grande Rio-UNIGRANRIO

hepatitis C are associated with liver disease. The use of the drug tirzepatide obtained a significant reduction of 17.5% in body weight and metformin and pioglitazone significantly reduced glycemia levels. It is concluded that by practicing physical activity, changing eating habits and constantly using medications, individuals have a significant reduction in liver fat, thus avoiding progression to more complicated stages of the disease.

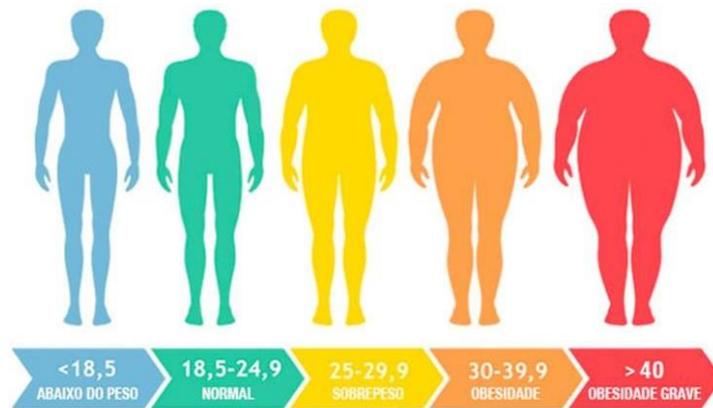
Keywords: Fatty Liver, Physiopathology, Obesity, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, hepatitis, Menopause, Diagnostic, Treatment.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada atualmente um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. O índice de uma população obesa vem aumentando em uma proporção cada vez mais rápida (Brasil, 2024), afetando diversas faixas etárias e diferentes grupos socioeconômicos, resultando em prejuízo à saúde e taxas significativas de mortalidade vem preocupando os profissionais da área da saúde e até mesmo as autoridades. De acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), casos de obesidade mais que dobraram no mundo desde 1980, desenfreado um crescimento nos últimos anos (Oms, 2016).

Um elevado índice glicêmico é um dos principais aliados para o desenvolvimento da obesidade, gerando sedentarismo, que também pode estar ligado ao gatilho da ansiedade, estresse e compulsão alimentar (Lima, Oliveira e Barbosa, 2017). Segundo a OMS, a obesidade é caracterizada como uma doença crônica não contagiosa derivada do acúmulo de gordura corporal, trazendo malefícios para a saúde. O índice de massa corpórea (IMC) é o critério mais utilizado na classificação da obesidade. Adultos com IMC > 25kg/m² são classificados como sobrepeso e IMC 30kg/m² são classificados como obesos (Wichert e Holzappel, 2022) (**Figura 1**).

Figura 1 – Evolução Da Obesidade.

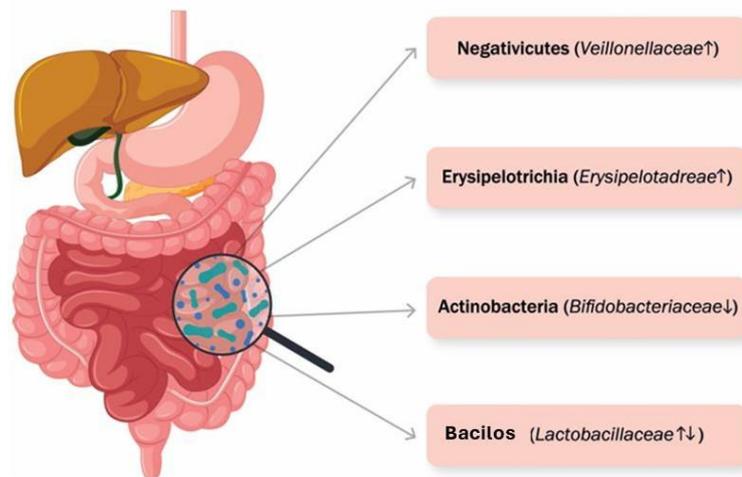


Fonte: Mundo Boa Forma, 2024.

O desenvolvimento da obesidade também pode estar relacionado com o desequilíbrio da microbiota intestinal - MB (Santos *et al.*, 2016). O erro na alimentação, contendo alta ingestão de alimentos hipercalóricos em gorduras e açúcares, desregulam a microbiota intestinal, aumentando a produção de fatores pró-inflamatórios evoluindo para estágios de macrovascular e microvascular de forma sistêmica (Schwarzler *et al.*, 2024). A microbiota contribui de forma geral para o metabolismo, convertendo o alimento em nutrientes e energia. Os metabólitos associados como, nutrientes, as moléculas que são derivadas do tecido metabólico e o sistema imunológico envolvidos no desenvolvimento da doença hepática com uma grande progressão em direção a estágios mais avançados, como esteato-hepatite que é uma inflamação, fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (Eslam *et al.*, 2022; Targher *et al.*, 2021).

Há a associação de obesidade e disbiose em que as bactérias patogênicas dominam as bactérias benéficas, fazendo a alteração de nutrientes e aumentando a gordura corporal. (Santos, *et al.*, 2016). O microbioma também desempenha um papel importante no desenvolvimento e na função dos sistemas imunológicos inatos e adaptativo do hospedeiro, eliminando substâncias nocivas que promovem a inflamação, aumentando a resposta imunológica do hospedeiro, prevenindo a resistência à insulina, a esteatose e, conseqüentemente, a DHGNA (Yu e Xu, 2021). **(Figura 2).**

Figura 2- Assinatura da Microbiota Intestinal na Doença Hepática.



Fonte: Adaptado de: Yu e Xu, 2021.

O hiperanabolismo é um dos pilares do mecanismo da doença hepática, que afeta a microbiota, os tecidos metabólicos ativos e o sistema imunológico. Com a lipotoxicidade, tem a liberação do estresse do retículo endoplasmático, ROS, STAT-3, NF- KB e NLRP3, aumentando a resistência à insulina e, conseqüentemente, a hiperglicemia sanguínea. Com os picos de glicemia, alguns sintomas primários da DMT2 podem surgir, dentre eles: polifagia, polidipsia, nictúria, visão turva, perda de visão e confusão mental. Se não houver intervenção, evolui-se para complicações mais graves, como: neuropatia periférica, nefropatia diabética, retinopatia, reforçando a progressão da história da doença hepática (Schwarzler *et al.*; 2024; Targher *et al.*, 2021).

De acordo com estudos epidemiológicos acompanhados por um longo tempo, a obesidade está altamente associada com a mortalidade. Uma média na expectativa de vida de pessoas com obesidade em estágio grave é reduzida de 5 a 20 anos (Shaker e Mina; 2014; Malhi, Harmeet, *et al.*, 2016).

A obesidade no estágio mórbido é o mais grave, pois possuem mais riscos para diversas doenças como, diabetes, síndrome metabólica, resistência insulínica, pois há um acúmulo de energia superior ao gasto energético sob a forma de gordura. Quando a gordura está em excesso, pode gerar alterações metabólicas fortemente associadas a vários outros tipos de doenças crônicas (Oliveira, 2020).

Somente o índice de massa corporal (IMC) sozinho não é o suficiente para indicar a gravidade do peso em excesso, pois o tipo de distribuição dessa gordura

pelo organismo é de extrema importância. Por isso é necessário fazer a medida da cintura e a relação cintura-quadril. O tamanho da circunferência pode indicar risco elevado para diversos problemas à saúde associados à obesidade. Homens acima de 102 centímetros e mulheres acima de 88 centímetros. É possível destacar o uso de indicadores antropométricos, simples e eficazes para identificar riscos de doenças metabólicas. Relação cintura/ Cintura quadril (CC), índice de comorbidade (IC) e razão cintura, são os indicadores antropométricos mais utilizados (Pohl, *et al.*, 2018).

Os mais característicos são o que dá ao corpo o formato de uma maçã, comum em homens, e o que torna o corpo com a semelhança de uma pêra, fino em cima e largo nos quadris e nas coxas, comum em mulheres (**Figura 3**), por isso é necessário fazer a medida da cintura e a relação cintura-quadril. O tamanho da circunferência pode indicar risco elevado para diversos problemas à saúde associados à obesidade. Homens acima de 102 centímetros e mulheres acima de 88 centímetros (Peixoto, 2016).

Figura 3 – Formato do corpo com gordura.



Fonte: Mundo Boa Forma, 2024.

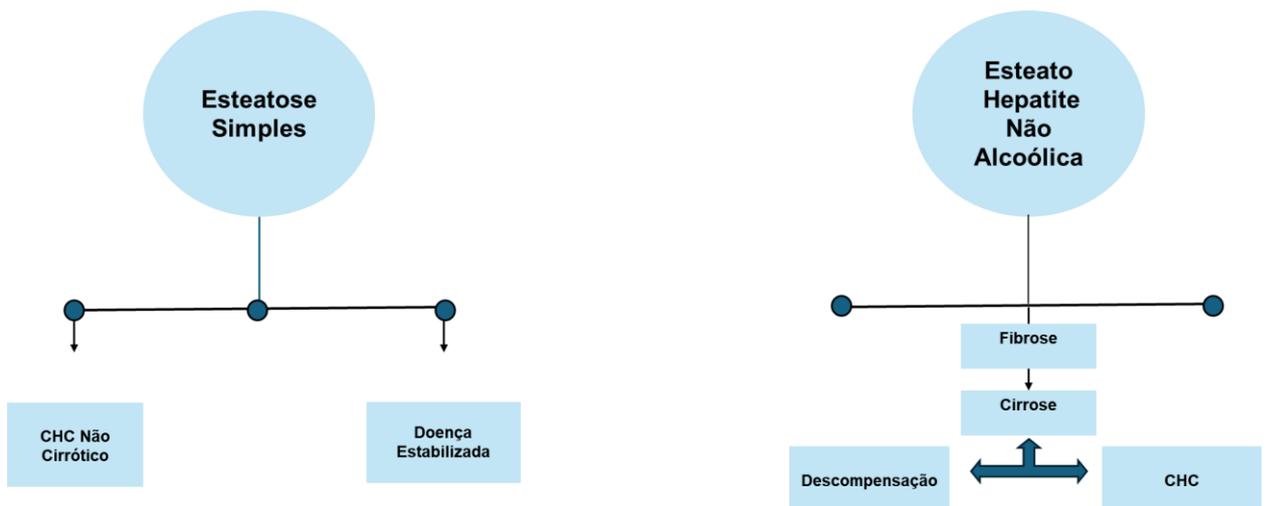
A obesidade é um dos fatores de risco principal para o desenvolvimento de diversas comorbidades e doenças crônicas, com destaque para a esteatose e doença de cunho hepático (Chaves, Felipe *et al.*, 2020).

A doença hepática gordurosa não alcoólica é referida em um grande espectro de doenças hepáticas (Ladeira *et al.*, 2020). É uma condição patológica com expressiva capacidade evolutiva, tais como a esteatose hepática (acúmulo de gordura), esteato hepatite (inflamação no fígado), podendo evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) (Lonardo, Amedeo, *et al.*, 2020). A esteato-hepatite não alcoólica

(NASH), é a forma de maior potencial para a evolução de doença esteatótica e com isso se tem um olhar clínico com grande importância, pois se tem uma alta prevalência de pessoas sendo encaminhadas para a realização de transplantes de fígado (Andrade, *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, a DHGNA se tornou a causa mais comum de doença hepática e já considerada um problema de saúde pública (Cruz, *et al.*, 2016). O fígado é um dos órgãos em que a gordura ectópica pode se acumular, tendo a resistência à insulina como influência (Qureshi e Abrams, 2016) **(Figura 4)**.

Figura 4 - Progressão da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica.



Fonte: Adaptado de Younossi *et al.*, 2019.

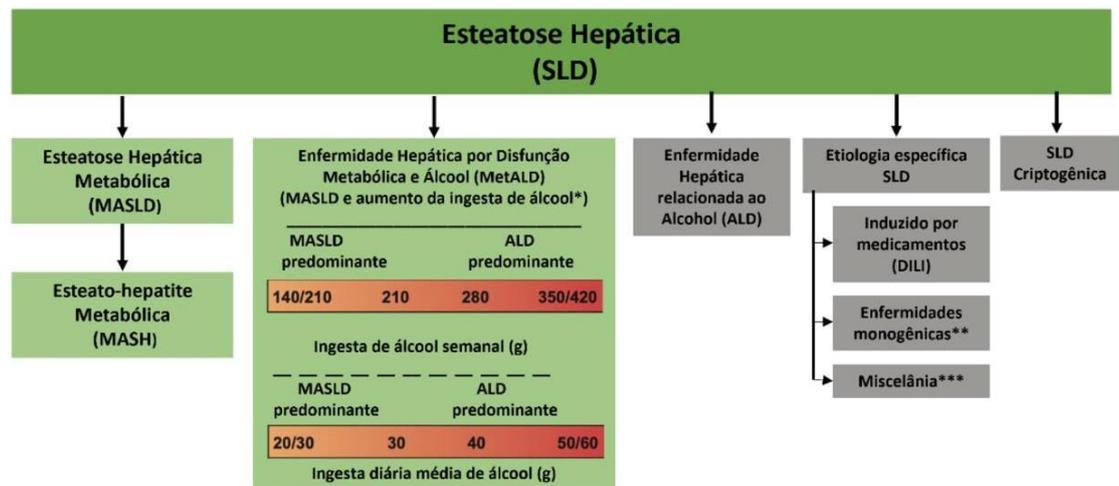
O acúmulo de gordura nos hepatócitos pode estar relacionado pelo alto consumo excessivo de alimentos com alto teor de gorduras, sobrepeso, diabetes, alimentação desbalanceada e a falta de atividade física (Brandão, 2015).

A Doença hepática passou por mudanças em sua nomenclatura. No ano de 2020, houve o primeiro consenso para mudar NAFLD - Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica para MAFLD - Doença Hepática Associada a Disfunção Metabólica, porém o termo não alcoólica tornava o diagnóstico muito amplo, incluindo a presença de doenças virais e consumo de álcool associada à esteatose hepática.

Como houve uma estigmatização/discriminação do termo “gordurosa” , definiram a mudança para MASLD, que significa Doença Hepática Esteatótica Associada À Disfunção Metabólica, pois algumas subcategorias da doença hepática torna o diagnóstico mais específico.

Essa mudança aconteceu durante alguns encontros onde grande parte dos especialistas convidados consideraram a nomenclatura anterior falha e optaram por uma nomenclatura que de fato descrevesse a etiologia da doença, contendo o termo “doença ou disfunção metabólica”, tendo assim um maior entendimento por parte dos pacientes sobre a própria patologia (Rinella, Mary, *et al.*, 2023; Eslam, Sanyal, George, 2020) (Figura 5).

