



HOSPITAL NOVA ESPERANÇA – HNE
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA
DA FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA

A RELAÇÃO ENTRE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA METABÓLICA
(MASLD) E O RISCO CARDIOVASCULAR: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS
E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

MARINA MARTINS NEVES

JOÃO PESSOA 2025

MARINA MARTINS NEVES

**A RELAÇÃO ENTRE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA METABÓLICA
(MASLD) E O RISCO CARDIOVASCULAR: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS
E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS**

Projeto de Pesquisa apresentado à Pró-reitora de Ensino de Residência Médica em Clínica Médica da Faculdade De Medicina Nova Esperança, a ser utilizado como Trabalho de Conclusão de Curso. Orientado por Prof. Dr. George Robson Ibiapina.

JOÃO PESSOA 2025

MARINA MARTINS NEVES

N425a

Neves, Marina Martins

A relação entre doença hepática gordurosa metabólica e o risco cardiovascular: uma revisão integrativa / Marina Martins Neves. – João Pessoa, 2025.
35f.

Orientador: Prof.º Dr.º George Robson Ibiapina.

Monografia (Residência Médica em Clínica Médica) – Faculdade Nova Esperança - FAMENE

1. Doença Hepática Gordurosa Metabólica. 2. Risco Cardiovascular. 3. Fisiopatologia. 4. Inflamação. 5. Estresse Oxidativo. I. Título.

CDU: 61:612.17

MARINA MARTINS NEVES

**A RELAÇÃO ENTRE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA METABÓLICA
(MASLD) E O RISCO CARDIOVASCULAR: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS
E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS**

Trabalho de Conclusão de Residência Médica
apresentado ao Hospital Nova Esperança, como
parte dos requisitos para obtenção do título de
especialista em Clínica Médica.

João Pessoa, 13 de março de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. George Robson Ibiapina
Orientador

Dr. Herbert dos Reis Cabral

Dra. Helena Chaves de Queiroga Lucena

Dedico a conclusão deste trabalho e o aprofundamento no conteúdo à comunidade científica a qual faço parte, que seja em prol dos pacientes que poderão se beneficiar com as descobertas aqui feitas.

AGRADECIMENTOS

A jornada da residência médica foi um período de intenso aprendizado, desafios e crescimento, e esta tese representa não apenas o encerramento de um ciclo, mas também a concretização de um grande sonho na busca do meu crescimento profissional. Sempre soube que essa profissão exigiria dedicação e resiliência, mas ao longo do caminho descobri que, mais do que conhecimento técnico, a medicina é feita de humanidade, empatia e compromisso com a vida.

Agradeço, em primeiro lugar, à Deus, que me permitiu viver esse sonho e que continuará a me guiar pelo caminho do aprendizado e do cuidado com o próximo.

À minha mãe, Zelma, que sempre acreditou em mim, mesmo quando eu mesma duvidei. Seu apoio incondicional, amor e força foram essenciais para que eu chegasse até aqui.

À minha família, que esteve ao meu lado em cada etapa, oferecendo suporte, carinho e compreensão nos momentos mais difíceis.

Ao meu noivo, Lincoln, que me apoiou desde o início dessa trajetória. Sua paciência, incentivo e amor foram imprescindíveis.

Aos meus colegas de residência, que se tornaram verdadeiros amigos. Juntos, enfrentamos os desafios diários e incertezas, mas também compartilhamos aprendizados, amizade e apoio mútuo. Cada um de vocês tornou essa jornada mais leve e significativa, e sou profundamente grata por termos caminhado lado a lado.

Por fim, meus sinceros agradecimentos aos meus preceptores, verdadeiros exemplos de dedicação e excelência, que não apenas compartilharam seus conhecimentos, mas também me ensinaram o verdadeiro significado de ser médica. Em especial, agradeço ao meu professor e orientador, Dr. George Robson Ibiapina por cada orientação, cada ensinamento e cada palavra de encorajamento que foram fundamentais para minha formação.

RESUMO

Este Trabalho de Conclusão de Residência Médica abordou a relação entre a Doença Hepática Gordurosa Metabólica (MASLD), anteriormente denominada Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (NAFLD) e o risco cardiovascular, dispondo sobre a fisiopatologia e às implicações clínicas desta associação. Sabe-se que a MASLD está associada a fatores metabólicos como obesidade, resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia. Evidências recentes indicam que a MASLD não é apenas um marcador de risco, mas também um fator independente no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, portanto, este estudo tem como objetivo analisar os principais mecanismos fisiopatológicos que relacionam a MASLD ao risco cardiovascular, por meio de uma revisão integrativa da literatura. Foram explorados processos como inflamação crônica, estresse oxidativo, disfunção endotelial e resistência à insulina, bem como suas implicações clínicas. A análise dos estudos demonstra que a MASLD deve ser incorporada nas avaliações de risco cardiovascular, tendo em vista que sua detecção precoce pode contribuir para estratégias preventivas mais eficazes. Conclui-se que a abordagem multidisciplinar é essencial para o manejo desses pacientes, considerando tanto a progressão da doença hepática quanto suas complicações cardiovasculares.

Palavras-chave: Doença Hepática Gordurosa Metabólica; Risco Cardiovascular; Fisiopatologia; Inflamação; Estresse Oxidativo.

ABSTRACT

This Medical Residency Conclusion Paper addressed the relationship between **Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)**, formerly known as **Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)**, and cardiovascular risk, discussing the pathophysiology and clinical implications of this association. MASLD is known to be associated with metabolic factors such as **obesity, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia**. Recent evidence suggests that MASLD is not only a **risk marker** but also an **independent factor in the development of cardiovascular diseases**. Therefore, this study aims to analyze the main pathophysiological mechanisms linking MASLD to cardiovascular risk through an **integrative literature review**, exploring processes such as **chronic inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, and insulin resistance**, along with their clinical implications. The analysis of the studies demonstrates that MASLD should be incorporated into **cardiovascular risk assessments**, as its early detection may contribute to the development of **more effective preventive strategies**. It is concluded that a **multidisciplinary approach** is essential for the management of these patients, considering both the progression of liver disease and its cardiovascular complications.

Keywords: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; Cardiovascular Risk; Pathophysiology; Inflammation; Oxidative Stress.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 JUSTIFICATIVA.....	13
3 METODOLOGIA.....	14
3.1.1 Objetivos do Desenho	14
3.1.2 Justificativa do Desenho.....	14
3.2.1 Bases de Dados Consultadas.....	15
3.2.2 Período de Publicação	15
3.2.3 Critérios de Inclusão	15
3.2.4 Critérios de Exclusão	15
3.2.5 Termos de Busca	16
3.2.6 Seleção dos Estudos	16
A seleção foi realizada em duas etapas:	16
1. Triagem inicial: Os títulos e resumos dos artigos recuperados foram analisados para verificar a adequação aos critérios de inclusão e exclusão.....	16
2. Leitura na íntegra: Os artigos selecionados na primeira etapa foram lidos integralmente para confirmar sua elegibilidade	16
3.2.7 Extração e Análise dos Dados	16
3.2.8 Síntese dos Resultados	16
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5 CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease – MASLD*), anteriormente chamada de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD*), é uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo inteiro. Sua prevalência tem se elevado significativamente nos últimos anos, associado ao crescimento das doenças metabólicas, como obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica (Zheng et al., 2024). Esta patologia é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no fígado em indivíduos que apresentam disfunções metabólicas, independentemente do consumo significativo de álcool. A doença pode evoluir para formas mais graves, como a esteato-hepatite metabólica (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis – MASH*), fibrose hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular (Platek; Szymanska, 2023).