Figura 5- Esteatose hepática e sua subclassificação.



*Ingesta semanal 140-350g mulheres, 210-420 homens (média diária de 20-50g mulher, 30-60g homem)

**ex. Deficiência de lipase ácida lisossomal (LALD), enfermidade de Wilson, hipobetalipoproteinemia, erros inatos do metabolismo

*** ej. Vírus de Hepatite C, mal nutrição, enfermidade celíaca

Fonte: Nova nomenclatura esteatose hepática. ALEH, 2023.

A MASLD, está fortemente associada à Síndrome Metabólica, fazendo com que os pacientes tenham comorbidades metabólicas com muito mais frequência. Complicações hepáticas são mais comuns em pacientes com MASLD (Younossi, 2019).

A presença de somente um componente da síndrome metabólica pode aumentar o risco de mortalidade para o dobro. A doença cardiovascular é a causa de morte mais comum em pacientes com MASLD (Younossi, 2019; Younossi, 2018).

O diagnóstico é normalmente realizado através de exames de imagens, como a ultrassonografia, tomografia computadorizada e análises bioquímicas de níveis séricos de transaminases hepáticas (Chalasani, Naga *et al.*, 2017; Gunn, Nadege *et al.*, 2018).

Os métodos acima citados não são as melhores formas de analisar a histologia hepática do paciente, com isso, o procedimento confiável em caráter de detecção de Doença Hepática é a biópsia hepática (Chalasani, Naga *et al.*, 2017; Lupsor Platon, Monica *et al.*, 2020; Tomic, Dunya *et al.*, 2018). Existem impedimentos para a realização de biópsia hepática, por ser um procedimento invasivo e com isso a maioria dos pacientes não aceitam, tanto pelo risco de causar uma hemorragia e pelo alto custo na realização do procedimento

(Tomic, Dunya *et al.*, 2018; Wong, Vincent Wai-Sun *et al.*, 2018).

O tratamento consiste em uma opção não farmacológica, que é alterações na alimentação, sendo necessário uma dieta bem equilibrada. Existe uma associação entre o estilo de vida e a doença. A recomendação é adotar hábitos alimentares saudáveis, a prática de atividade física e a perda de peso (Chalasani, Naga *et al.*, 2017; Tomic, Dunya *et al.*, 2018; Ahmed, Idris Adewale *et al.*, 2019).

Atualmente encontram-se em fases finais de ensaios clínicos vários fármacos, prevendo que em poucos anos existam métodos de diagnósticos não invasivos para diminuir a alta prevalência de pessoas com a patologia (Sanyal, Arun, 2019; Younossi, 2019).

Com isso, o respectivo trabalho tem por meio de uma revisão narrativa a relação para correlacionar o tratamento da obesidade com os medicamentos metformina, pioglitazona e tirzepatida com o tratamento para doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica. Elucidar a fisiopatologia da doença hepática, apresentar os tratamentos da obesidade e da doença hepática e elucidar as formas de diagnósticos da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica.

1.1 FISIOPATOLOGIA

A obesidade está associada com o aumento da IL-6 (interleucina 6), IMC (índice de massa corporal) e a CC (circunferência da cintura), com os níveis de TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) (Mayoral *et al.*, 2020). Uma das alterações causadas pela obesidade é o descontrole da leptina, estimulando ainda mais o consumo de alimentos e potencializando as vias, com a alta taxa de grelina, antagonizam a leptina, levando a oxidação do tecido nervoso no hipotálamo, desencadeando um processo inflamatório, captando radicais livres com ação direta na desregulação e alteração no mecanismo da fome e saciedade, fazendo com que tenha o aumento de tecido adiposo, causando efeitos maléficos (Lima *et al.*, 2018).

A esteatose hepática é um marcador de desordem metabólica. Ela não é apenas uma condição isolada do fígado, mas um sinal de que o corpo está com dificuldades em regular gordura, açúcar e hormônio de maneira saudável. O aumento de gordura se dá devido ao acúmulo de triglicerídeos (TGs) nos hepatócitos, que resulta em um desequilíbrio entre a taxa de síntese/captação e a de saída/oxidação de ácidos graxos livres (AGLs) do fígado. Com a desregulação da lipólise do tecido adiposo, os ácidos graxos livres mobilizados para o tecido hepático, pode-se verificar um aumento da lipogênese e lipólise de novo (LDN), com uma redução da oxidação dos ácidos graxos livres (Manne, Vignan *et al.*, 2018; Bessone, Fernando *et al.*, 2018).

Existe uma teoria de *two-hit*, ou dois *hits*, de 1998, que foi descrito como a primeira de que como se sucede este processo, que ocorre inicialmente um acúmulo de lipídios nos hepatócitos (primeiro *hit*), e seguida do segundo *hit*, que verifica a vulnerabilidade hepática já existente (Alukal, Joseph *et al.*, 2019).

Esta vulnerabilidade é caracterizada pela presença de estresse oxidativo (SO), que permite o início da peroxidação lipídica; ativação de vias inflamatórias; apoptose desregulada de hepatócitos; fatores epigenéticos e polimorfismos genéticos conferindo maior suscetibilidade; e por fim acontece a ativação das células estreladas hepáticas (CEH) (Bessone, Fernando *et al.*, 2018).

Quando se tem excesso de peso/obesidade, tem-se um aumento dos níveis hepáticos de ácidos graxos livres pela circulação portal, que conduz ao incremento da síntese lipídica e gliconeogênese, e também podendo até levar a uma resistência insulínica periférica (Manne, Vignan, *et al.*; 2018). Tem-se então um aumento da

liberação de ácidos graxos pelo tecido adiposo. O aumento de ácidos graxos causa um desequilíbrio da produção de adipocinas, incluindo, a adiponectina, e leptina, a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Manne, Vignan *et al.*, 2018; Reccia, Isabela *et al.*, 2017).

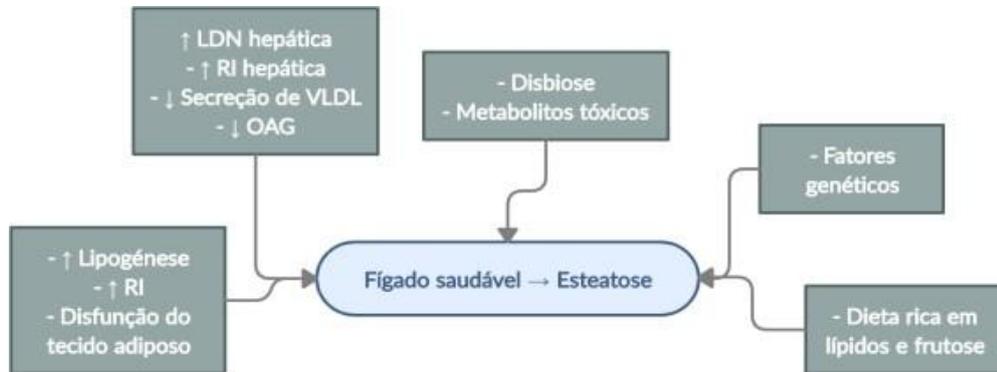
A adiponectina é a que regula a oxidação dos ácidos gordos (OAG) e a sensibilidade à insulina (SI) hepática e reduz o acúmulo de lipídios tanto no tecido adiposo e tanto no tecido hepático, nesta situação, a expressão anti-inflamatória é diminuída. A leptina regula o apetite e aumenta o gasto energético, a expressão encontra-se aumentada, fazendo com que haja a estimulação fibrogênese nas células estreladas hepáticas (CEH) (Reccia, Isabela *et al.*, 2017; Manne, Vignan *et al.*, 2018).

A insulina estimula o metabolismo da glicose e dos lipídios no tecido hepático, promovendo a lipogênese e a glicogênese, ao mesmo tempo que reduz a ocorrência de glicogênio hepático. A resistência à insulina se dá a alteração do metabolismo dos hidratos de carbono, com nula modificação no metabolismo dos lipídios. A hiperinsulinemia presente, faz com que se tenha um aumento da lipogênese de novo (LDN), colaborando 5 vezes mais para o aumento de triglicerídeos, do que em condições normais (Manne, Vignan *et al.*, 2018). Ocorre a ativação de um fator de transcrição por sensibilidade à insulina, fazendo o controle de genes lipogênicos envolvidos na lipólise de novo, a proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis (SREBP-1c). O aumento da glicemia origina ativação da proteína de ligação do elemento de resposta (CREBP), estimulando a expressão de enzimas envolvidas na lipogênese de novo, sucedendo a síntese de ácidos graxos (Manne, Vignan *et al.*, 2018; Pieratonelli, Irene *et al.*, 2019).

A depuração de triglicerídeos no tecido hepático pode ser feita pela oxidação dos ácidos graxos (OAG), através da beta oxidação na mitocôndria dos hepatócitos, ou também pela síntese de triglicerídeos na forma de VLDL no retículo endoplasmático rugoso (RER) hepático. Este processo é positivamente influenciado pela insulina, pelo incremento da obtenção de ácidos graxos livres e pelo aumento da lipogênese de novo, podendo originar esteatose hepática. As células de kupffer (CK), macrófagos hepáticos, têm um importante papel nos procedimentos que podem afetar a estabilidade dos triglicerídeos, por conseguirem modular ambos. Estas células podem ter dois subtipos: o pró-inflamatório, M1 e o anti-inflamatório, M2. (Manne, Vignan *et al.*, 2018). O primeiro subtipo pode levar não só à síntese de TGs e

consequente aumento da doença hepática gordurosa não alcoólica, mas também à inibição da OAG (Lee, Jooho *et al.*, 2017; Manne, Vignan *et al.*, 2018) (**Figura 6**).

Figura 6 – Fatores que influenciam o aparecimento de DHGNA.



Fonte: Lee J, Kim Y, Friso S, Choi SW, 2019.

Podem ser necessários vários fatores e acontecimentos para que ocorra o desenvolvimento, como, dano celular hepático, inflamação e até fibrose. Esses fatores podem ser a lipotoxicidade e estresse oxidativo, o estresse no retículo endoplasmático, a inflamação, a desregulação de citocinas e adipocinas, a disfunção mitocondrial, a acumulação de ferro e as modificações do eixo intestino-fígado (Reccia, Isabela *et al.*, 2017; Friedman, Scoot *et al.*, 2018).

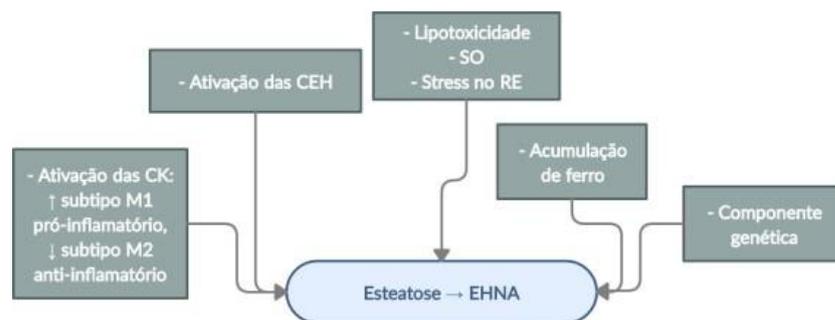
O metabolismo dos ácidos graxos livres, acontece através da sua oxidação, este processo pode por si só ser conduzido à produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Geralmente essas espécies seriam eliminadas, devido grandes acúmulos de ácidos graxos livres, fazendo com que o processo antioxidante tenha mais dificuldade em atuar. Com esse desequilíbrio e a lipotoxicidade, tem a permissão da presença de estresse oxidativo, através de inúmeros processos, como a peroxidação lipídica, pode originar morte celular, e até outros tipos de eventos hepatocelulares (Reccia, Isabela *et al.*, 2017; Manne, Vignan *et al.*, 2018).

As mitocôndrias acabam sendo uma forte fonte de espécies reativas de oxigênio, já que no desenvolvimento de esteatose, ocorre a disfunção mitocondrial. Com esta modificação, a oxidação dos ácidos graxos também se realiza em outros locais, como nos peroxissomas, de acordo com a medida que estão sendo produzidas citocinas pró-inflamatórias correlacionadas com lesões celulares que ocorrem. O acúmulo de lipotóxicos influencia não só estes aspectos, mas também pode intervir no estresse do retículo endoplasmático, que além de produção de espécies reativas

de oxigênio, ainda causa ativação de vias inflamatórias. A ativação do subtipo M1 das CK origina produção de citocinas pró-inflamatórias, que consequentemente ativam as células estreladas hepáticas, se diferenciando em miofibroblastos, promovendo o processo de fibrogênese (Reccia, Isabela *et al.*, 2017; Manne, Vignan *et al.*, 2018).

Com a resistência à insulina, o pâncreas aumenta a sua produção, o que, gradualmente, pode resultar na disfunção das células beta, devido ao estresse metabólico causado pela hiperglicemia crônica. No fígado, a resistência à insulina, obesidade aumenta a lipogênese de novo, acumulando gordura hepática, e a disfunção mitocondrial reduz a oxidação dos ácidos graxos. A evolução para MASLD ocorre devido esse depósito. O acúmulo de lipídios ocasiona o estresse oxidativo e a resposta inflamatória, causando danos hepáticos e a sua evolução para estágios avançados (Ridgway e Mcleod, 2021). **(Figura 7)**.

Figura 7 – Fatores que influenciam o progresso da esteatose para o MASLD.



Fonte: Adaptado de Lee , *et al.*, 2019.

1.2 SINAIS E SINTOMAS

Os pacientes geralmente são assintomáticos nos estágios iniciais da doença. Fadiga, desconforto no quadrante superior direito, sonolência e falta de apetite são os sintomas mais frequentes em que os pacientes mais sentem. Em alguns casos raros, podem apresentar anorexia, náuseas e pruridos. Através de exame físico pode-se perceber que a maioria dos pacientes se encontra com excesso de peso e hipertensão arterial, evidenciando hepatomegalia. Tem-se uma característica em doentes que é um marcador de resistência insulínica e diabetes mellitus do tipo 2, que é a acanthosis

nigricans, que hiperpigmenta a pele em placas escuras, presente na grande maioria em crianças jovens adultos (Oliveira, Claudia *et al.*, 2016; Mazhar e Khurram, 2019).

1.3 GENES DA OBESIDADE

O principal gene que está relacionado com a obesidade é o *FTO*, polimorfismo de um único nucleotídeo, se associando a alterações metabólicas. (Rodrigues *et al.*, 2020). O polimorfismo que tem relação com a obesidade e é mais frequente é o *rs9939609*, onde há a substituição do A pelo T no íntron 1. Segundo alguns estudos, pessoas que têm o alelo A, possuem 3,0 kg a mais e o risco aumentado de serem obesas, comparadas com o alelo T (Rodrigues, *et al.*, 2020). O *FTO* está relacionado com as modificações no reparo do ácido desoxirribonucleico, após tradução e metabolismo dos ácidos graxos (Reuter *et al.*, 2016).

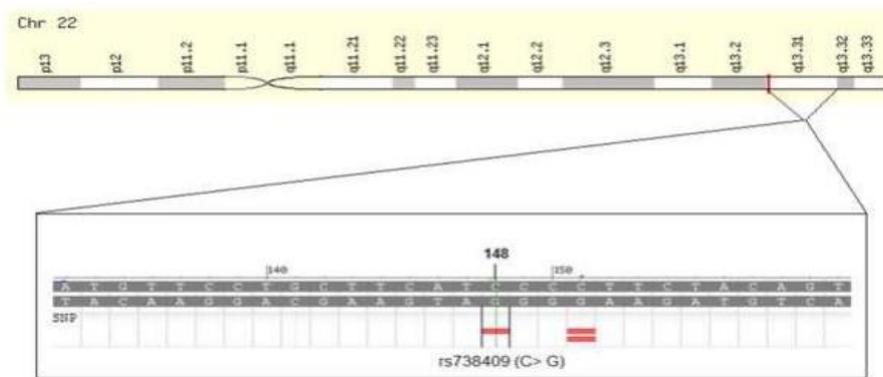
A Leptina é um hormônio, realizado pelas células no tecido adiposo branco. Os polimorfismos de um único nucleotídeo só, presentes no LEPR, se destacam o gene *Gln223Arg* (aumento de massa corporal, aumento da glicose em jejum), *Lys109Arg* (aumento de peso e índice de massa corporal, aumento de colesterol e triglicerídeos). *Lys656Asn* (associação com a obesidade), (Bezerra *et al.*, 2017).

1.4 GENE *PNPLA3*

O gene pertencente à família patatina com domínio fosfolipase (*PNPLA3*), é o principal determinante genético associado à patologia, codifica a proteína adiponutrina. É uma proteína da transmembrana expressa no fígado que codifica 481 aminoácidos. O progenitor da família, a patatina, é uma grande proteína de tubérculos da batateira e tem atividade lipídica inespecífica. É uma lipase que permite a hidrólise dos triglicerídeos, se encontra expressa tanto no tecido hepático quanto no tecido adiposo. A expressão do gene é regulada durante o jejum e induzida durante a alta ingestão calórica. A atividade deste gene é regulada em resposta à hormônios tireoidianos, glicose e insulina. A variante que é a mais comum da família do gene *PNPLA3* é o polimorfismo single nucleotide *rs 738409 C>G*, provocando a substituição da isoleucina por metionina na posição 148 do gene (variante I 148 M). A substituição

é considerada associada a um aumento da esteatose hepática, induzindo ao acúmulo de triglicerídeos no fígado pelo efeito da perda de atividade enzimática e a suspensão da normalidade da hidrólise. ADPN 148 tem a função intracelular de regulação do fluxo lipídico em hepatócitos, pertencendo a um grupo de enzimas que metabolizam lipídios (Figura 8).

Figura 8 – Localização do Polimorfismo *rs738409* do gene da *PNPLA3* no cromossomo 22.



Fonte: Ensembl *PNPLA3*, 2022.

A variante proporciona níveis baixos de adiponectina circulante, proteína com efeito anti-inflamatória, conferindo maior suscetibilidade a doença gordurosa não alcoólica. De acordo com alguns estudos, a deleção de *PNPLA3* não causa alterações no fenótipo, mas se houver uma grande superexpressão, pode gerar um aumento no teor de gordura hepática.

O gene *transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2)* codifica uma proteína de função ainda desconhecida, possuindo grande expressão no tecido hepático e intestinal. Envolvida no metabolismo lipídico, como na secreção de VLDL. (Severson, Tyler, *et al.*, 2016). De acordo com estudos, esta mutação está em maior prevalência em doentes com excesso de peso (Seko, Yuya *et al.*, 2018; Eslam, Mohammed *et al.*, 2018; Wang, Yuxim *et al.*, 2019).

O gene *glucokinase regulator (GCKR)* codifica uma proteína capaz de controlar a lipogênese de novo e os níveis de glicose nos hepatócitos (Seko, Yuya, *et al.*, 2018;

Eslam, Mohammed *et al.*, 2018; Del Campo, José *et al.*, 2018). De acordo com estudos, afirmam que o impacto da mutação é maior em doentes não obesos (Del Campo *et al.*, 2018).

O gene *membrane bound O-acyltransferase domain - containing 7 (MBOAT7)* codifica uma proteína que está envolvida no metabolismo fosfolipídico. Esta variante está associada ao aumento de gordura hepática, bem como ao consequente aumento do risco de DHGNA (Eslam, Mohammed, *et al.*; 2018; Del Campo *et al.*,2018) (TABELA 1).

TABELA 1 - Principais variantes genéticas associadas a DHGNA.

Gene	Função	Variante Genética	Fenótipo
<i>PNPLA3</i>	Modificar as gotículas lipídicas	<i>Rs738409</i>	↑ DHGNA, EHNA, Fibrose, CHC
<i>TM6SF2</i>	Secreção de VLDL	<i>Rs58542926</i>	↑ DHGNA, EHNA, Fibrose
<i>GCKR</i>	Regulação da LDN	<i>Rs1260326</i>	↑ DHGNA, EHNA, Fibrose
<i>MBOAT7</i>	Metabolismo fosfolipídico	<i>Rs641738</i>	↑ DHGNA, Fibrose, CHC

Fonte: Adaptado de Seko Y *et al.*, 2018.

Fatores epigenéticos, alterações reversíveis podem abranger metilações no próprio ácido desoxirribonucleico (DNA), expressão anormal de microRNA, modificações nas histonas.

1.5 FATORES DE RISCO

1.5.1 MENOPAUSA

A menopausa ocorre em função da perda de atividade folicular ovariana (Bonfada, 2016). Ocorre uma redução bem progressiva de estrogênio, favorecendo o aparecimento de sinais e sintomas clássicos dessa fase (Fogaça *et al.*, 2019). O estrogênio tem um papel protetor na doença hepática (Selbac *et al.*, 2018).

De acordo com alguns estudos, pode-se afirmar que a obesidade é considerado um fator pré- oxidante, juntamente com o hipoestrogenismo, levando ao estresse oxidativo (EO). Durante a perimenopausa, tem-se o aumento da gordura corporal e do estresse oxidativo, fazendo com que as mulheres tenham sobrepeso(

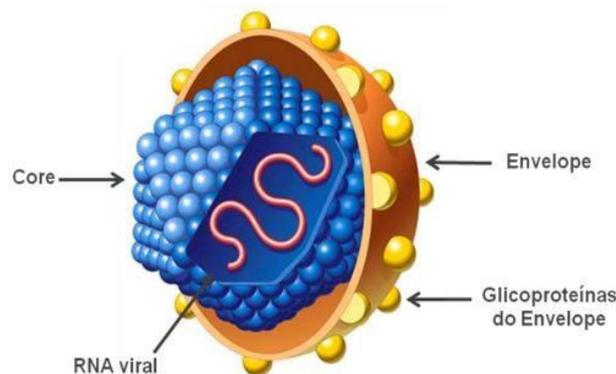
NICOLAS, *et al.*, 2020). O hipoestrogenismo associado a menopausa resulta na diminuição da secreção de leptina, com isso, a saciedade não é inibida (Selbac, *et al.*, 2018).

1.5.2 HEPATITE C

A presença de esteatose tem sido fortemente associada com características histológicas mais agressivas, possivelmente porque a esteatose hepática favorece o ciclo de vida do vírus da hepatite C. Fatores do hospedeiro e virais possam estar contribuindo para a patologia.

O agente etiológico da hepatite C é o HCV, um vírus envelopado, pertencente à família Flaviviridae e ao gênero Hepacivirus (**Figura 9**).

Figura 9 – ESTRUTURA DO HCV.



Adaptado de: James A, 2019.

A fase crônica da hepatite C também pode ser assintomática, entretanto, é comum que os pacientes nesta fase da doença apresentem algum grau de lesão hepática. E muitas vezes o diagnóstico é feito por acaso durante a fase crônica, a partir de algumas alterações em exames de rotina (OMS, 2024).

1.6 DIAGNÓSTICO

Como referido anteriormente, a MASLD é habitualmente revelada inesperadamente, surgindo quando se tem a presença de esteatose significativa (superior à 5% nos hepatócitos) e aumento das transaminases hepáticas, conhecidas como aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase. A realização de uma

ultrassonografia, avalia sintomas abdominais, devido desconforto no quadrante superior direito, como informado pelo paciente. Porém, esses parâmetros, formas de diagnósticos, não são específicos desta doença, podendo se encontrar alterados em outras situações (Chalassani, Naga, *et al.*, 2017; Gunn, Nadege, Mitchell *et al.*, 2018).

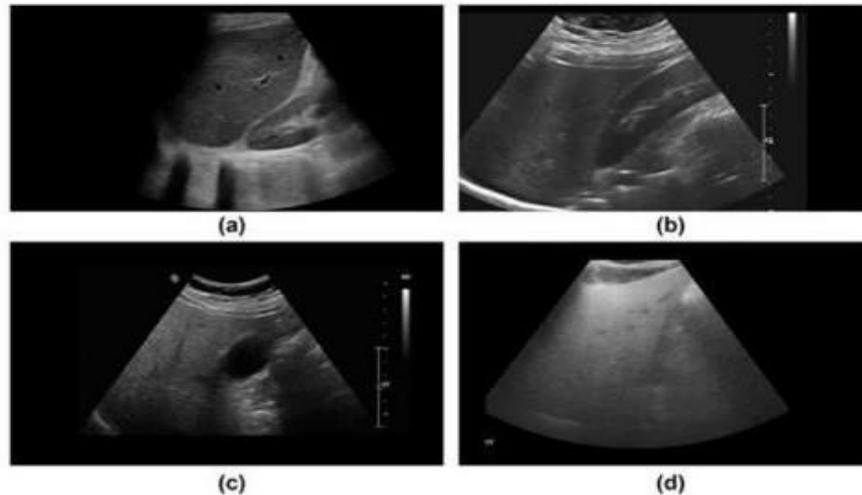
Pela doença hepática gordurosa não alcoólica está relacionada com outros tipos de patologia tais como, a obesidade, diabetes mellitus do tipo 2, é necessário fazer a exclusão de outras etiologias e recorrer a evidências de imagens, para ver a presença de uma imagem chamada de ecogenicidade e em casos mais específicos, a biópsia hepática, para comprovar a doença hepática (Chalassani, Naga *et al.*, 2017; Gunn, Nadege, Mitchell *et al.*, 2018).

A MASLD pode ser quantificada na maioria das vezes pela forma não invasiva que é através da ressonância magnética, como a espectroscopia por ressonância magnética ou *próton density fat fraction*. A presença de síndrome metabólica é, por si só, um grande indicador de uma provável existência de doença hepática gordurosa não alcoólica. Neste caso pode-se ter um encaminhamento para realizar a biópsia hepática para se ter uma confirmação (Chalassani, Naga *et al.*, 2017; Gunn, Nadege, Mitchell *et al.*, 2018; Wong, Vincent Wai- Sun *et al.*, 2018).

A biópsia hepática continua sendo um exame padrão ouro para o diagnóstico de doença hepática gordurosa não alcoólica e das alterações que fazem nos tecidos, mesmo tendo limitações, como seu alto custo e por ser um procedimento invasivo. A recomendação da realização da biópsia hepática é somente em situações de elevada suspeita para a determinação da causa verdadeira da doença hepática, excluindo qualquer diagnóstico desvantajoso (Chalassani, Naga *et al.*, 2017; Gunn, Nadege, Mitchell *et al.*, 2018; Wong, Vincent Wai- Sun *et al.*, 2018).

Segundo Seneviratne; Fang; Sidhu (2022), para a investigação inicial, apesar da biópsia ser o exame padrão ouro para a avaliação da MASLD, a ultrassonografia abdominal é mais recomendada, já que é um exame simples capaz de detectar o acúmulo de gordura no fígado (**Figura 10**).

Figura 10 – Graus de esteatose hepática no USG abdominal.



Fonte: Seneviratne; Fang; Sidhu, 2022.

A- Grau 1 (Leve): aumento da ecogenicidade hepática com leve dificuldade em visualizar a vasculatura.

B- Grau 2 (Moderada): Aumento mais evidente da ecogenicidade e dificuldades moderadas para visualizar as estruturas vasculares.

C- (Severa): Aumento mais evidente da ecogenicidade, com pouca ou nenhuma visualização da vasculatura hepática.

O índice de *Fibrosis* - 4 é calculado a partir da idade, aminotransferases plasmáticas e contagem de plaquetas, é indicado para fazer uma triagem inicial (Chalassani, 2018).

$$FIB - 4 = \left(\frac{Idade (anos) \times AST (U/L)}{Plaquetas (10^9/L) \times ALT (U/L)} \right)$$

O grau da fibrose é classificado de acordo com a fórmula de índice FIB-4. (Tabela 2).

Tabela 2 – Graus de fibrose hepática a partir do índice FIB- 4.

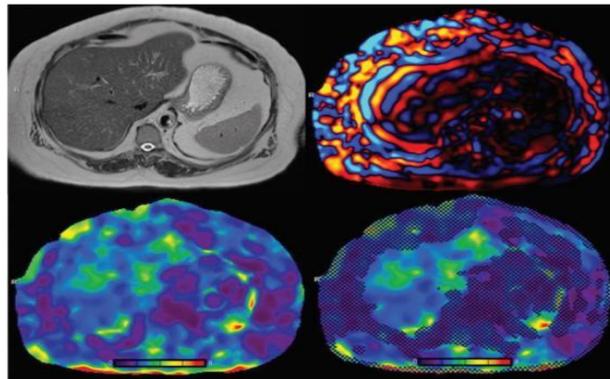
Índice FIB - 4	Probabilidade da presença de fibrose
< 1,3	Baixa probabilidade de fibrose
1,3 - 2,67	Zona intermediária
> 2,67	Alta probabilidade de fibrose avançada

Adaptado de Chalassani *et al.*, 2018.

A ressonância magnética é utilizada como *SRM*, que é uma espectroscopia por ressonância magnética, utilizada apenas no contexto da investigação, ou com o *PDFF*, que é *próton density fat fraction*, utilizada em ensaios clínicos, bem como na prática clínica. Estas aplicações não são muito praticáveis, pois é limitada devido a seu custo e disponibilidade (Chalassani, Naga *et al.*, 2017; Gunn, Nadege, Mitchell *et al.*, 2018; Wong, Vincent Wai- Sun *et al.*, 2018).