Além das complicações hepáticas, há evidências crescentes de que a MASLD está diretamente associada ao aumento do risco cardiovascular. Indivíduos com essa condição apresentam maior incidência de aterosclerose, hipertensão arterial, disfunção endotelial e eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (Branković et al., 2024). Dados recentes indicam que doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade em pacientes com MASLD, superando as complicações hepáticas (Sandireddy et al., 2024).

Os mecanismos fisiopatológicos que conectam a MASLD ao risco cardiovascular são complexos e multifatoriais, envolvendo inflamação crônica, estresse oxidativo, resistência à insulina e alterações no metabolismo lipídico e glicêmico (Minetti; Hamburg; Matsui, 2024). A inflamação sistêmica de baixo grau promovida pela MASLD contribui para a progressão da aterosclerose, enquanto a resistência à insulina favorece o acúmulo de lipídios nas células endoteliais, aumentando o risco de doença arterial coronariana (Wen et al., 2022). Além disso, a disfunção endotelial e a rigidez arterial observadas nesses pacientes criam um ambiente pró-aterogênico, elevando ainda mais a suscetibilidade a eventos cardiovasculares adversos (Yanai et al., 2023).

Apesar do reconhecimento da relação entre MASLD e risco cardiovascular, desafios ainda persistem no diagnóstico precoce e na abordagem terapêutica. Atualmente, não há diretrizes clínicas padronizadas que integrem completamente a avaliação do risco cardiovascular no manejo da MASLD, o que reforça a necessidade de novas pesquisas e a adoção de estratégias preventivas mais eficazes (Sanyal et al., 2024).

Diante desse contexto, a questão central que orienta esta revisão integrativa é: analisar a relação entre a MASLD e o risco cardiovascular, explorando os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos e suas implicações clínicas. Além disso, pretende-se discutir como essa interação pode influenciar a estratificação de risco, o diagnóstico e as abordagens terapêuticas voltadas para a prevenção de complicações cardiovasculares. A partir da revisão da literatura recente, busca-se contribuir para a ampliação do conhecimento sobre o tema e para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes no manejo clínico desses pacientes.

2 JUSTIFICATIVA

A escolha por realizar esta revisão integrativa justifica-se pela necessidade de compreender de forma mais aprofundada a relação entre a Doença Hepática Gordurosa Metabólica (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease – MASLD*) e o risco cardiovascular. Esse tema tem ganhado destaque nos últimos anos, mas ainda apresenta lacunas significativas, na literatura médica. Apesar do crescente reconhecimento de que a MASLD não se restringe ao fígado e pode ter impacto sistêmico, especialmente no sistema cardiovascular, muitos aspectos dessa conexão permanecem pouco esclarecidos, o que dificulta a implementação de estratégias eficazes para diagnóstico, estratificação de risco e tratamento desses pacientes.

Além disso, não existem diretrizes clínicas bem estabelecidas que introduzam a avaliação do risco cardiovascular no manejo da MASLD, o que reforça a necessidade da realização de novos estudos que solidifiquem as evidências disponíveis e auxiliem na formulação de protocolos mais eficazes. Assim, ao reunir e analisar criticamente os achados mais recentes sobre os mecanismos fisiopatológicos que conectam a MASLD ao risco cardiovascular, esta revisão integrativa busca preencher essa lacuna e fornecer subsídios que possam ser aplicados tanto na prática clínica quanto no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Diante disso, a realização desta revisão não apenas se justifica pela relevância científica do tema, mas também pela necessidade de oferecer uma visão consolidada e atualizada da literatura, possibilitando uma compreensão mais ampla da doença e de suas implicações cardiovasculares. Espera-se, com isso, contribuir para a melhoria das estratégias de abordagem clínica e para a prevenção de complicações em pacientes com MASLD.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do Estudo

Este estudo adota o formato de revisão integrativa da literatura com o objetivo de compilar, analisar e interpretar criticamente os estudos disponíveis sobre a relação entre a Doença Hepática Gordurosa Metabólica (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease – MASLD*) e o risco cardiovascular. A escolha por esse método justifica-se por sua capacidade de sintetizar o conhecimento existente sobre um determinado tema, reunindo e avaliando criticamente estudos já publicados. Seu propósito principal é integrar e resumir as evidências científicas, identificar lacunas no conhecimento e direcionar futuras investigações.

A revisão integrativa permite a inclusão de diferentes metodologias de pesquisa, abrangendo estudos experimentais, observacionais, revisões teóricas e diretrizes clínicas. Dessa forma, essa abordagem configura-se como uma ferramenta essencial para a consolidação do conhecimento científico, possibilitando uma análise aprofundada sobre o tema e contribuindo para o aprimoramento das práticas baseadas em evidências.

3.1.1 Objetivos do Desenho

- Identificar e descrever os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre MASLD e risco cardiovascular.
- Sintetizar as evidências disponíveis sobre a influência da MASLD na incidência e na progressão de doenças cardiovasculares.
- Discutir as implicações clínicas dessa relação, abordando potenciais estratégias para diagnóstico, prevenção e manejo dos pacientes com MASLD e risco cardiovascular elevado.
- Identificar lacunas no conhecimento atual e sugerir direcionamentos para futuras pesquisas sobre o tema.

3.1.2 Justificativa do Desenho

Este tipo de estudo foi escolhido para oferecer uma visão abrangente sobre o tema, integrando diversas fontes e tipos de estudos, como ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises.

3.2 Metodologia da Revisão de Literatura

A revisão de literatura foi conduzida para sintetizar as evidências científicas sobre a relação entre Doença Hepática Gordurosa Metabólica (MASLD) e risco cardiovascular. A pesquisa seguiu as etapas descritas a seguir:

3.2.1 Bases de Dados Consultadas

Os estudos foram buscados nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, SciELO, Cochrane Library, Scopus, Web of Science e Embase, escolhidas pela sua relevância na literatura médica e por disponibilizar estudos clínicos revisados por pares.

3.2.2 Período de Publicação

Foram incluídos estudos publicados nos últimos 5 anos (2020-2025) visando obter uma visão atualizada sobre a relação entre Doença Hepática Gordurosa Metabólica (MASLD) e risco cardiovascular. Este período foi escolhido para refletir as mais recentes evidências, especialmente em relação aos novos fármacos e suas diferentes formulações. Estudos anteriores a esse período foram excluídos.

3.2.3. Critérios de Inclusão

- Estudos que abordem de forma direta a relação entre a Doença Hepática Gordurosa Metabólica (MASLD) e o risco cardiovascular, incluindo seus mecanismos fisiopatológicos e implicações clínicas
- Estudos publicados em inglês ou português.
- Pesquisas que utilizem metodologias robustas, incluindo estudos observacionais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises.

3.2.4. Critérios de Exclusão

- Relatos de casos isolados, estudos de opinião e cartas ao editor.
- Estudos com amostras muito pequenas ou com metodologia questionável.
- Estudos que não abordem diretamente a relação entre MASLD e risco cardiovascular.