Em comparação a outros métodos, ela é a única técnica não-invasiva capaz de diagnosticar fibrose hepática leve com acurácia razoável. Park e colaboradores demonstraram a superioridade da *ERM* na detecção de fibrose (Babu *et al.*, 2016.) (Figura 11).

Figura 11 – Imagens da técnica de espectroscopia por ressonância magnética



A imagem de ondas (superior à direita) demonstra propagação adequada e uniforme pelo fígado. O elastograma (inferior à esquerda) e o mapa de confiança (inferior à direita) demonstram o fígado com rigidez de distribuição heterogênea, predominantemente na cor azul (dentro da normalidade), porém com áreas focais com rigidez aumentada na cor verde.

Fonte: Babu *et al.*, 2016.

A elastografia transitória (ET) ou fibroscan, é um exame que mede a velocidade que uma onda se propaga, através do tecido hepático, utilizando ondas de ultrassom, que auxiliam no diagnóstico e monitoramento de doenças hepáticas. Os valores de rigidez são avaliados de F0 a F4, valores inferiores a 8,4 Kpa indicam baixo risco de fibrose, enquanto valores superiores a 12 Kpa indicam alto risco (Caussy *et al.*, 2025) (Tabela 3).

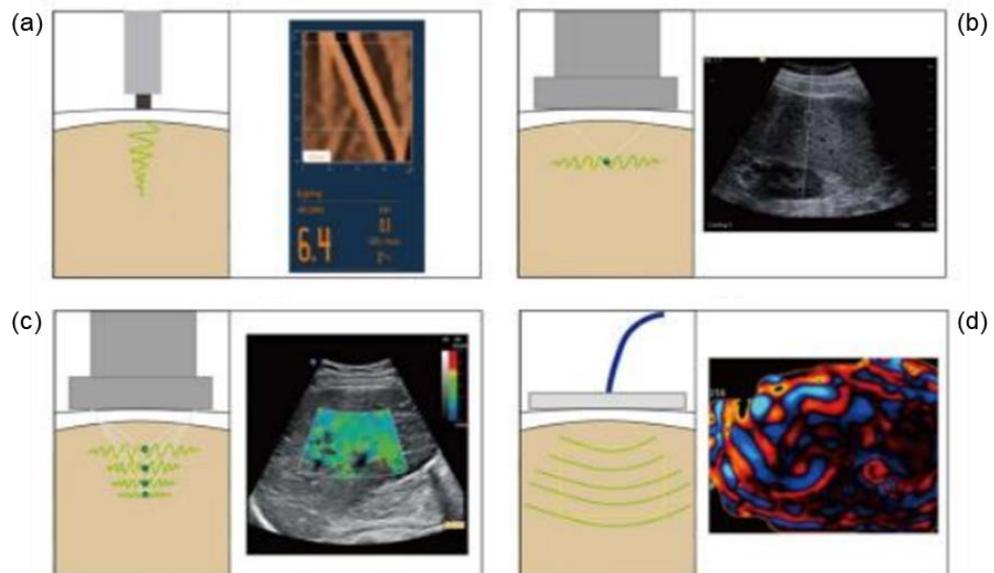
Tabela 3 - Graus de fibrose hepática a partir dos valores da elastografia transitória.

Estágio	Grau de fibrose	Valores da Elastografia Transitória
F0	Sem fibrose	< 6,0 kPa
F1	Fibrose leve	6,0-7,0 kPa
F2	Fibrose significativa	7,1-9,5 kPa
F3	Fibrose avançada	9,6-12,5kPa
F4	Cirrose	> 12,5 kPa

Fonte: Caussy *et al.*, 2025.

A elastografia por ressonância magnética (ERM) detecta estados de fibrose com precisão mais elevada que o próprio fibroscan, porém esse método tem custos mais elevados (Chalassani, Naga *et al.*, 2017; Wong, Vincent Wai- Sun *et al.*, 2018) (Figura 12).

Figura 12 – Imagens da técnica de elastografia.



(a) FibroScan®: transmissão de impulso mecânico da sonda para o fígado. (b) pSWE e (c) 2D-SWE usam impulso de força de radiação acústica (pontos verdes) para induzir ondas de cisalhamento no tecido do fígado. (d) A elastografia por ressonância magnética usa um sistema driver para gerar e transmitir ondas longitudinais para o fígado. As linhas de onda verde-amarela (a, b, c) mostram ondas de cisalhamento e as linhas curvas (d) mostram vibrações no fígado. Os retângulos amarelos indicam o volume do fígado estudado.

Adaptado de: Honda *et al.*, 2020.

Comparados aos métodos de diagnósticos não invasivo imaginológicos, os biomarcadores sorológicos estão sob investigação, ainda não havendo estudos conclusivos sobre os mesmos (Wong, Vincent Wai-Sun *et al.*, 2018; Stefan, Norbert *et al.*, 2019). O mais utilizado é o parâmetro de nível sérico de transaminases, porém não quer dizer que o aumento dos marcadores é sinal de que o paciente esteja com esteatose hepática, outras patologias precisam ser descartadas (Gunn, Nadege, Mitchell *et al.*, 2018; Wong, Vincent Wai- Sun *et al.*, 2018).

Existem alguns testes que avaliam apenas estágios mais avançados da doença, a partir da inflamação, que são: Citoqueratina 18 (CK-18) que avalia o grau de necrose; Teste de Tioredoxina e Ferritina, avaliam o estresse oxidativo e Testes de Ácido hialurônico, laminina e inibidor de metaloproteinase (TIMP).

1.7 TRATAMENTO

1.7.1 Tratamento Não Farmacológico

A modificação no estilo de vida, hábitos alimentares, prática de atividade física, atualmente são as primeiras opções no tratamento de MASLD. O tratamento tem como objetivo controlar fatores de risco e prevenir a progressão da doença hepática esteatótica para estágios mais avançados. As mudanças no estilo de vida devem ser incrementadas pela equipe multidisciplinar de acordo com a clínica de cada paciente. A atividade física traz melhorias na esteatose hepática reduzindo os níveis de gordura nos adipócitos, contribuindo no controle de peso e reduzindo a glicemia, risco cardiovascular e a hipertensão. Sabe-se que o exercício aeróbico é o de mais valia, com mais vantagens (Sumida *et al.*, 2020; Jarvis *et al.*, 2020; Ott-Fontes *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2024) **(Tabela 4)**.

Tabela 4- Tratamento não farmacológico da MASLD.

Intervenção	Descrição	Benefícios
Redução de peso	Pacientes com sobrepeso/obesidade e MASLD devem reduzir e manter o peso corporal. Perda mínima de 5 kg já melhora a esteatose hepática. Para cada 1 kg perdido, reduz-se 0,77% da gordura hepática.	Perda de 7%-10% do peso melhora parâmetros histológicos e reduz a fibrose hepática.
Atividade física	Recomenda-se exercício aeróbico ou resistido, de intensidade moderada a intensa, pelo menos 3 vezes por semana (mínimo de 200 min/semana). Exercícios como caminhada, corrida, natação ou ciclismo por 30-45 min/dia são indicados.	Melhora a perda de peso, a sensibilidade à insulina, reduz estresse oxidativo e níveis de transaminases, contribuindo para regressão da esteatose hepática.
Dieta	A alimentação deve ter menor teor de gorduras saturadas, amido e açúcar adicionado. A dieta mediterrânea é recomendada, independentemente da perda de peso.	Rica em gorduras insaturadas, fibras e antioxidantes, reduz a infiltração e o estresse oxidativo hepático.

Fonte: Adaptado de Smith *et al.*, 2021.

1.7.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Agentes antidiabéticos aprovados, mostraram resultados em ensaios clínicos no tratamento de MASLD. As Diretrizes dos Estados Unidos, Europa e Japão dizem que a Vitamina E e a pioglitazona são recomendados para o tratamento. Os agentes reduziram a esteatose, inflamação e os níveis de enzimas hepáticas (Sumida *et al.*, 2020).

A pretensão com essa medida farmacológica é retardar a evolução da patologia, fazendo com que as comorbidades metabólicas associadas sejam tratadas, como a obesidade, diabetes mellitus tipo 2, resistência insulínica e a dislipidemia (Chalassani, Naga *et al.*, 2017).

Para além destes aspectos, também é fundamental a aplicação de fármacos dirigidos para os diferentes mecanismos fisiopatológicos de MASLD (Sanyal, 2019)

1.7.2.1 METFORMINA

Pertence à classe das biguanidas, é um fármaco preferencial para a terapia da diabetes mellitus tipo 2, já tendo sido demonstrada uma segurança em indivíduos com doença hepática. A metformina atua reduzindo os níveis de glicose no sangue por

meio da diminuição na produção de glicose no fígado e na absorção intestinal (Corcoran e Jacobs, 2023). A metformina leva em média 3 horas após a sua administração para começar a fazer seu efeito e posteriormente ela é eliminada pelos rins. Náuseas, vômitos e diarreias são os efeitos adversos gastrointestinais mais comuns em cerca de 30% dos pacientes (Corcoran, 2023).

Fígado, rins e trato gastrointestinal são os principais alvos de captação de metformina. A metformina no fígado controla a produção hepática de glicose através de mecanismos dependentes e independentes de AMPK (Foretz *et al.*, 2023), que desempenham efeitos que regulam, a captação de glicose, gliconeogênese, glicólise e síntese de glicogênio (Pernicova e Korbonits, 2014).

1.7.2.2 TIAZOLIDINEDIONA

As tiazolidinedionas, também conhecidas como glitazonas, tendo como exemplos a rosiglitazona e a pioglitazona, são da classe de agonistas do PPAR – γ , que foram aprovadas pelo controle da glicemia na diabetes mellitus tipo 2, controlando a transcrição de genes que regulam a homeostase metabólica da glicose e lipídios, fazendo o aumento da sensibilidade à insulina (Lupsor, Monica *et al.*, 2020; Esler, William *et al.*, 2019; Mazhar e Khurram, 2019).

Estes agonistas, eles são mais abundantes no tecido adiposo e os mais importantes reguladores da função e do desenvolvimento do tecido adiposo; aumentando os níveis de adiponectina, promovendo a OAG e a Si, reduzindo o acúmulo de lipídios; promovendo a diferenciação de adipócitos e reduzem a resistência insulínica (Tanaka, Naoki *et al.*, 2019; Wang, Nan *et al.*, 2017).

A pioglitazona é a mais eficaz em indivíduos com esteatose hepática, com ou sem a presença de diabetes mellitus tipo 2, enquanto a rosiglitazona não é mais utilizada devido ao decorrente aumento de eventos cardiovasculares (Chalassani, Naga *et al.*, 2017; Mazhar e Khurram, 2019).

A pioglitazona é um medicamento antidiabético indicado juntamente com dieta e exercícios físicos para melhorar o controle da glicemia em diabetes mellitus tipo 2 (não insulino dependente). É administrado por via oral e seu tempo de meia vida é de

3 - 7 horas, metabolizado no fígado e 70 - 80 % é excretado pela via biliar e de 30 - 20% pela via urinária (Halmenschlager e Karime, 2025).

1.7.2.3 SEMAGLUTIDA

É um análogo do GLP-1 (hormônio produzido pelo intestino), administrado por via subcutânea uma vez por semana. A dose inicial do tratamento é de 0,25 mg por semana e de 4 em 4 semanas a dose é aumentada, para finalmente chegar a 2,4 mg por semana, que é a dose máxima. A semaglutida tem atuação nos receptores GLP-1, que estão localizados em algumas regiões do corpo. Tem efeitos no sistema nervoso central, pâncreas, regulando o apetite e ingestão no sistema digestivo retardando o esvaziamento gástrico (Wilding *et al.*, 2021).

1.7.2.4 LIRAGLUTIDA

Pertence à família das incretinas, que são hormônios secretados pelo intestino devido a ingestão de alimentos. A liraglutida é um análogo do peptídeo-1, administrado por via subcutânea. Liraglutida demonstrou melhoras nas características histológicas e bioquímicas da MASLD/MASH.

No estudo Lira- NAFLD (1,2 mg/ dia), houve uma diminuição no peso corporal, hbA1c, e no conteúdo hepático, que foi medido por espectroscopia magnética de prótons em 68 doentes com DMT2 controlados, após 6 meses.

No estudo Lean (2016), foi feito um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo de fase 2. A ingestão de liraglutida 1,8 mg/ dia, mostrou através da biópsia que 9 de 23 doentes foram eficazes e no grupo placebo, apenas 2 de 22 doentes, após 48 semanas.

Matikainen e colaboradores (2019) desenvolveram um estudo para aliviar o efeito direto do fármaco na MASLD, independente da perda de peso. Desenharam com um grupo de controle com perda de peso induzida por dieta e outro grupo com perda de peso induzida pela liraglutida. A diminuição de perda de peso foi superior nos grupos que fizeram uso de liraglutida, entretanto, não foi estatisticamente significativa

(Tabela 5).

Tabela 5- Tratamento farmacológico da obesidade.

Princípio Ativo	Efeito sobre a perda de peso	Dosagem	Contraindicação	Efeitos adversos
Sibutramina ²	Aumento da saciedade e do gasto energético.	10 mg, 1x/dia (inicial) e 15 mg, 1x/dia (após 30 dias, se pressão arterial e frequência cardíaca normais).	Hipertensão arterial mal controlada, insuficiência renal, disfunção hepática grave, glaucoma, abuso de drogas e doença cardiovascular estabelecida.	Aumento da FC e a PA, insônia, xerostomia, constipação e nervosismo.
Orlistate	Inibe a absorção de gorduras ingeridas.	120 mg, 3x/dia, administrado junto às principais refeições.	Má absorção, colestase ou cálculos de oxalato de cálcio.	Flatulência, cólicas abdominais, urgência e/ou incontinência fecal com esteatorreia e deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K).
Liraglutida	Aumento da saciedade e atraso do esvaziamento gástrico.	0,6 mg 1x/dia, SC, sendo aumentada semanalmente para 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg (dose máxima).	Gestantes e pacientes com história familiar de carcinoma medular de tireoide ou história pessoal de neoplasia endócrina múltipla 2A ou 2B.	Gastrointestinais (náuseas, vômitos, constipação, diarreia).
Semaglutida ³ <i>off-label</i>	Aumento da saciedade e atraso do esvaziamento gástrico. Uso aprovado no Brasil para tratamento de diabetes.	0,25 mg, SC 1x/semana, aumentada mensalmente para 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg e 2,4 mg ⁴ .	Gestação e pacientes com história pessoal de pancreatite ou história pessoal ou familiar de neoplasia endócrina múltipla 2A ou 2B.	Gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia).
Bupropiona ³ <i>off-label</i>	Antidepressivo inibidor da recaptção da norepinefrina e dopamina.	150 mg, 1x/dia e pode ser aumentada para até 150 mg, 2x/dia.	Epilepsia, TCE grave prévio e em pacientes descontinuando uso de etanol e/ou benzodiazepínicos, história de bulimia e/ou anorexia e em uso concomitante de IMAOs.	Xerostomia, insônia, cefaleia e constipação. Pode diminuir o limiar convulsivo.
Topiramato ³ <i>off-label</i>	Redução do apetite.	25 mg, 1x/dia, até 100 mg, 2x/dia, conforme tolerância.	Gestação.	Associado à redução da eficácia de contraceptivos hormonais, sonolência, parestesias e efeitos cognitivos como a dificuldade de concentração e piora da memória.

FC: frequência cardíaca; IMAOs: inibidores da monoamina oxidase; PA: pressão arterial; SC: subcutânea; TCE: trauma cranioencefálico.

¹Exige termo de consentimento, assinado por médico e paciente, que deve ser entregue na farmácia.

²A indicação para tratamento da obesidade não consta na bula das medicações. O uso off-label tem lugar na prática médica e é largamente aceito e praticado, não sendo uma violação das boas práticas da medicina.

³No Brasil apenas as apresentações de 0,5 e 1 mg por injeção estão disponíveis.

Fonte: Adaptado de Perreault; Anvisa, 2022.

2. Metodologia

Foi utilizado o método de revisão narrativa com a finalidade do tratamento e diagnóstico do impacto do diagnóstico e tratamento na doença hepática. Os artigos foram publicados nas plataformas PubMed, Scielo, Nature e Biblioteca Virtual em saúde, no período de 2015 a 2025, nos idiomas português e inglês.

Foram selecionados em média 78 artigos divididos de acordo com os descritores de busca:

Genetics: 6 artigos; *Obesity*: 7 artigos; *Physiopathology*: 7 artigos; *Epidemiology*: 8 artigos; *Diagnosis*: 10 artigos; *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*: 17 artigos; *Treatment*: 23 artigos.

Para os critérios de exclusão, foram utilizados artigos que não abordavam diretamente com o tema proposto, aqueles que se repetiam nas bases de dados pesquisadas e com os anos de publicação fora do proposto.

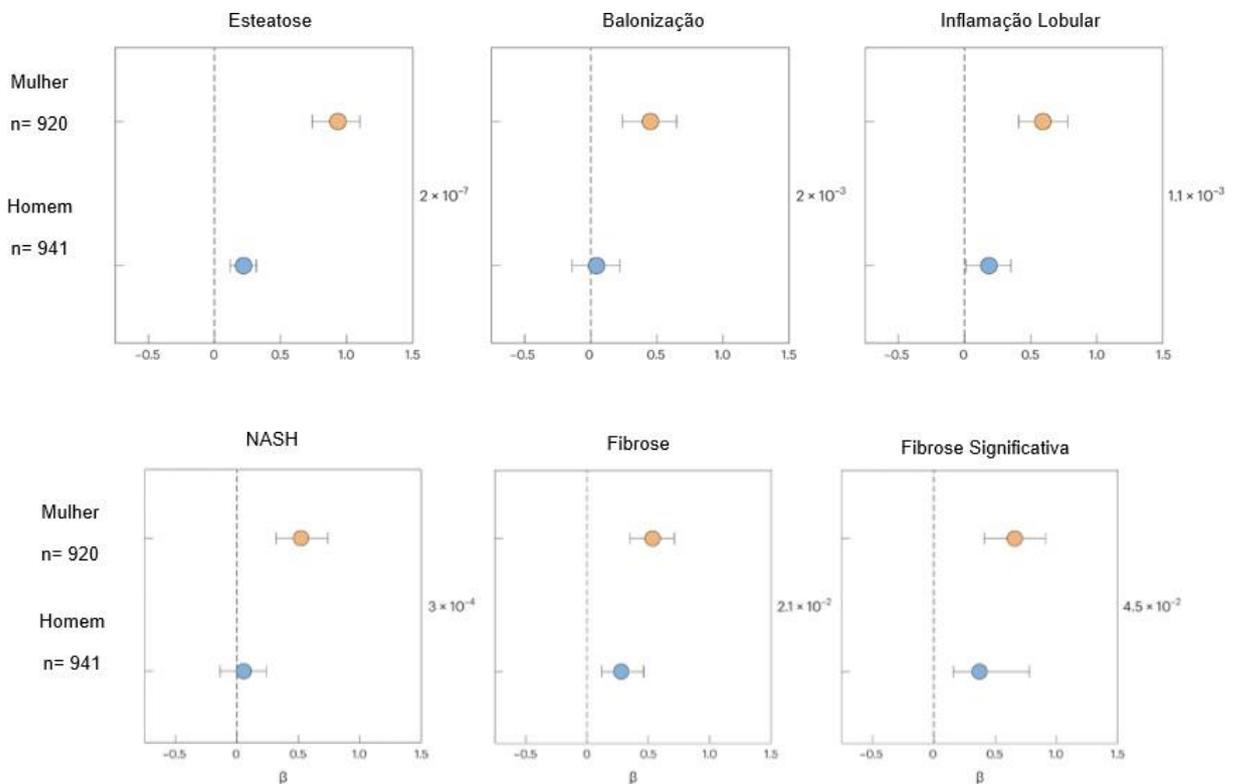
3. Resultados

3.1 Interação entre *PNPLA3* p.I148M e sexo feminino na determinação da suscetibilidade à FLD

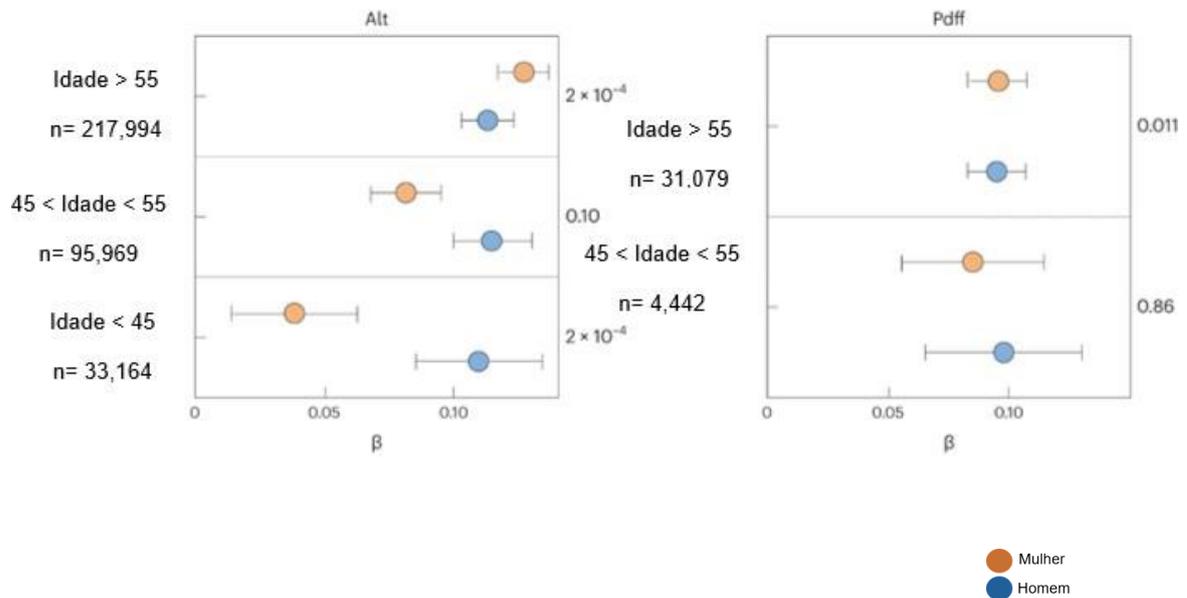
Foram selecionados 1.861 indivíduos europeus para realizarem uma avaliação histológica de lesão hepática por suspeita de doença hepática através do método de biópsia hepática e após esses testes a maior prevalência do gene *PNPLA3* p.I148M foram em pessoas do sexo feminino. A interação entre o sexo feminino e a variante p.I148M foi multiplicativa em todas as etapas de lesão hepática, resultando um alto risco maior conferido em mulheres em comparação com os homens ($P = 2 \times 10^{-7}$ para esteatose; $P < 0,05$ para todos) (Fig a).

Impacto da variante *PNPLA3* p.I148M na suscetibilidade à FLD em mulheres e homens.

a



Fonte: Nature, 2023.

b

a, Gráfico de associação Forest (Estimativas intervalo de confiança (IC) de 95%) entre a variante *PNPLA3* p.I148M e as características histológicas da FLD em pacientes incluídos na Coorte de Biópsia Hepática estratificada por sexo (n=1.861). **b**, Gráfico de floresta de associação (Estimativas IC 95%) entre a variante *PNPLA3* p.I148M com os níveis de ALT e a concentração de gordura hepática medida por MRI- PDFF na Coorte do UK Biobank (n=347.127), após estratificação adicional para a idade (< 45 anos: pré- menopausa, 45-55 anos: perimenopausa, > 55 anos: pós- menopausa). O impacto da variante foi estimado por meios de modelos de regressão linear generalizada, sob um modelo genético aditivo para a variante *PNPLA3*, e foram ajustados para a idade, IMC, DMT2 e modalidade de recrutamento.

Fonte: Nature, 2023.

Os pacientes foram divididos por idade, capturando o estágio reprodutivo aproximado em mulheres, examinando o impacto no grau de esteatose. Mulheres com idade <45 anos (pré-menopausa) obtiveram proteção contra a esteatose e mulheres com idade aproximada de 45 a 54 anos (perimenopausa) e com idade >55 anos (pós menopausa). A interação da variante p.I148M e o sexo feminino foi determinante para a esteatose em todos os grupos, com uma maior interação do *PNPLA3* com a interação sexual em mulheres com idade > 55 anos.

Foi observada uma interação entre a variante p.I148M e o sexo feminino na determinação dos níveis de alanina aminotransferase (ALT), um biomarcador de doença de fígado gorduroso e inflamação hepática ($+0,051 \pm 0,02$, $P=0,31$)(**Fig b**). O

efeito mais acentuado ($+ 0,068 \pm 0,034$, $P= 0,047$) em participantes com idade > 55 anos, no estado de pós-menopausa em mulheres. Ao observar o conteúdo de gordura hepática (determinado pela fração de densidade de prótons por ressonância magnética (MRI-PDFF), houve uma interação dependente da idade, entre o sexo feminino e a variante p.l148M, com um tamanho de efeito maior observado em mulheres de > 55 anos ($0,042 \pm 0,017$, $P < 0,05$). Os níveis circulantes de 17β -estradiol (E2) diminuíram na pós-menopausa em comparação com as mulheres na pré-menopausa (< 45 anos: pré-menopausa, > 55 anos: pós-menopausa), mesmo assim ainda a porcentagem é maior em mulheres do que em homens ($0,829 \pm 0,011$, $P < 0,001$) (Rosso *et al.*, 2023).

3.2 Tirzepatida na redução de peso em adultos Japoneses com obesidade

Entre 1º de setembro de 2021 e 27 de dezembro de 2022, 248 participantes foram avaliados para saberem se atendiam aos critérios de aceitação no estudo e 210 estavam de acordo com os critérios e receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo. 201 participantes (95,7%) completaram o estudo e 182 (86,7%) completaram o tratamento. Os dados demográficos e as características clínicas basais foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Os participantes tinham idade média de 36,1 anos, peso corporal médio de 91,8 kg, IMC médio de 32,3 e circunferência da cintura média de 104,8 cm; 103 participantes (49,0%) eram do sexo feminino e 91,4% apresentavam comorbidades ao peso.

A alteração percentual média no peso corporal desde o início até a semana 52 foi de -13,6% (IC 95% a 11,4%) com tirzepatida 10 mg, -17,5 (IC 95% - 19,7% 15,3%) com tirzepatida de 15mg e -2,3% com placebo. Ambas as doses foram superiores ao placebo, com diferenças de tratamento estimadas de -11,3% (IC 95%, -14,3% a -8,3%) para tirzepatida 10 mg e -15,1% (IC 95%, -18,2% a -12,1%) para tirzepatida 15 mg ($P < 0,001$ para ambos. Uma proporção maior de participantes que receberam tirzepatida 10 mg e 15 mg versus placebo alcançou reduções de peso de pelo menos 10% e 15% na semana 52. A alteração média no peso corporal desde o início até a semana 20 foi de -8,7 kg com tirzepatida 10 mg e -10,4 kg com tirzepatida 15 mg vs -2,0 kg com placebo. A alteração na circunferência da cintura desde o início até a semana 52 foi de -11,4 cm com tirzepatida 10 mg e -14,5 cm com tirzepatida 15 mg, em comparação com -2,6 cm com placebo.

As melhorias com tirzepatida 10 mg e 15 mg foram significativamente maiores em comparação com o placebo na redução do peso corporal (-12,3 kg e -16,1 kg vs -2,1 kg; $P < 0,001$), IMC (-4,4 e -5,7 vs -0,7; $P < 0,001$) e outros fatores cardiometabólicos (incluindo glicose em jejum, insulina, colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa, triglicerídeos e pressão arterial sistólica e diastólica), desde o início até a semana 52.

Eventos adversos emergentes do tratamento foram relatados por 95,7% dos participantes no grupo de tirzepatida 10 mg, 90,1% no grupo de tirzepatida 15 mg e 82,6% com placebo. Os eventos adversos mais frequentemente relatados com a tirzepatida foram gastrointestinais (diarréia, náusea e vômito) (Jastreboof *et al.*, 2022; Wadden *et al.*, 2023; Aronne *et al.*, 2023; Garvey *et al.*, 2023; Le roux *et al.*, 2023).

3.3 Liraglutida

Dai e colaboradores (2020) avaliaram oito ensaios clínicos randomizados, incluindo 396 pacientes, sendo que 265 pacientes eram portadores de diabetes mellitus tipo 2 e com isso preencheram os critérios de elegibilidade para continuar nos ensaios. Os 396 pacientes foram envolvidos em ensaios de liraglutida (256 pacientes) e 2 ensaios de exenatido (131 pacientes). O diagnóstico de fígado gorduroso foi feito através da confirmação por biópsia hepática ou exames de imagens.

Apenas Armstrong *et al.*, (2016) utilizaram a biópsia hepática para avaliar a gravidade da doença. Os métodos para avaliar de forma não invasiva a gordura hepática foram variados de acordo com os estudos, autores.

No estudo de de Khoo (2017) e Yan (2019), foram utilizada a ressonância magnética (MRI), Zhang (2020) e Liu (2020) utilizaram SBPMat, Shao (2014) e Feng (2017) usaram as imagens de ultrassonografia para avaliar o conteúdo hepático e a rigidez.