3.2.5 Termos de Busca

As palavras-chave utilizadas nas buscas foram: “Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease”, “Cardiovascular Risk”, “Pathophysiology”, “Inflammation” e “Oxidative Stress”. Operadores booleanos (AND, OR) foram empregados para otimizar a combinação dos descritores e encontrar estudos relevantes.

3.2.6 Seleção dos Estudos

A seleção foi realizada em duas etapas:

1. Triagem inicial: Os títulos e resumos dos artigos recuperados foram analisados para verificar a adequação aos critérios de inclusão e exclusão
2. Leitura na íntegra: Os artigos selecionados na primeira etapa foram lidos integralmente para confirmar sua elegibilidade

3.2.7 Extração e Análise dos Dados

A análise dos dados foi realizada de forma sistemática, de acordo com os princípios da revisão integrativa. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra, e as principais informações, como autores, ano de publicação, metodologia do estudo, população estudada, principais achados e conclusões, foram extraídas para posterior avaliação. A fim de facilitar a interpretação dos resultados, os dados foram organizados em quadros comparativos, permitindo a identificação de padrões, semelhanças e divergências entre os estudos analisados.

3.2.8 Síntese dos Resultados

Para a síntese dos achados, foi realizada uma análise temática, na qual os dados foram organizados em quatro tópicos principais: mecanismos fisiopatológicos, impacto cardiovascular, métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas. Essa abordagem permitiu uma interpretação crítica das evidências disponíveis, possibilitando a identificação de pontos de convergência entre os estudos analisados, bem como a detecção de lacunas no conhecimento atual.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Doença Hepática Gordurosa Metabólica: definição e fisiopatologia

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* – MASLD), posteriormente chamada de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* – NAFLD), é uma condição caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado, sem estar relacionada ao consumo excessivo de álcool. Sua principal associação é com distúrbios metabólicos, como obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial, associação essa, que justifica a recente mudança de nomenclatura (Platek; Szymanska, 2023).

A MASLD se tornou uma das doenças hepáticas mais prevalentes no mundo, sendo a hepatopatia crônica mais comum em países industrializados e afetando cerca de 25% da população adulta global. A doença pode evoluir para formas mais graves, como a esteato-hepatite metabólica (MASH), que envolve inflamação hepática e fibrose progressiva, podendo levar à cirrose e ao carcinoma hepatocelular (Platek; Szymanska, 2023).

A sua fisiopatologia é complexa e envolve diversos mecanismos. Sabe-se que o principal fator desencadeante é a resistência à insulina, que diminui a captação de glicose pelo fígado e estimula a lipogênese hepática, resultando em um acúmulo excessivo de ácidos graxos e triglicerídeos nos hepatócitos, tal acúmulo, leva à disfunção mitocondrial e ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), promovendo estresse oxidativo e inflamação crônica (Minetti; Hamburg; Matsui, 2024).

A inflamação é impulsionada pela ativação de vias pró-inflamatórias, como o fator nuclear kappa B (NF- κ B) e a liberação de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e proteína C reativa (PCR). Esse processo leva à morte celular dos hepatócitos por apoptose, desencadeando a ativação das células estreladas hepáticas, que são células responsáveis pelo desenvolvimento da fibrose hepática (Sandireddy et al., 2024).

Outro aspecto fundamental na fisiopatologia da MASLD é a existência de um desequilíbrio no metabolismo lipídico, com aumento da produção de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (VLDL) e redução do colesterol HDL, favorecendo um perfil pró-aterogênico. Além disso, o fígado em estado de esteatose libera hepatocinas disfuncionais, como fetuin-A e FGF-21, que contribuem para a progressão da resistência à insulina e o aumento do risco cardiovascular (Branković et al., 2024).

A disfunção endotelial e o estresse oxidativo sistêmico desempenham um papel fundamental na interligação entre MASLD e doenças cardiovasculares. A inflamação hepática aumenta a liberação de mediadores inflamatórios que alteram a função vascular, promovendo aterosclerose e hipertensão arterial. Esses fatores fazem com que doenças cardiovasculares sejam a principal causa de mortalidade em pacientes com MASLD, superando as complicações hepáticas (Wen et al., 2022).

Portanto, a MASLD não deve ser vista apenas como uma doença hepática isolada, mas sim como uma doença sistêmica, que impacta diretamente o metabolismo e o sistema cardiovascular.

4.2 Mecanismos fisiopatológicos que relacionam à MASLD ao risco cardiovascular

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (MASLD) é reconhecida como um fator de risco independente para doenças cardiovasculares, sendo os desfechos cardiovasculares a principal causa de mortalidade nos pacientes portadores dessa patologia. Essa relação ocorre devido a uma série de mecanismos fisiopatológicos, que envolvem inflamação crônica, estresse oxidativo, disfunção endotelial, resistência à insulina e alterações no metabolismo lipídico.

A inflamação crônica de baixo grau é um dos principais fatores que associam a MASLD ao risco cardiovascular. O acúmulo de gordura no fígado promove um estado inflamatório persistente, caracterizado pela ativação de vias pró-inflamatórias, como o fator nuclear kappa B (*NF-κB*), e pela produção aumentada de citocinas inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e proteína C reativa (PCR). Esses mediadores inflamatórios não apenas agravam a inflamação hepática, mas também exercem efeitos sistêmicos, contribuindo para a disfunção endotelial e o desenvolvimento da aterosclerose.

O estresse oxidativo também desempenha um papel fundamental nessa conexão. O excesso de ácidos graxos no fígado leva à produção elevada de espécies reativas de oxigênio (ROS), que danificam as células endoteliais e reduzem a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), prejudicando a vasodilatação e favorecendo a hipertensão arterial. Além disso, o estresse oxidativo acelera a peroxidação lipídica, aumentando a formação de placas ateroscleróticas e elevando o risco de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.

Outro mecanismo crucial na relação entre MASLD e doenças cardiovasculares é a disfunção endotelial, caracterizada pela alteração na regulação do tônus vascular. A redução da produção de óxido nítrico compromete a capacidade de relaxamento dos vasos sanguíneos, favorecendo um ambiente pró-inflamatório e pró-trombótico. Além disso, pacientes com

MASLD apresentam níveis elevados de moléculas de adesão endotelial (VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina), que promovem a migração de monócitos para a parede arterial, acelerando a progressão da aterosclerose.

A resistência à insulina, uma das principais características da MASLD, também exerce grande influência sobre o risco cardiovascular. A redução da sensibilidade à insulina leva ao aumento da lipogênese hepática e à liberação excessiva de lipoproteínas aterogênicas, como VLDL e LDL pequenas e densas, que contribuem para o acúmulo de colesterol nas artérias. Além disso, a resistência à insulina estimula a hiperinsulinemia compensatória, ativando o sistema nervoso simpático e promovendo elevação da pressão arterial. Esses fatores contribuem diretamente para a dislipidemia aterogênica, caracterizada por níveis elevados de triglicerídeos, redução do HDL-c e aumento do LDL-c pequeno e denso, um perfil metabólico altamente favorável à progressão da doença cardiovascular.

A hipertensão arterial também se destaca como um dos principais desfechos cardiovasculares associados à MASLD. O estado inflamatório crônico e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) promovem aumento da resistência vascular periférica, resultando em elevação da pressão arterial e maior risco de insuficiência cardíaca. Além disso, pacientes com MASLD apresentam maior rigidez arterial, fator que contribui para a sobrecarga cardíaca e aumenta a predisposição para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp).

Dessa forma, a relação entre MASLD e doenças cardiovasculares ocorre por meio de vários mecanismos, que promovem um ambiente metabólico e vascular desfavorável. O reconhecimento precoce desses fatores pode auxiliar na estratificação do risco cardiovascular em pacientes com MASLD, permitindo a implementação de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes para reduzir a morbimortalidade cardiovascular nessa população.

4.3 Desfechos cardiovasculares associados à MASLD

A aterosclerose é um dos desfechos mais comuns entre os pacientes com MASLD. O estado inflamatório sistêmico, combinado com dislipidemia e resistência à insulina, favorece o acúmulo de placas de gordura nas artérias, levando ao desenvolvimento de doença arterial coronariana. Como consequência, esses pacientes apresentam maior risco de infarto agudo do miocárdio e morte súbita cardíaca. Além disso, a redução dos níveis de HDL-c e o aumento do LDL pequeno e denso criam um ambiente pró-aterogênico, acelerando a progressão da doença cardiovascular (Sandireddy et al., 2024).

Outro fator preocupante é a elevada prevalência de hipertensão arterial entre os indivíduos com MASLD. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, associada ao estresse oxidativo e à disfunção endotelial, contribui para o aumento da resistência vascular periférica, elevando a pressão arterial. Essa condição, quando não controlada, pode evoluir para insuficiência cardíaca, doença renal crônica e aumento do risco de acidente vascular cerebral (Wen et al., 2022).

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada também é um desfecho relevante nesses pacientes. A inflamação crônica e a deposição de gordura no fígado estão associadas ao aumento da rigidez ventricular e à fibrose miocárdica, comprometendo a função diastólica do coração. Como resultado, esses pacientes apresentam sintomas como dispneia, fadiga e intolerância ao exercício, mesmo com fração de ejeção normal. Estudos indicam que a MASLD pode ser um dos principais fatores subjacentes ao desenvolvimento dessa forma de insuficiência cardíaca, reforçando a necessidade de rastreamento precoce e abordagem multidisciplinar (Branković et al., 2024).

Além disso, pacientes com MASLD apresentam um risco aumentado de desenvolver arritmias cardíacas, principalmente a fibrilação atrial. O estado inflamatório crônico, associado à hipertrofia ventricular e à disfunção autonômica, predispõe à ocorrência de arritmias, aumentando significativamente o risco de eventos tromboembólicos, como o acidente vascular cerebral isquêmico (Sanyal et al., 2024).

O risco de tromboembolismo venoso e embolia pulmonar também está aumentado nos pacientes com MASLD. A inflamação sistêmica e a disfunção hepática alteram os mecanismos de coagulação, favorecendo um estado pró-trombótico. Esses fatores aumentam a predisposição para a formação de coágulos, tornando essencial a estratificação do risco tromboembólico nesses pacientes e a adoção de medidas preventivas, como controle adequado da pressão arterial e do metabolismo lipídico (Yanai et al., 2023).

Diante desses achados, fica evidente que a detecção precoce dos desfechos cardiovasculares é fundamental para a implementação de estratégias preventivas eficazes, que incluem mudanças no estilo de vida, controle rigoroso dos fatores de risco metabólicos e abordagem terapêutica individualizada. Dessa mod, um manejo adequado da MASLD pode contribuir significativamente para a redução da morbimortalidade cardiovascular, proporcionando uma melhor qualidade de vida aos pacientes afetados.

4.4 Manifestações clínicas e rastreio

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (MASLD) pode se manifestar de forma assintomática em grande parte dos pacientes, sendo frequentemente diagnosticada de maneira incidental em exames de imagem solicitados por outros motivos. No entanto, à medida que a doença progride, alguns indivíduos podem apresentar sintomas inespecíficos, como fadiga, mal-estar, desconforto abdominal e sensação de peso no hipocôndrio direito. Esses sintomas costumam estar relacionados à hepatomegalia, que pode ser detectada já no exame físico (Branković et al., 2024).

Em estágios mais avançados, quando há progressão para esteato-hepatite metabólica (MASH) ou fibrose significativa, podem surgir sinais clínicos mais evidentes de comprometimento hepático, com sinais e sintomas de disfunção hepática e hipertensão portal, como icterícia, a ascite, entre outros. No entanto, como a MASLD está frequentemente associada a outras condições metabólicas, muitos pacientes apresentam manifestações sistêmicas, incluindo obesidade, resistência à insulina, hipertensão arterial e dislipidemia, fatores esses que também aumentam o risco de complicações cardiovasculares (Sandireddy et al., 2024).

Diante da alta prevalência e do potencial impacto clínico da MASLD, o rastreamento da doença está indicado nos casos com maior risco de progressão, ou seja, em indivíduos com fatores de risco metabólicos, especialmente aqueles com obesidade central, diabetes mellitus tipo 2, pré-diabetes, síndrome metabólica e dislipidemia. As diretrizes recomendam que pacientes pertencentes a esses grupos devem ser submetidos a exames laboratoriais e de imagem para avaliar a presença de esteatose hepática e possíveis complicações (Sanyal et al., 2024).

4.5 Diagnóstico

O diagnóstico da MASLD é baseado na detecção de esteatose hepática, seja por exames de imagem ou biópsia, associada a pelo menos um critério de disfunção metabólica. A ultrassonografia hepática é o exame de escolha para a triagem inicial, por ser um método não invasivo, amplamente disponível e com boa sensibilidade para detectar a infiltração gordurosa no parênquima hepático. Porém, vale ressaltar, que esse exame pode ter limitações em pacientes com obesidade e pode não ser capaz de avaliar a presença de fibrose hepática significativa. Além disso, é necessário a excluir o diagnóstico de outras hepatopatias, como Doença de Wilson, Hepatites virais, entre outras (Wen et al., 2022).

Para uma avaliação mais detalhada, a elastografia hepática transitória tem se mostrado uma ferramenta útil para estimar o grau de rigidez hepática e quantificar os níveis de esteatose por meio do CAP score (*Controlled Attenuation Parameter*). Esse exame é amplamente utilizado na prática clínica para estratificação do risco de fibrose hepática e progressão da doença. Uma elastografia com valores acima de 8KPa indica a avaliação acerca da necessidade de biópsia. Em casos mais complexos, onde há necessidade de maior precisão na quantificação da gordura hepática, a ressonância magnética com espectroscopia de prótons (*MRS*) pode ser utilizada, sendo considerada o método mais acurado para essa finalidade (Minetti; Hamburg; Matsui, 2024).

Além dos exames de imagem, marcadores laboratoriais são frequentemente empregados na avaliação da MASLD. Os níveis de aminotransferases hepáticas, como alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), podem estar levemente elevados, mas não são específicos para a doença, sendo os níveis de ALT caracteristicamente um pouco mais elevados do que os de AST. Biomarcadores séricos e escores não invasivos, como o Fibrosis-4 (FIB-4) e o NAFLD Fibrosis Score (NFS), são ferramentas úteis para estimar a presença de fibrose hepática significativa e auxiliar na decisão sobre a necessidade de exames complementares ou biópsia hepática. Através do FIB-4 é possível estratificar o risco de fibrose, de forma não invasiva, utilizando idade, valor de transaminases e valor de plaquetas, sendo os resultados interpretados da seguinte maneira: risco baixo ($FIB-4 < 1,3$), risco indeterminado ($FIB-4 1,3-2,67$) e risco alto ($FIB-4 > 2,67$). Paciente com risco baixo, afasta-se a presença de fibrose, já os pacientes com risco indeterminado precisam ser submetidos a outro método, geralmente a elastografia e os pacientes com risco alto no FIB-4 são os que devem ser submetidos à avaliação acerca da necessidade de biópsia (Platek; Szymanska, 2023).