No grupo controle um estudo utilizou liraglutida + placebo, um estudo usou gliclazida, dois estudos utilizaram a modificação no estilo de vida, três estudos usaram insulinoterapia (insulinoterapia intensiva ou insulina + metformina) e um estudo usou pioglitazona + metformina (**Tabela 6**).

Tabela 6- Características dos estudos incluídos.

Estudo/ Ano	Amostras DMT2		IDADE/ ANO	INTERVENÇÃO (DOSE)		TEMPO DE ACOMPANHAMENTO (SEMANAS)	MÉTODO DE DIAGNÓSTICO
	(N)	(S/N)		GRUPO EXPERIMENTAL	GRUPO CONTROLE		
Armstrong <i>et al.</i> , 2016	52	S	51.0 (11.4)	Liraglutida (Max1.8 mg)	Liraglutida- Placebo (1.8mg)	48	Confirmação Por Biópsia
Feng <i>et al.</i> , 2017	58	S	47.4 (2.2)	Liraglutida (Max1.8 mg)	Glicazida (Max 120mg)	25	USG
Khoo <i>et al.</i> , 2017	24	N	41.4 (9.4)	Liraglutida (Max 3 mg)	Modificação Estilo de vida	26	MRI
Khoo <i>et al.</i> , 2017	30	N	40.7 (9.1)	Liraglutida (Max 3 mg)	Modificação Estilo de vida	26	MRI
Liu <i>et al.</i> , 2020	71	S	49.1 (11.0)	Exenatido (Max 10 ug)	Insulina Glargina	24	¹ H-MRS
Shao <i>et al.</i> , 2014	60	S	43.0 (4.1)	Exenatido (Max 10 ug) + Insulina Glargina	Terapia Intensiva de Insulina (Insulina Asparte+ Insulina Glargina)	12	USG
Yan <i>et al.</i> , 2019	48	S	44.4 (8.7)	Liraglutida (Max1.8 mg) + Metformina 1.5g	Insulina Glargina+ Metformina 1.5g	26	¹ H-MRS
Zhang <i>et al.</i> , 2020	60	S	50.9 (11.7)	Liraglutida (Max1.2 mg) + Metformina 0.5g	Pioglitazona (Max 30mg) + (metformina 0.5)	24	¹ H-MRS

USG, Ultrassonografia; MRI, Ressonância Magnética; ¹H-MRS, Espectroscopia de Ressonância Magnética

Somente o estudo de Armstrong *et al.*, 2016 utilizaram a biópsia hepática para medir a melhora de fibrose desde o início até o final do tratamento. Neste estudo, 9 (39%) dos 23 pacientes no grupo de liraglutida mostraram resolução da esteato-hepatite definitiva em comparação com 2 (2%) dos 22 pacientes do grupo placebo (RR, 4,3; IC 95%, 1,0 a 17,7; P= 0,019). Uma pequena quantidade dos pacientes do grupo liraglutida exibiram progressão para a fibrose em comparação com o grupo placebo e uma proporção maior de pacientes no grupo liraglutida mostrou melhoras na esteatose, balonamento de hepatócitos em comparação ao grupo placebo. Uma metanálise entre 6 estudos, que incluiu 291 participantes. Um teste de heterogeneidade mostrou que teve uma baixa heterogeneidade nos resultados. Os Agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon - GLP-RAs melhoraram significativamente o teor de gordura hepática - LFC (WMD -3,17%, IC 95% - 5,30 a - 1,03, P < 0,0001). Shao *et al.*, utilizaram a ultrassonografia para dividir o teor de gordura hepática em quatro níveis: ausente, leve, moderado e grave. Eles mediram os graus desde o início até o final do tratamento nos grupos de exenatida e terapia intensiva com insulina. Foram observados após o estudo que houve uma regressão de um grau maior para menor de gordura hepática em ambos os grupos. No grupo exenatida houve uma taxa de reversão de 93,3% versus 66,% no grupo de terapia intensiva com insulina, com uma diferença significativa entre os grupos (P< 0,01). Contudo, os métodos utilizados variam de acordo com cada estudo, porém os grupos GLP-RAs eram os mais propícios a demonstrarem melhorias significativas no LFC em comparação com os grupos de controle.

3.3.1 Efeito dos GLP-RAs na Medição Antropométrica

Os oito estudos (396 pacientes) que atenderam os requisitos, relataram alterações tanto no peso corporal quanto na circunferência da cintura antes e depois do tratamento. A heterogeneidade foi medida para o peso corporal com um I^2 de 94% ($P < 0,00001$). Em um contraste com o grupo controle, os GLP-RAs reduziram significativamente o peso corporal (WMD -4,58 Kg, IC 95% -8,07 a -1,10, $P=0,010$), em comparação com o grupo controle. As medidas da circunferência da cintura mostraram alta heterogeneidade ($I^2= 91\%$).

Houve diferenças significativas no grupo GLP-1 RA em comparação com o grupo controle (WMD - 3,74 cm, IC 95% -6,73 a -0,74 $P= 0,010$). Em seguida, uma análise de subgrupos com o tratamento com a liraglutida e exenatida. Tanto a terapia com liraglutida quanto com exenatida reduziram o peso corporal (WMD, -3,25 Kg; IC 95%, -6,73 a -0,74; $P= 0,03$ vs. ADM, -7,40 Kg; IC 95%, -14,55 a -0,26; $P= 0,04$) e circunferência da cintura (DMP, -2,61 cm; IC 95%, -5,35 a 0,13; $P= 0,06$ vs. WMD, -6,74 cm; IC 95%, -11,11 a -2,36; $P= 0,003$).

3.3.2 Efeito GLP-RAs nas Enzimas Hepáticas Séricas

Após o tratamento, os níveis de ALT dos grupos GLP-RAs diminuíram em comparação com os do grupo controle. Os GLP-RAs melhoraram a ALT em comparação com o grupo controle (WMD -10,73 U/L, IC 95% -20,94 a -0,52, $P=0,04$), mostrando alta heterogeneidade ($I^2= 74\%$). A análise de subgrupos das diferentes terapias revelou uma diferença significativa na redução da ALT no grupo exenatida (WMD -22 U/L, IC 95% -38,44 a -5,88, $P=0,008$, $I^2= 84\%$) em comparação com o grupo controle. Esse efeito não foi observado no grupo de liraglutida (WMD -5,21 U/L, IC 95% -12,93 a 2,51, $P=0,19$).

3.3.3 Efeito dos GLP- RAs no Metabolismo da Glicose

Os ensaios relataram alterações no FBG, valores de glicose no sangue em jejum; a heterogeneidade foi de 39%, avaliada por I^2 . Efeitos aleatórios demonstraram uma significativa diferença tanto no grupo GLP- 1 RAs e no grupo controle (WMD - 0,36 mmol/L, IC 95% -0,69 -0,03, $P=0,030$).

A HbA1c foi relatada em seis ensaios (342 pacientes) com baixa heterogeneidade ($I^2=0\%$). A metanálise mostrou uma redução significativa na HbA1c em pacientes tratados com GLP-1 RAs em comparação com aqueles no grupo controle (WMD -0,36%, IC 95% - 0,52 a 0,19, $P < 0,0001$).

3.4 Avaliação comparativa de APRI, FIB-4, HFS e NFS: ferramentas de pontuação para fibrose hepática em uma população mexicana com MASLD

194 indivíduos foram incluídos, com mediana de idade de 55 anos (II: 48-65). 129 (66,5) eram mulheres e 65 (33,5) eram homens. Com base no PAC, 150 (77,3%) dos participantes foram categorizados como MASLD, com predominância de mulheres (62,5%) e mediana de idade de 55 anos (II: 47,7-64). Além disso, 44 (22,7%) participantes foram classificados como sem doença hepática (**Tabela 7**).

Tabela 7- Variáveis sociodemográficas e epidemiológicas da população estudada

Variável	Sem diagnóstico de MASLD (n = 44)	Com diagnóstico de MASLD (n = 127)	MASLD com fibrose (n = 23)
Idade	55 (47.5-68)	55 (46-64)	62 (52-67)
Sexo			
Mulher	35 (79.5%)	75 (59.1%)	13 (56.5%)
Machos	9 (20.5%)	52 (40.9%)	10 (43.5%)
IMC	27.3 (27.3-30)	31.6 (28.6-34.9)	34.9 (30.-37.4)
Nível educacional			
Alliterative	0	4 (3.1%)	1 (4.3%)
Primário	7 (15.9%)	19 (15%)	6 (26.1%)
Ensino médio	4 (9.1%)	22 (17.3%)	6 (26.1%)
Ensino médio	7 (15.9%)	27 (21.3%)	5 (21.7%)
Grau	20 (45.5%)	44 (34.6%)	5 (21.7%)
Graduado	6 (13.6%)	11 (8.7%)	0
Obesidade	14 (31.8%)	75 (59.1%)	17 (73.9%)
DM2	9 (20.5%)	43 (33.9%)	13 (56.6%)
Hipertensão arterial sistêmica	16 (36.4%)	51 (40.2%)	16 (69.6%)
Hipercolesterolemia	11 (25%)	24 (18.9%)	5 (21.7%)
Hipertrigliceridemia	17 (38.6%)	71 (55.9%)	13 (56.5%)

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de massa corporal; MASLD: Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica.

Fonte: Revista de Gastroenterologia do México 89, 2024.

3.4.1 Fibrose hepática em indivíduos com MASLD

Dos 150 indivíduos diagnosticados com MASLD, 15,3% (n=23) foram classificados com fibrose hepática avançada (kPa \geq 12,1). Comparados com indivíduos sem fibrose, aqueles com fibrose hepática exibiram kPa significativamente maior (17,1 [14,2-25,5] vs. 5,4 [4,4-6,3]; $p < 0,0001$) e circunferência da cintura (107,5 [98-118] vs. 100,5 [90,5-109]; $p = 0,013$). Diferenças estatisticamente significativas não foram observadas em comparação com a idade dos indivíduos (62 [52-67] vs. 55 [46-64]; $p = 0,126$), IMC (33,2 [30-37,7] vs. 31,3 [27,9-34,4]; $p = 0,141$), gordura visceral (3,85 [2,95-5] vs. 3,4 [2,6-4,5]; $p = 0,275$) ou no PCA (323 [283-339] vs. 307 [279-337]; $p = 0,652$).

Ao avaliar a escolaridade, foram identificadas diferenças significativas ($p = 0,031$) entre os grupos com e sem fibrose, onde aqueles com fibrose hepática tinham menor escolaridade. Além disso, a história de diabetes mellitus tipo 2 (56,5 vs. 33,9%, $p = 0,039$) e hipertensão arterial (69,6 vs. 33,9%; $p = 0,009$) mostrou maior prevalência no grupo fibrose. Distribuições detalhadas dessas e de outras características sociodemográficas são apresentadas na tabela acima.

3.4.2 Diferenças bioquímicas em indivíduos com MASLD e fibrose

Nos indivíduos diagnosticados com Masld, com fibrose hepática, mostraram alterações bioquímicas significativas em comparação com indivíduos sem a presença de fibrose. No grupo com fibrose pode-se observar níveis elevados de glicemia em jejum (114 [91-182] vs. 95 [89-103]; $p < 0,0001$) e AST (49 [37-66] vs. 32 [26-41]; $p = 0,002$). Entretanto esse mesmo grupo apresentou redução dos níveis de LDL ($97,1 \pm 31$ vs. $115 \pm 32,1$; $p = 0,1015$), colesterol total ($183,6 \pm 41,4$ vs. $204 \pm 36,2$; $p = 0,008$), albumina (4 [3,5-4,2] vs. 4,1 [3,9-4,2]; $p = 0,022$), eritrócitos (4,37 [3,91-4,63] vs. 4,5 [4,2-4,8]; $p = 0,001$), hemoglobina (13,4 [12,6-14,4] vs. 14 [13,3-15,1]; $p = 0,011$) e plaquetas (188 [133-222] vs. 213 [183-252]; $p = 0,002$) em comparação com o grupo sem fibrose hepática. A tabela mostra a comparação entre as demais variáveis bioquímicas (**Tabela 8**).

Tabela 8 - Comparação de variáveis bioquímicas em indivíduos com MASLD

Variável	MASLD sem fibrose n = 127		MASLD com fibrose n = 23		Valor de p
	Médio (SD)	Mediana	Médio (SD)	Mediana (RIQ)	
Glicose	104.5 (39.2)	95 (89-103)	140.4 (66.4)	114 (91-182)	<0.0001
Hemoglobina	14 (1.6)	14 (13.3-15.1)	13 (2)	13.4 (12.6-14.4)	0.009
Creatinina	0.85 (.19)	0.80 (.70-1)	0.92 (0.41)	0.80 (.70-1.1)	0.378
Ureia	35.5 (8.1)	34.6 (29.9-40.2)	37.9 (18.8)	34.4 (25-45.3)	0.658
Ácido úrico	5.9 (1.4)	5.9 (5-7)	6.1 (1.6)	6.2 (4.8-7.2)	0.231
AST	37.4 (17.8)	32 (26-41)	53.7 (24.6)	49 (37-66)	0.002
ALT	43.2 (34.1)	31 (24-49)	49.2 (27.4)	38 (32-60)	0.124
BT	0.68 (0.28)	0.60 (0.50-0.80)	0.89 (0.58)	0.70 (0.50-.1.10)	0.100
FA	91.9 (77.6)	81 (67-98)	109.1 (59.9)	89 (73-127)	0.204
HDL	54.1 (15.5)	54 (43.7-62.4)	52.6 (16.5)	51.6 (44-59.6)	0.420
LDL	115.1 (32.1)	114 (94.7-136.3)	97.1 (31)	104.5 (68.3-115.5)	0.016
Triglicédeos	184.7 (83.3)	155 (128-221)	169.22 (75.1)	144 (104-218)	0.873
Colesterol total	206 (36.2)	204 (178-230)	183.6 (41.4)	186 (149-214)	0.014
Plaquetas	222.1 (60.1)	213 (183-252)	179.1 (64.2)	188 (133-222)	0.001
Albumina	4 (0.25)	4.1 (3.9-4.2)	3.8 (0.39)	4 (3.5-4.2)	0.022
Eritrócitos	4.5 (0.44)	4.5 (4.2-4.8)	4.2 (0.49)	4.37 (3.91-4.63)	0.001