A biópsia hepática continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo da MASH e para a avaliação do grau de fibrose hepática, mas seu uso é reservado para casos em que há incerteza diagnóstica ou quando há suspeita de progressão para cirrose hepática. Esse procedimento invasivo é indicado principalmente para pacientes com escores de fibrose elevados ou sinais de comprometimento hepático avançado (Yanai et al., 2023).

Diante da complexidade da MASLD e de sua forte associação com comorbidades metabólicas, uma abordagem multidisciplinar é essencial para um diagnóstico adequado e uma estratificação de risco eficiente. A identificação precoce da doença e a avaliação do grau de fibrose são fundamentais para prevenir complicações hepáticas e cardiovasculares, permitindo intervenções terapêuticas oportunas e direcionadas à melhora do prognóstico dos pacientes.

4.6 Tratamento e prevenção dos desfechos cardiovasculares

O tratamento da Doença Hepática Gordurosa Metabólica (MASLD) é baseado principalmente em mudanças no estilo de vida, controle dos fatores metabólicos associados e, em alguns casos, uso de terapias farmacológicas. Embora ainda não exista um medicamento aprovado especificamente para a doença, diversas abordagens têm mostrado benefícios na redução da gordura hepática, na melhora da resistência à insulina e na diminuição do risco cardiovascular. Dessa forma, a adoção de estratégias eficazes é essencial para evitar a progressão da doença e suas complicações (Diab et al., 2024).

A perda de peso tem um impacto significativo na evolução da MASLD. Evidências indicam que a redução de pelo menos 5% do peso corporal pode melhorar a esteatose hepática, enquanto uma perda de 7% a 10% está associada à diminuição da inflamação e da fibrose hepática. Para alcançar esses resultados, recomenda-se uma alimentação equilibrada, sendo a dieta mediterrânea uma das mais indicadas devido à sua composição rica em ácidos graxos monoinsaturados, fibras e antioxidantes. Além da alimentação, a prática regular de atividade física, combinando exercícios aeróbicos e de resistência, contribui para o controle glicêmico, melhora da sensibilidade à insulina e redução do risco cardiovascular (Sanyal et al., 2024).

No tratamento farmacológico, algumas medicações têm sido estudadas por seus efeitos benéficos tanto no fígado quanto no sistema cardiovascular. Os agonistas do receptor de GLP-1, como liraglutida e semaglutida, demonstraram eficácia na redução da gordura hepática, na melhora do controle glicêmico e na indução da perda de peso, sendo indicados especialmente para pacientes com MASLD e diabetes tipo 2. Outra classe promissora são os inibidores do SGLT2, como dapagliflozina e empagliflozina, que, além de auxiliarem na redução da esteatose hepática, possuem efeitos cardioprotetores importantes (Yanai et al., 2024).

O controle da dislipidemia também é essencial para reduzir o risco cardiovascular em pacientes com MASLD. As estatinas, frequentemente questionadas pelo possível impacto na função hepática, têm sido consideradas seguras e eficazes na redução do risco de doença arterial coronariana. Além das estatinas, o uso de fibratos e ácidos graxos ômega-3 pode ser indicado para o tratamento da hipertrigliceridemia, que é comum nesses pacientes e contribui para a progressão da aterosclerose (Kaplan et al., 2019).

A hipertensão arterial, fator frequentemente presente na MASLD, deve ser controlada para minimizar as complicações cardiovasculares. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) são recomendados por apresentarem benefícios tanto no controle da pressão arterial quanto na

redução da fibrose hepática. Esses medicamentos também auxiliam na melhora da função endotelial, reduzindo o risco de eventos cardiovasculares adversos (Branković et al., 2024).

Além das mudanças no estilo de vida e do tratamento farmacológico, a estratificação do risco cardiovascular é fundamental no acompanhamento dos pacientes com MASLD. Ferramentas como o escore de cálcio coronariano, a elastografia hepática transitória e os escores de fibrose hepática (FIB-4 e NAFLD Fibrosis Score - NFS) permitem identificar indivíduos com maior risco de complicações hepáticas e cardiovasculares, possibilitando intervenções precoces (Sandireddy et al., 2024).

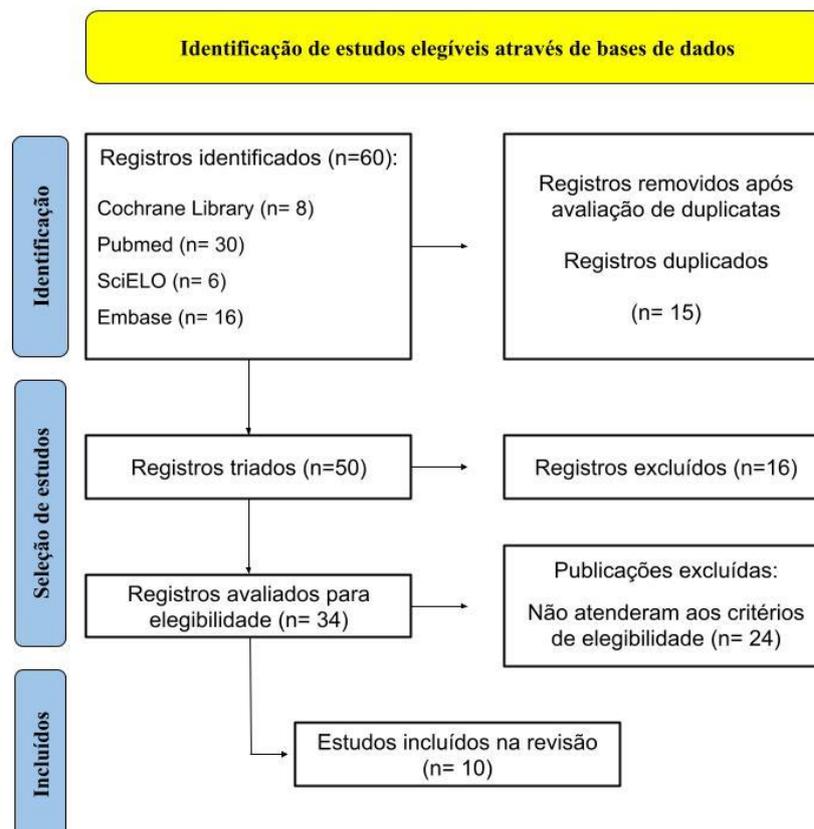
Nos casos mais avançados da doença, em que há progressão para fibrose significativa ou cirrose, o transplante hepático pode ser necessário. No entanto, devido à alta prevalência de doenças cardiovasculares nesses pacientes, a avaliação pré-transplante deve ser rigorosa, garantindo que os candidatos ao procedimento não apresentem risco elevado de complicações cardíacas (Amereschi et al., 2024).