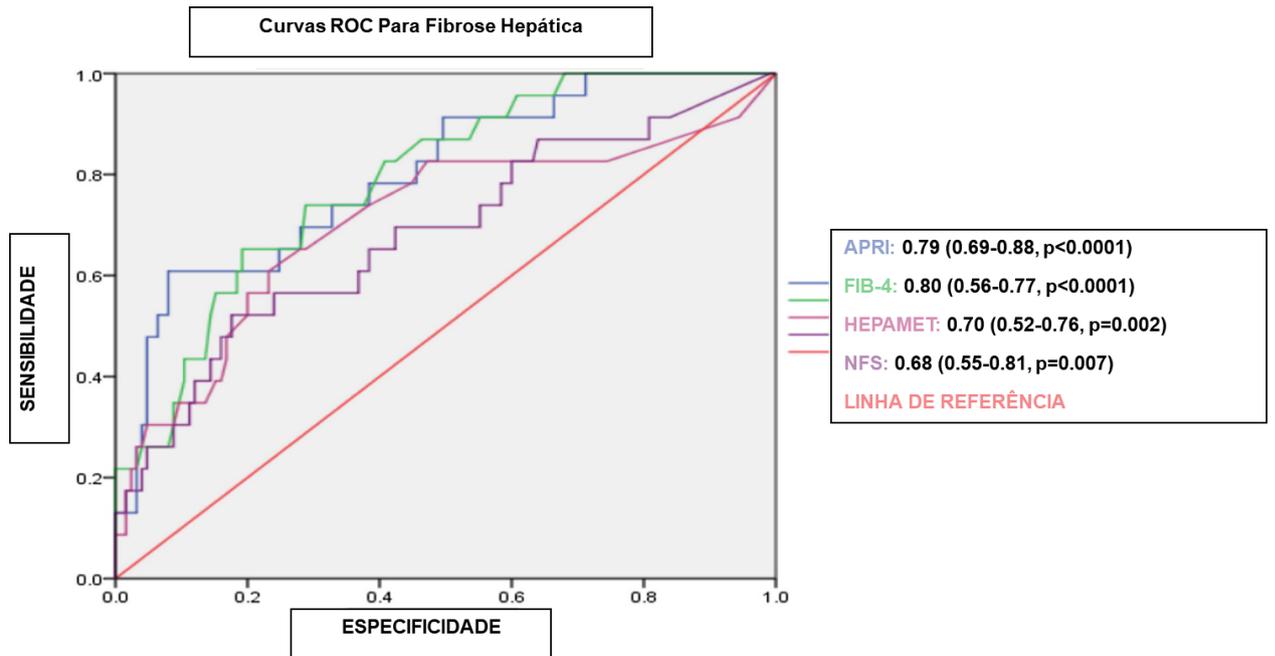
As medidas são apresentadas como média com desvio padrão e mediana com intervalo interquartil. A comparação entre os grupos foi realizada com o teste t de Student ou Wilcoxon, conforme apropriado

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BT: bilirrubinas totais; DP: desvio padrão; FA: fosfatase alcalina; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; MASLD: doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica; IIQ: intervalo interquartil.

Fonte: Parra *et al*, 2024.

3.4.4 Desempenho Diagnóstico de Escores Não Invasivos para Fibrose Hepática

As curvas ROC para os escores APRI, FIB-4, HFS e NFS são mostradas na figura . Os pontos de corte equivalentes a > 12,1 kPa na elastografia para cada um foram os seguintes: APRI: 0,56, FIB-4: 1,82, HFS: 0,08 e NFS: -0,54.



Desempenho diagnóstico de FIB-4, APRI, HFS e NFS para a avaliação de fibrose hepática em MASLD. As curvas de características operacionais do receptor (ROC) foram construídas para avaliar o rendimento diagnóstico de diferentes escores não invasivos para fibrose hepática em indivíduos com doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD). A fibrose hepática foi avaliada por elastografia hepática transitória, com limiar de $> 12,1$ kPa indicando a presença de fibrose.

Fonte: Revista de Gastroenterologia do México 89, 2024.

Tabela 9- Desempenho Diagnóstico dos Diferentes Escores Não Invasivos para o Aconselhamento da Fibrose Hepática em Indivíduos Mexicanos com MASLD

Pontuação	Elastografia hepática	Ponto de corte	AUROC (IC 95%)	Valor de p	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	LR ⁺	LR ⁻
APRI	kPa > 12,1	0.57	0.79 (0.69-0.88)	< 0.0001	73.91%	70.08%	30.8%	93.7%	2.47	0.37
FIB-4	kPa > 12,1	1.85	0.80 (0.70-0.89)	< 0.0001	69.5%	68.5%	28.5%	92.5%	2.21	0.44
HFS	kPa > 12,1	0.08	0.70 (0.57-0.83)	0.002	65.22%	71.4%	29.1%	91.9%	2.28	0.49
NFS	kPa > 12,1	-0,58	0.68 (0.55-0.81)	0.007	60.8%	62.4%	22.6%	89.8%	1.62	0.63

APRI: aspartato aminotransferase/plaquetária; AUROC: área abaixo da curva ROC; FIB-4: escore de fibrose-4; HFS: escore de fibrose hepamet; Kpa: quilopascals; RL: razão da plausibilidade; MASLD: doença hepática associada à disfunção metabólica; NFS: escore NAFLD; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Fonte: Revista de Gastroenterologia do México 89, 2024.

4. Discussão

No estudo de Rosso *et al* (2023) foi demonstrado uma interação entre sexo feminino e uma variante genética comum, a saber, *PNPLA3* p.I148M na determinação do desenvolvimento e gravidade da doença hepática gordurosa em mulheres acima de >55 anos, pois nesse estágio os níveis de estrogênios são reduzidos e se tem o acúmulo central de gorduras. A interação estava presente em nível geneticamente epidemiológico e molecular e pode ajudar a explicar as razões pelas quais as mulheres na pré-menopausa estão protegidas contra a doença hepática gordurosa, ao passo que, em um subconjunto de mulheres, uma doença rapidamente progressiva pode ocorrer na menopausa. Os níveis na menopausa em comparação com as mulheres na pré-menopausa afetam negativamente a regulação do metabolismo hepático, favorecendo a lipogênese de novo, a importação e deposição de lipídios no fígado e inibindo o catabolismo lipídico e a exportação do fígado, enquanto ainda resulta em maior indução de *PNPLA3* em comparação com os homens (Rosso *et al.*, 2023).

No estudo de tirzepatida foi demonstrado que 10 mg e 15 mg uma vez por semana foi superior ao placebo para redução de peso em adultos chineses com IMC maior ou igual a 28 ou maior ou igual a 24 com pelo menos 1 comorbidade relacionada ao peso, excluindo diabetes. No presente estudo, foi observada uma redução clinicamente significativa de até 17,5% no peso corporal desde o início até a semana 52 com a tirzepatida, com 85,8% a 87,7% dos participantes alcançando redução de peso de pelo menos 5%. Esses resultados são consistentes com os achados de ensaios surmount anteriores, conduzidos em populações predominantemente brancas, com tirzepatida 10 mg e 15 mg em participantes com IMC de 30 ou mais ou 27 ou mais com pelo menos 1 comorbidade relacionada ao peso, excluindo diabetes. A redução de peso de 5% ou mais tem sido considerada clinicamente significativa. Estudos demonstraram que alcançar uma redução de peso de pelo menos 10% ou 15% pode produzir benefícios clínicos adicionais e pode servir como metas terapêuticas para melhorar certas comorbidades relacionadas ao peso (Jastreboof *et al.*, 2022; Wadden *et al.*, 2023; Aronne *et al.*, 2023; Garvey *et al.*, 2023; Le roux *et al.*, 2023).

Foram avaliadas a eficácia e segurança dos ARs GLP-1 para pacientes com esteatose. Apenas a terapia com liraglutida e exenatida foram incluídas na avaliação dos efeitos do tratamento. Para a metanálise de LFC ou LFF entre seis estudos, utilizaram o modelo de efeito fixo, que mostraram que GLP-RAs melhoram significativamente o LFC(WMD -3,17%, IC 95% -5,30 a -1,03, P<0,0001).

O padrão ouro no diagnóstico de Esteatose é a biópsia hepática, que é um método invasivo. Devido a problemas por ser de alto custo, não estarem disponíveis em todos os centros de diagnósticos e a recusa dos pacientes, muitos especialistas tendem a optar por testes não invasivos. Armstrong *et al* (2016) conduziram o primeiro estudo controlado randomizado para avaliar a histologia hepática do início até o final do estudo. Pode-se observar que uma grande proporção de pacientes que receberam a liraglutida apresentaram melhoras na esteatose e no balonamento dos hepatócitos. A liraglutida tem um benefício na melhora do peso e do controle glicêmico e pode ajudar a melhorar o risco de doenças cardiovasculares futuras e até morte prematura de pacientes com esteatohepatite não alcoólica.

No estudo houve algumas variações. Considerando ampla a heterogeneidade clínica de diferentes ECRs, diferentes métodos de desenho, tipos de medicamentos, dosagens de medicamentos e diferentes escolhas do grupo controle.

A fibrose hepática é uma complicação da MASLD, necessita de uma avaliação detalhada para manejo clínico. O estudo concentrou-se em determinar e comparar o diagnóstico de APRI, FIB-4, HFS e NFS. Os resultados indicam que os escores analisados apresentaram desempenho diagnóstico satisfatório. APRI e FIB-4 obtiveram um destaque acima de HFS e NFS. Os achados sugerem que um valor de FIB-4 maior que 1,85 e um valor maior que 0,57 no índice APRI podem ser ferramentas bem eficazes para avaliar de modo não invasivo a fibrose em indivíduos com MASLD. Com a elastografia hepática, 15% dos participantes com MASLD apresentaram sinais de fibrose hepática (>12,1 Kpa) (SHEKA *et al.*, 2020). Os resultados sugerem que escores não invasivos podem ser usados como biomarcadores na detecção de fibrose, nos indivíduos mexicanos com MASLD.

Avaliações semelhantes foram feitas em diferentes populações. Armenia *et al* compararam FIB-4, APRI e o índice de AST/ALT usando elastografia hepática descobriram que APRI e FIB-4 tiveram o maior desempenho no diagnóstico (Bernal, *et al.*, 2022). É importante salientar que os estudos têm suas limitações. O estudo fornece informações valiosas, os resultados podem ser limitados devido à

amostragem não aleatória e a concentração geográfica em Veracruz, México. A seleção dos indivíduos foi baseada em critérios específicos de escore FIB-4, que poderiam subestimar o desempenho do diagnóstico e não capturar toda a heterogeneidade da população com MASLD. A variabilidade interoperador não foi medida ou relatada naqueles que realizaram EHT, embora todos os profissionais envolvidos no estudo, sejam certificados e com uma ampla experiência na realização da elastografia. Um percentual de 91,3% das amostras, apresentou condições de sobrepeso ou obesidade, podendo interferir na interpretação e aplicabilidade dos resultados. Recomendam-se que estudos futuros adotem um desenho longitudinal e incorporem ferramentas mais precisas, como a biópsia hepática.

5. CONCLUSÃO

Tanto o sobrepeso quanto a obesidade são questões de saúde pública que requerem atenção e ação. Conscientizar as pessoas sobre os riscos associados são essenciais para prevenir e tratar essas condições, assim como a hepatite C que também é responsável pela maior parte dos casos de doenças hepáticas crônicas. Sua grande capacidade de cronificação é um fator agravante visto que quanto mais prolongada é a evolução da doença, maior a possibilidade de concomitância com doença metabólica e repercussões sérias.

A prevalência de esteatose hepática em mulheres se dá em média a partir dos 40 anos pois é a idade em que as mulheres entram na menopausa e com isso tem a diminuição dos níveis de estrogênio, o estrogênio permite uma proteção contra a esteatose e com essa diminuição, deixa as mulheres mais suscetíveis a um depósito central de gorduras e desenvolvendo síndromes metabólicas.

O uso de metformina tem uma melhora significativa no grau ultrassonográfico de fígado gorduroso e nos níveis de enzimas hepáticas nos pacientes diagnosticados com doença hepática gordurosa não alcoólica. A vitamina E apresentou efeitos antioxidantes, anti-inflamatória e anti-apoptótica, resultando na diminuição da progressão da doença para estágios mais graves, como a fibrose e a cirrose.

Os GLP-1 RAs reduzem o conteúdo de gordura hepática e o peso corporal, melhorando os parâmetros metabólicos laboratoriais em adultos com MASLD sem sérias preocupações de segurança. Assim, os GLP-1 RAs podem ser usados como fármacos no tratamento de MASLD, particularmente em pacientes com maior risco de complicações da doença. Estudos demonstraram que os escores APRI, FIB-4, NAFLD e Hepamet são ferramentas úteis para a avaliação da fibrose hepática em indivíduos mexicanos com MASLD. Dentre estes, FIB-4 e APRI tiveram o melhor desempenho no diagnóstico.

Conclui-se que o gene *PNPLA3* e o vírus da hepatite C estão fortemente associados à doença hepática. Prevalência maior em mulheres devido ao baixo nível de estrogênio em idade média a partir dos 40 anos. E se o indivíduo manter uma

alimentação saudável e praticar atividades físicas e fazer uso concomitante dos medicamentos para reduzir os níveis de glicose e hipertensão, conseguem ter uma diminuição gradativamente dos níveis de gordura no fígado.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andrade ARCF, Cotrim HP, Bittencourt PL, Almeida CG, Sorte NCAB. Nonalcoholic steatohepatitis in posttransplantation liver: Review article. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2018 Feb;64(2):187-194. doi: 10.1590/1806-9282.64.02.187. PMID: 29641680.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED Secretaria Executiva. Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo. Brasília, 9 Set. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_2021_09_v1.pdf

Ahmed IA, Mikail MA, Mustafa MR, Ibrahim M, Othman R. Lifestyle interventions for non-alcoholic fatty liver disease. *Saudi J Biol Sci*. 2019 Nov;26(7):1519-1524. doi: 10.1016/j.sjbs.2018.12.016. Epub 2019 Jan 3. PMID: 31762620; PMCID: PMC6864195.

Alukal JJ, Thuluvath PJ. Reversal of NASH fibrosis with pharmacotherapy. *Hepato Int*. 2019 Sep;13(5):534-545. doi: 10.1007/s12072-019-09970-3. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31363910.

Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol*. 2018 Jan 24;13:321-350. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043617. PMID: 29414249.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. 4ª ed. São Paulo: ABESO, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>.

Bernal-Reyes R, Icaza-Chávez ME, Chi-Cervera LA, Remes-Troche JM, Amieva-Balmori M, Priego-Parra BA, Martínez-Vázquez S, Méndez-Guerrero IO, Martínez-Rodríguez L, Barranca-Enríquez A, Palmeros-Exsome C, Cano-Contreras AD, Triana-Romero A. Prevalence and clinical-epidemiologic characteristics of a Mexican

population with metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease: An open population study. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2023 Jul-Sep;88(3):199-207. doi: 10.1016/j.rgmxe.2022.04.001. Epub 2022 May 7. PMID: 35537911.

Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Jan;76(1):99-128. doi: 10.1007/s00018-018-2947-0. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30343320; PMCID: PMC11105781.

Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – v. 55, n. 7, 2024. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico--volume-55-no-07.pdf/view>. Accessed 20 Mar. 2025

Copstein, A. S.; SILVA, A. C. F.; CANALS, A. A.; SOUZA, C. B.; CRUZ, D. K. A.; BRANDÃO, D. S.; BORTOLINI, G. A.; BARROSO, J. E.; LIMA, L. A. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: obesidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 212 p. il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 38). ISBN 978-85-334-2121-9.

Corcoran C, Jacobs TF. Metformin. 2023 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 30085525.

CRISTOVAM, M. A. S.; SANTOS, M.; BRESOLIN, A. C.; GABRIEL, G. F. C. P.; SANDRINI, F. Hepatic steatosis in overweight and obese children and adolescents. *Residência Pediátrica, Sociedade Brasileira de Pediatria*, v. 9, n. 1, p. 23-28, 2019. DOI: 10.25060/residpediatr-2019.v9n1-05.

Dai Y, He H, Li S, Yang L, Wang X, Liu Z, An Z. Comparison of the Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Metabolic Associated Fatty Liver Disease: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 16;11:622589. doi: 10.3389/fendo.2020.622589. PMID: 33664710; PMCID: PMC7924308.

DR. BRUNO, Dr Gil /. Classificação e tipos de obesidade. Novo Site. Disponível em: <<https://www.cirurgicagil.com/post/classifica%C3%A7%C3%A3o-e-tipos-de-obesidade>>. Acesso em: 15 abr. 2023.

Del Campo JA, Gallego-Durán R, Gallego P, Grande L. Genetic and Epigenetic Regulation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 19;19(3):911. doi: 10.3390/ijms19030911. PMID: 29562725; PMCID: PMC5877772.

Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32044314.

Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol*. 2018 Feb;68(2):268-279. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.003. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29122391.

Esteatose hepática não alcoólica (atualização) | dos Sintomas ao Diagnóstico e Tratamento | MedicinaNET. www2.medicinanet.com.br. Disponível em: <https://www2.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/6219/esteatose_hepatica_na_o_alcoolica_atualizacao.htm>. Acesso em: 16 abr. 2023.

Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1017-25. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.012. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26997539.

FERREIRA, A. P. S.; SZWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N. Prevalence of obesity and associated factors in the Brazilian population: a study of data from the 2013 National Health Survey. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22, p. e190024, 2019. DOI: 10.1590/1980-549720190024.

FLÓRIO, A. C. F. L.; SILVA, M. C. Microbiota intestinal e sua relação com a obesidade – Uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 13, n. 6, p. e9213646120, 2024. ISSN 2525-3409. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v13i6.46120>.

Silva, Miller Barreto de Brito e, et al. "OBESIDADE E ESTEATOSE GRAVE: A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA E ESCORES." ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo), vol. 34, 31 Jan. 2022, www.scielo.br/j/abcd/a/m4rLH5nB9ctnSvMQ9FpdTFJ/#. Accessed 20 Mar. 2023.

Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol.* 2023 Aug;19(8):460-476. doi: 10.1038/s41574-023-00833-4. Epub 2023 May 2. PMID: 37130947; PMCID: PMC10153049.

Friedrich-Rust M, Vorlaender C, Dietrich CF, Kratzer W, Blank W, Schuler A, Broja N, Cui XW, Herrmann E, Bojunga J. Evaluation of Strain Elastography for Differentiation of Thyroid Nodules: Results of a Prospective DEGUM Multicenter Study. *Ultraschall Med.* 2016 Jun;37(3):262-70. English. doi: 10.1055/s-0042-104647. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27070127.

Gunn NT, Shiffman ML. The Use of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: When to Biopsy and in Whom. *Clin Liver Dis.* 2018 Feb;22(1):109-119. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.006. PMID: 29128050.

Iogna Prat L, Tsochatzis EA. The effect of antidiabetic medications on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hormones (Athens).* 2018 Jun;17(2):219-229. doi: 10.1007/s42000-018-0021-9. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29858843.

Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Knudsen LB. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying -- long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jun;14(6):531-8. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01557.x. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22226053.

Khan RS, Newsome PN. NAFLD in 2017: Novel insights into mechanisms of disease progression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;15(2):71-72. doi: 10.1038/nrgastro.2017.181. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29300050.

Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, Loomba R, Camilleri M, Singh S. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Jun 14;315(22):2424-34. doi: 10.1001/jama.2016.7602. Erratum in: *JAMA*. 2016 Sep 6;316(9):995. doi: 10.1001/jama.2016.11657. PMID: 27299618; PMCID: PMC5617638.

Lee J, Kim Y, Friso S, Choi SW. Epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Aspects Med*. 2017 Apr;54:78-88. doi: 10.1016/j.mam.2016.11.008. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27889327.

Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, Fouad Y. History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 16;21(16):5888. doi: 10.3390/ijms21165888. PMID: 32824337; PMCID: PMC7460697.

Lupsor-Platon M, Serban T, Silion AI, Tirpe A, Florea M. Hepatocellular Carcinoma and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Step Forward for Better Evaluation Using Ultrasound Elastography. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 28;12(10):2778. doi: 10.3390/cancers12102778. PMID: 32998257; PMCID: PMC7601664.

Malhi H, Allen AM, Watt KD. Nonalcoholic fatty liver: optimizing pretransplant selection and posttransplant care to maximize survival. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016 Apr;21(2):99-106. doi: 10.1097/MOT.0000000000000283. PMID: 26825357; PMCID: PMC4786445.

Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2018 Feb;22(1):23-37. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.007. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29128059.

Manual de Diretrizes para o enfrentamento da obesidade na saúde suplementar brasileira. GOV/BR, 2017. Accessed 02 de abril. de 2023.

Mazhar K. The Future of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Treatment. *Med Clin North Am.* 2019 Jan;103(1):57-69. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.005. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30466676.

Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf.

Oliveira CP, de Lima Sanches P, de Abreu-Silva EO, Marcadenti A. Nutrition and Physical Activity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Diabetes Res.* 2016;2016:4597246. doi: 10.1155/2016/4597246. Epub 2015 Dec 7. PMID: 26770987; PMCID: PMC4685119.

Palmeira, Catia Suely, et al. "Aspectos Motivacionais Do Abandono Do Tratamento de Obesidade." *Revista Enfermagem Contemporânea*, vol. 8, no. 2, 24 Oct. 2019, p. 154,. Accessed 26 Mar. 2025.

Pernicova I, Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Mar;10(3):143-56. doi: 10.1038/nrendo.2013.256. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24393785.

PERREAULT, L. Obesity in adults: Drug therapy. Waltham (MA): UpToDate, 5 jul. 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-drug-therapy>.

Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. *Transplantation.* 2019 Jan;103(1):e1-e13. doi: 10.1097/TP.0000000000002480. PMID: 30300287.

Portincasa P, Khalil M, Mahdi L, Perniola V, Idone V, Graziani A, Baffy G, Di Ciaula A. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: From Pathogenesis to

Current Therapeutic Options. *Int J Mol Sci.* 2024 May 22;25(11):5640. doi: 10.3390/ijms25115640. PMID: 38891828; PMCID: PMC11172019.

Qual a relação entre Obesidade e Síndrome metabólica? – Chocair Médicos. Disponível em: <<https://chocairmedicos.com.br/qual-a-relacao-entre-obesidade-e-sindrome-metabolica/#:~:text=H%C3%A1%20um%20ac%C3%BAmulo%20de%20energia>>. Acesso em: 13 abr. 2023.m

Qureshi K., Abrams G.A. Prevalence of biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease in severely obese subjects without metabolic syndrome. *Clin Obes.* 2016 Apr;6(2):117-23. doi: 10.1111/cob.12132. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26856683.

Ratziu V, Ghabril M, Romero-Gomez M, Svegliati-Baroni G. Recommendations for Management and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Transplantation.* 2019 Jan;103(1):28-38. doi: 10.1097/TP.0000000000002483. PMID: 30300289.

Reccia I, Kumar J, Akladios C, Virdis F, Pai M, Habib N, Spalding D. Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism.* 2017 Jul;72:94-108. doi: 10.1016/j.metabol.2017.04.011. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28641788.

RIDGWAY, NEALE , and ROGER McLEOD. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes.* Elsevier Shop, 2021, shop.elsevier.com/books/biochemistry-of-lipids-lipoproteins-and-membranes/ridgway/978-0-12-824048-9.

Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, Anstee QM, Arab JP, Arrese M, Bataller R, Beuers U, Boursier J, Bugianesi E, Byrne CD, Castro Narro GE, Chowdhury A, Cortez-Pinto H, Cryer DR, Cusi K, El-Kassas M, Klein S, Eskridge W, Fan J, Gawrieh S, Guy CD, Harrison SA, Kim SU, Koot BG, Korenjak M, Kowdley KV, Lacaille F, Loomba R, Mitchell-Thain R, Morgan TR, Powell EE, Roden M, Romero-Gómez M, Silva M, Singh SP, Sookoian SC, Spearman CW, Tiniakos D, Valenti L, Vos MB, Wong VW, Xanthakos S, Yilmaz Y, Younossi Z, Hobbs A, Villota-Rivas M, Newsome PN; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver

disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Dec 1;78(6):1966-1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37363821; PMCID: PMC10653297.

Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015 Jun 9;313(22):2263-73. doi: 10.1001/jama.2015.5370. Erratum in: *JAMA*. 2015 Oct 13;314(14):1521. doi: 10.1001/jama.2015.12071. PMID: 26057287.

Sagredo Pérez J, Allo Miguel G. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Situación actual y nuevos tratamientos [Pharmacological treatment of obesity. Current situation and new treatments]. *Aten Primaria*. 2025 Jan;57(1):103074. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2024.103074. Epub 2024 Sep 10. PMID: 39260235; PMCID: PMC11414558.

Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;16(6):377-386. doi: 10.1038/s41575-019-0144-8. PMID: 31024089.

Schwärzler J, Grabherr F, Grander C, Adolph TE, Tilg H. The pathophysiology of MASLD: an immunometabolic perspective. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024 Apr;20(4):375-386. doi: 10.1080/1744666X.2023.2294046. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38149354.

Shaker M, Tabbaa A, Albeldawi M, Alkhouri N. Liver transplantation for nonalcoholic fatty liver disease: new challenges and new opportunities. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5320-30. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5320. PMID: 24833862; PMCID: PMC4017047.

Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y. The genetic backgrounds in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018 Apr;11(2):97-102. doi: 10.1007/s12328-018-0841-9. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29492830.

Seneviratne N, Fang C, Sidhu PS. Ultrasound-based hepatic fat quantification: current status and future directions. *Clin Radiol*. 2023 Mar;78(3):187-200. doi: 10.1016/j.crad.2022.10.003. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36411088.

Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *World J Gastroenterol*. 2016 Aug 7;22(29):6742-56. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6742. PMID: 27547017; PMCID: PMC4970479.

Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020 Mar 24;323(12):1175-1183. doi: 10.1001/jama.2020.2298. Erratum in: *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1619. doi: 10.1001/jama.2020.5249. PMID: 32207804.

Silva, Juliana Medeiros, and Gustavo Henrique Dionisio. "Panorama Sobre a Obesidade: Do Viés Cultural Aos Aspectos Psíquicos." *Revista Da SBPH*, vol. 22, no. 2, 2019, pp. 248-275, pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-08582019000300014. Accessed 16 Mar. 2025.

Spengler EK, Loomba R. Recommendations for Diagnosis, Referral for Liver Biopsy, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clin Proc*. 2015 Sep;90(9):1233-46. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.06.013. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26219858; PMCID: PMC4567478.

Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Apr;7(4):313-324. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30174213.

Tanaka N, Kimura T, Fujimori N, Nagaya T, Komatsu M, Tanaka E. Current status, problems, and perspectives of non-alcoholic fatty liver disease research. *World J Gastroenterol*. 2019 Jan 14;25(2):163-177. doi: 10.3748/wjg.v25.i2.163. PMID: 30670907; PMCID: PMC6337019.

Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus - mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep;18(9):599-612. doi: 10.1038/s41575-021-00448-y. Epub 2021 May 10. PMID: 33972770.

Tomic D, Kemp WW, Roberts SK. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct;30(10):1103-1115. doi: 10.1097/MEG.0000000000001235. PMID: 30113367.

Vieira, LVU., Lima, JMC., Hyppolito, EB. Doença gordurosa hepática não alcoólica e colelitíase: associação comum em pacientes com síndrome metabólica. *Revista de Medicina Da Universidade Federal Do Ceará*, vol. 63, no. 1, 13 Dec. 2023, pp. 1-8.

Wang AY, Dhaliwal J, Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2019 Jun;38(3):975-981. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.008. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30466956.

Wang N, Kong R, Luo H, Xu X, Lu J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PPAR Res*. 2017;2017:6561701. doi: 10.1155/2017/6561701. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29358945; PMCID: PMC5735692.

Wiechert M, Holzapfel C. Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults. *Nutrients*. 2021 Dec 30;14(1):169. doi: 10.3390/nu14010169. PMID: 35011045; PMCID: PMC8747374.

Wong VW, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GL, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;15(8):461-478. doi: 10.1038/s41575-018-0014-9. PMID: 29844588.

World Health Organization. "Hepatitis C." World Health Organization, World Health Organization: WHO, 9 Apr. 2024, www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c. Accessed 18 Feb. 2025.

YILMAZ, Y.; YOUNOSSI, Z. M. Obesity-associated nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in Liver Disease*, Elsevier, 2014. DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.018.

Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019 Mar;70(3):531-544. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30414863.

Younossi ZM. The epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2018 Apr 20;11(4):92-94. doi: 10.1002/cld.710. PMID: 30992797; PMCID: PMC6385947.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):328-357. doi: 10.1002/hep.29367. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28714183.

Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365.

Yu SY, Xu L. The interplay between host cellular and gut microbial metabolism in NAFLD development and prevention. *J Appl Microbiol*. 2021 Aug;131(2):564-582. doi: 10.1111/jam.14992. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33411984.

Zhao L, Cheng Z, Lu Y, Liu M, Chen H, Zhang M, Wang R, Yuan Y, Li X. Tirzepatide for Weight Reduction in Chinese Adults With Obesity: The SURMOUNT-CN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Aug 20;332(7):551-560. doi: 10.1001/jama.2024.9217. Erratum in: *JAMA*. 2024 Aug 20;332(7):595. doi: 10.1001/jama.2024.12249. PMID: 38819983; PMCID: PMC11337071.