Portanto, o tratamento da MASLD deve ser multidisciplinar, envolvendo hepatologistas, cardiologistas, endocrinologistas e nutricionistas. A adoção de uma abordagem integrada, baseada em modificação do estilo de vida, controle metabólico e prevenção de complicações cardiovasculares, tem um impacto significativo na redução da morbimortalidade associada à doença, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram inicialmente encontrados artigos nas bases de dados PubMed, SciELO, Cochrane Library, Scopus, Web of Science e Embase. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos na metodologia, 10 artigos acadêmicos foram selecionados para compor esta revisão. A distribuição dos estudos encontrados nas bases de dados foi a seguinte: PubMed - 30 publicações; SciELO - 6 publicações; Cochrane Library - 8 publicações e Embase – 16 publicações. Para a busca, foram utilizados a seguinte estratégia de busca: (“Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease” OR “MASLD” OR “Non-Alcoholic Fatty Liver Disease”) AND (“Cardiovascular Diseases” OR “Cardiovascular Risk”) AND (“Pathophysiology” OR “Oxidative Stress” OR “Inflammation” OR “Insulin Resistance”) conforme apropriado para cada base de dados. A combinação desses termos possibilitou uma busca ampla, visando encontrar estudos pertinentes ao tema. O Fluxograma 1 ilustra as etapas do processo de busca e seleção dos artigos nas bases de dados, desde a identificação inicial até a inclusão dos estudos finais analisados.

Figura 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.



A categorização metodológica dos estudos selecionado se encontram na Tabela 1.

Tabela 1: Resumo dos principais resultados obtidos através da análise dos artigos selecionados para este estudo de revisão (n = 10).

Título e autor	Objetivo	Resultados
<p>“Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: a comprehensive review.” (Zheng et al, 2024)</p>	<p>Analisa a relação entre MASLD e risco cardiovascular, destacando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, como resistência à insulina, inflamação crônica e disfunção endotelial. Também discute os critérios diagnósticos, os impactos da MASLD sobre fatores de risco cardiovascular e as melhores estratégias para avaliação e manejo da doença. O estudo reforça a necessidade de abordagens preventivas e terapêuticas, incluindo mudanças no estilo de vida e intervenções farmacológicas.</p>	<p>O estudo mostrou que a MASLD aumenta significativamente o risco de doenças cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. Os pacientes apresentaram maior incidência de eventos cardiovasculares adversos e maior prevalência de calcificação coronariana e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, sugerindo predisposição a insuficiência cardíaca. Além disso, a inflamação sistêmica associada à MASLD pode contribuir para o desenvolvimento de arritmias cardíacas. O estudo reforça a importância do rastreamento precoce da MASLD como estratégia para reduzir complicações cardiovasculares.</p>
<p>"Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease as a cardiovascular risk factor" (Platek et al., 2023)</p>	<p>Analisar o papel da MASLD como um fator de risco independente para doenças cardiovasculares. Investiga os mecanismos fisiopatológicos que conectam a MASLD ao risco cardiovascular e discute as implicações clínicas da MASLD no desenvolvimento de aterosclerose, hipertensão e insuficiência cardíaca.</p>	<p>Demonstrou que a MASLD está fortemente associada ao aumento do risco cardiovascular, devido a mecanismos como resistência à insulina, inflamação sistêmica, dislipidemia e disfunção endotelial. Pacientes com MASLD apresentam perfil lipídico aterogênico, com níveis elevados de triglicérides, redução do HDL e predominância de LDL pequeno e denso, aumentando o risco de aterosclerose. Além disso, foi observado um estado pró-trombótico nesses indivíduos, caracterizado por hiperatividade plaquetária e aumento dos fatores de coagulação, o que pode contribuir para eventos cardiovasculares adversos. O estudo reforça que a MASLD deve ser considerada um fator de risco independente para doenças cardiovasculares, destacando a</p>

		necessidade de incorporá-la nas diretrizes de estratificação e manejo do risco cardiovascular.
"Systematic impacts of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) on heart, muscle and kidney related diseases" (Sandireddy et al, 2024)	Analisar os impactos sistêmicos da MASLD e MASH em órgãos além do fígado, com foco em coração, músculos e rins. A revisão investiga como essas doenças hepáticas estão associadas a doenças cardiovasculares, sarcopenia e doença renal crônica, explorando os mecanismos fisiopatológicos subjacentes, incluindo inflamação crônica, resistência à insulina e lipotoxicidade.	Demonstrou que a MASLD e a MASH estão fortemente associadas a complicações cardiovasculares, musculares e renais. Os resultados indicam que a inflamação hepática crônica e a lipotoxicidade exercem um efeito sistêmico, aumentando o risco de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e sarcopenia
"New Therapeutic Approaches for the Treatment of Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and Increased Cardiovascular Risk" (Branković et al., 2024)	Tem como objetivo explorar novas estratégias terapêuticas para o tratamento da MASLD, com foco na redução do risco cardiovascular. O estudo avalia abordagens não farmacológicas, como mudanças no estilo de vida e perda de peso, e farmacológicas, incluindo novos agentes que atuam na redução da inflamação, da fibrose hepática e da resistência à insulina.	Demonstrou que as mudanças no estilo de vida, incluindo dieta e perda de peso, são fundamentais para reduzir a progressão da MASLD e seu impacto cardiovascular. Além disso, diversas abordagens farmacológicas promissoras foram destacadas, como agonistas do receptor FXR (obeticholic acid, tropifexor), agonistas do PPAR (pioglitazona, elafibranor, saroglitazar), agonistas do GLP-1 (semaglutida, liraglutida, tirzepatida) e análogos do FGF (pegbelfermin, efruxifermin, aldafermin). Essas terapias demonstraram efeitos anti-inflamatórios, antifibróticos e metabólicos positivos, ajudando a reduzir a acumulação lipídica, a inflamação hepática e o risco cardiovascular.
"Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and cardiovascular disease: A meta-analysis" (Wen et al., 2022)	Tem como objetivo avaliar o risco de incidência e mortalidade cardiovascular em pacientes com MASLD, utilizando critérios diagnósticos atualizados. Busca quantificar a associação entre MASLD e doenças cardiovasculares (DCV), analisando sua relação com eventos como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. Além disso, a meta-análise pretende esclarecer se pacientes diagnosticados com MASLD apresentam um risco	Demonstrou que pacientes com MASLD apresentam um risco significativamente maior de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade cardiovascular em comparação com indivíduos sem a doença. Os resultados indicaram que o risco relativo de incidência de DCV foi 2,26 vezes maior no grupo com MASLD, enquanto a mortalidade cardiovascular foi 1,57 vezes superior. Além disso, a análise comparativa revelou que pacientes diagnosticados exclusivamente com MASLD

	cardiovascular maior em comparação àqueles diagnosticados com NAFLD.	apresentaram um risco de mortalidade cardiovascular 3,41 vezes maior do que aqueles diagnosticados apenas com NAFLD. O estudo reforça que a nova definição diagnóstica de MASLD está mais associada ao risco cardiovascular e destaca a necessidade de estratégias preventivas mais eficazes.
"Cardiovascular disease in patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatites compared with dysfunction-associated steatotic liver disease and other liver diseases: A systematic review" (A.J. Sanyal et al., 2024)	Tem como objetivo analisar a prevalência e impacto das doenças cardiovasculares (DCV) em pacientes com MASH, comparando-os com aqueles diagnosticados com MASLD e outras doenças hepáticas. O estudo busca identificar evidências sobre a incidência de eventos cardiovasculares.	Revelou que pacientes com MASH apresentam maior incidência e prevalência de doenças cardiovasculares (DCV) em comparação com aqueles com MASLD ou outras doenças hepáticas. Os resultados indicaram que o risco de doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca foi significativamente mais alto em indivíduos com MASH, com odds ratios variando de 3,12 a 4,12
"Mechanisms Linking Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) to Cardiovascular Disease" (Badmus et al., 2025)	Tem como objetivo investigar os mecanismos fisiopatológicos que conectam a MAFLD ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV). Explora como a obesidade, o diabetes tipo 2, a inflamação crônica e o estresse oxidativo contribuem para hipertensão, aterosclerose e disfunção vascular em pacientes com MAFLD. Além disso, analisa possíveis estratégias terapêuticas, incluindo o uso de estatinas, agentes hipoglicemiantes, antioxidantes e medicamentos para controle da hipertensão, visando reduzir as complicações cardiovasculares nesses pacientes	Demonstrou que a MAFLD aumenta significativamente o risco de doenças cardiovasculares (DCV), incluindo hipertensão, aterosclerose, cardiomiopatias e doença renal crônica. A pesquisa destacou que a obesidade, o diabetes tipo 2, a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo são os principais mecanismos que contribuem para a progressão dessas complicações. Além disso, o estudo sugere que estratégias terapêuticas como estatinas, agentes hipoglicemiantes, antioxidantes e anti-hipertensivos podem ajudar a reduzir os efeitos cardiovasculares adversos associados à MAFLD
"Drivers of cardiovascular disease in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: the threads of oxidative stress" (Minetti et al., 2024)	Tem como objetivo discutir as mudanças fisiopatológicas no fígado de pacientes com a Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD) que levam ao aumento do risco de doenças cardiovasculares (DCV). Explora como fatores como a disfunção das células endoteliais sinusoidais hepáticas, a resistência à insulina e o estresse oxidativo – especialmente	Revela que a MASLD está diretamente associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares (DCV), sendo o estresse oxidativo um dos principais mecanismos envolvidos. Entre os fatores identificados estão o acúmulo excessivo de lipídios no fígado, disfunção mitocondrial, produção elevada de espécies reativas de oxigênio (ROS) e redução da

	<p>relacionado ao metabolismo e função do glutaciona – contribuem para esse risco. Além disso, ele sugere que a inclusão de doenças hepáticas na equação de predição de riscos cardiovasculares pode abrir novas abordagens para o tratamento de pacientes com MASLD que apresentam risco elevado de DCV.</p>	<p>capacidade antioxidante, especialmente pela diminuição dos níveis de glutaciona (GSH). Esse desequilíbrio leva à dislipidemia, resistência à insulina, inflamação sistêmica e alterações na microbiota intestinal, condições que favorecem o desenvolvimento de aterosclerose e outros eventos cardiovasculares.</p>
<p>“Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Pathophysiology, Association with Atherosclerosis and Cardiovascular Disease, and Treatments” (Yanai et al 2023)</p>	<p>Explorar a fisiopatologia da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), sua relação com a aterosclerose e doenças cardiovasculares (DCV) e as abordagens terapêuticas disponíveis. O estudo busca entender como fatores como obesidade, resistência à insulina, metabolismo lipídico alterado e inflamação contribuem para o desenvolvimento da MASLD e aumentam o risco de DCV. Além disso, discute tratamentos potenciais, incluindo mudanças no estilo de vida, medicamentos como inibidores de SGLT2 e agonistas do GLP-1, além de intervenções cirúrgicas como a cirurgia bariátrica.</p>	<p>Os resultados do estudo mostram que a Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD) está intimamente ligada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), principalmente devido à resistência à insulina, disfunção mitocondrial, acúmulo de lipídios hepáticos e estresse oxidativo. Além disso, o estudo destaca que intervenções como mudanças no estilo de vida, perda de peso, uso de medicamentos como inibidores de SGLT2 e agonistas do GLP-1, e procedimentos cirúrgicos, como a cirurgia bariátrica, apresentam eficácia na melhora da função hepática e na redução dos fatores de risco cardiovasculares</p>
<p>“Management of cardiovascular risk in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease” (A. Mellekjaer et al., 2024)</p>	<p>Atualizar o entendimento sobre a fisiopatologia das doenças cardiovasculares (DCV) associadas à Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD), discutir fatores de risco e propor estratégias de triagem e tratamento. O estudo enfatiza a importância da intervenção no estilo de vida — com foco em perda de peso, dieta mediterrânea e exercícios — e sugere o uso de medicamentos como estatinas e <u>anti</u>-hipertensivos para tratar fatores de risco cardiovascular em pacientes com MASLD</p>	<p>Os resultados do estudo indicam que pacientes com MASLD apresentam risco elevado de doenças cardiovasculares (DCV), sendo essas a principal causa de mortalidade nesse grupo. Esse risco está relacionado à resistência à insulina, dislipidemia, inflamação sistêmica e estresse oxidativo. O estudo destaca que não há tratamentos farmacológicos específicos aprovados para MASLD, mas recomenda a triagem regular de risco cardiovascular usando sistemas como o SCORE2, além de intervenções como perda de peso, dieta mediterrânea, exercícios físicos e, quando necessário, o uso de estatinas e medicamentos anti-hipertensivos</p>

Zheng *et al.* (2024) analisou a relação entre a Doença Hepática Gordurosa Metabólica (MASLD) e o risco cardiovascular, destacando que essa condição não é apenas um reflexo de distúrbios metabólicos, mas um fator de risco independente para doenças cardiovasculares. Os resultados mostraram que pacientes com MASLD têm uma maior incidência de aterosclerose, insuficiência cardíaca, arritmias e eventos cardiovasculares adversos, mesmo sem outros fatores de risco clássicos. A pesquisa apontou que essa associação ocorre devido a mecanismos como resistência insulínica, inflamação sistêmica, estresse oxidativo e disfunção endotelial, que favorecem o desenvolvimento e a progressão das doenças cardiovasculares. Além disso, observou-se que a gravidade da fibrose hepática está diretamente relacionada ao aumento do risco cardiovascular, reforçando a necessidade de uma estratificação precoce desses pacientes. Com base nesses achados, o estudo sugere que a avaliação do risco cardiovascular deve fazer parte do manejo da MASLD e enfatiza que mudanças no estilo de vida e o uso de terapias farmacológicas, como agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores do SGLT2, podem ajudar a reduzir os impactos da doença tanto no fígado, quanto no sistema cardiovascular. Por fim, o estudo conclui que uma abordagem multidisciplinar e preventiva é essencial para minimizar complicações e melhorar o prognóstico desses pacientes.

Platek e Szymanska (2023) analisou a MASLD como um fator de risco independente para doenças cardiovasculares (DCV), destacando que a resistência à insulina, a inflamação sistêmica e a disfunção endotelial são os principais mecanismos envolvidos. Os resultados mostraram que pacientes com MASLD apresentam perfil lipídico aterogênico, hiperatividade plaquetária e aumento dos fatores de coagulação, favorecendo a aterosclerose e eventos tromboembólicos. Além disso, foi identificada disfunção endotelial precoce, reforçando a ligação entre MASLD e o aumento do risco cardiovascular. O estudo conclui que a avaliação do risco cardiovascular deve ser incorporada ao manejo da MASLD, e que mudanças no estilo de vida e terapias farmacológicas podem ajudar a reduzir essas complicações.

Sandireddy *et al.* (2024) analisou os efeitos sistêmicos da MASLD e MASH no coração, músculos e rins, destacando que a inflamação hepática e a resistência à insulina contribuem para a aterosclerose, insuficiência cardíaca, sarcopenia e doença renal crônica (DRC). Os resultados mostraram que a disfunção endotelial e o estresse metabólico aumentam o risco cardiovascular, enquanto a perda de massa muscular e a piora da função renal são mais frequentes em pacientes com MASH. O estudo conclui que uma abordagem multidisciplinar e intervenções precoces são essenciais para mitigar as complicações metabólicas associadas.

Brankovic *et al.* (2024) avaliou novas abordagens terapêuticas para o tratamento da MASLD e sua relação com o risco cardiovascular, enfatizando a necessidade de estratégias

eficazes para prevenir complicações metabólicas e cardiovasculares. Os autores destacaram que, além das mudanças no estilo de vida, como dieta e exercício, diversas intervenções farmacológicas têm demonstrado benefícios na redução da progressão da MASLD e na diminuição do risco cardiovascular. Os resultados mostraram que fármacos como agonistas do receptor FXR (obeticholic acid, tropifexor), agonistas do PPAR (pioglitazona, elafibranor, saroglitazar), agonistas do GLP-1 (semaglutida, liraglutida, tirzepatida) e análogos do FGF (pegbelfermin, efruxifermin, aldafermin) apresentam efeitos anti-inflamatórios, antifibróticos e metabólicos positivos, ajudando a reduzir a inflamação hepática, a fibrose e o acúmulo de lipídios no fígado e no sistema cardiovascular. O estudo conclui que o manejo da MASLD deve envolver uma abordagem multidisciplinar, combinando intervenções farmacológicas com mudanças no estilo de vida, visando não apenas a melhora da saúde hepática, mas também a redução do risco cardiovascular e da mortalidade associada.

A publicação realizada por Wen *et al.* (2022) realizou uma meta-análise para avaliar a relação entre a MASLD e o risco cardiovascular, comparando pacientes com MASLD e NAFLD. Os resultados mostraram que indivíduos com MASLD apresentaram um risco 2,26 vezes maior de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) e uma mortalidade cardiovascular 1,57 vezes maior do que aqueles sem a doença. Além disso, pacientes diagnosticados apenas com MASLD tiveram uma mortalidade cardiovascular 3,41 vezes maior em comparação com aqueles diagnosticados apenas com NAFLD, sugerindo que a nova definição da doença pode estar mais associada ao risco cardiovascular. O estudo também destacou que a inflamação sistêmica, resistência à insulina e disfunção endotelial desempenham um papel fundamental na conexão entre MASLD e DCV, contribuindo para o desenvolvimento de aterosclerose e insuficiência cardíaca. Os autores concluíram que a avaliação do risco cardiovascular deve ser incorporada ao manejo da MASLD.

O estudo de Sanyal *et al.* (2024) investigou a relação entre a MASLD, sua forma mais avançada, a Esteato-hepatite Metabólica (MASH), e o risco de doença cardiovascular (DCV), comparando pacientes com MASH, MASLD e outras doenças hepáticas. A revisão analisou a prevalência de eventos cardiovasculares adversos, como doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso. Os resultados mostraram que pacientes com MASH apresentam um risco significativamente maior de desenvolver DCV em comparação com aqueles com MASLD sem inflamação significativa ou com outras doenças hepáticas. Em estudos que reportaram odds ratios (OR), o risco de DCV em indivíduos com MASH variou de 3,12 a 4,12, reforçando a hipótese de que a inflamação hepática desempenha um papel relevante na progressão das

doenças cardiovasculares. Além disso, observou-se um aumento na mortalidade cardiovascular em pacientes com MASH em comparação com outros grupos avaliado.

Badmus, Hinds e Stec (2023) analisou os mecanismos que conectam a MASLD ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), destacando o papel da obesidade, diabetes tipo 2, inflamação crônica e estresse oxidativo. Os autores observaram que pacientes com MASLD apresentam maior risco de hipertensão, aterosclerose e insuficiência cardíaca, mesmo na ausência de fatores de risco cardiovasculares clássicos. Os resultados indicam que a inflamação hepática crônica e o acúmulo de lipídios no fígado levam a alterações na secreção de hepatocinas e disfunção endotelial, favorecendo a progressão da aterosclerose. Além disso, pacientes com MASLD apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e marcadores de estresse oxidativo, o que pode acelerar o desenvolvimento de doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca. O estudo também discute estratégias terapêuticas para reduzir o impacto cardiovascular da MASLD, incluindo estatinas, agentes hipoglicemiantes, antioxidantes e anti-hipertensivos.

O estudo de Minetti, Hamburg e Matsui (2024) analisou os mecanismos que conectam a Doença Hepática Gordurosa Metabólica (MASLD) ao risco cardiovascular, com ênfase no papel do estresse oxidativo. A pesquisa destacou que pacientes com MASLD apresentam aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), levando a disfunção endotelial, resistência à insulina e inflamação sistêmica, fatores que contribuem para a progressão da aterosclerose e insuficiência cardíaca. Os resultados indicaram que o desequilíbrio no metabolismo do glutathione, um antioxidante essencial, agrava o estresse oxidativo, favorecendo dano vascular e inflamação crônica. Além disso, o estudo sugere que a inclusão da MASLD como fator de risco cardiovascular pode ajudar a aprimorar estratégias de prevenção e tratamento. Os autores reforçam a necessidade de abordagens terapêuticas antioxidantes e anti-inflamatórias, além do controle metabólico rigoroso, como formas de reduzir as complicações cardiovasculares associadas.

O estudo de Yanai *et al.* (2023) avaliou a fisiopatologia da Doença Hepática Gordurosa Metabólica (MASLD) e sua associação com a aterosclerose e doenças cardiovasculares (DCV), além de explorar abordagens terapêuticas para reduzir esses riscos. A pesquisa destacou que a resistência à insulina, a inflamação sistêmica e o metabolismo lipídico alterado desempenham um papel central na relação entre MASLD e DCV, favorecendo o desenvolvimento de aterosclerose, hipertensão e insuficiência cardíaca. Os resultados mostraram que intervenções como mudanças no estilo de vida, perda de peso e terapias farmacológicas podem contribuir para o controle da MASLD e redução do risco cardiovascular. Medicamentos como agonistas

do GLP-1 e inibidores do SGLT2 demonstraram efeitos benéficos na melhora dos parâmetros metabólicos e na redução da inflamação hepática. O estudo conclui que o manejo da MASLD deve incluir uma abordagem multidisciplinar, integrando estratégias para controle da resistência à insulina, dislipidemia e inflamação, visando a prevenção das complicações cardiovasculares.

Mellemkjær *et al.* (2024) analisou estratégias para o manejo do risco cardiovascular em pacientes com Doença Hepática Gordurosa Metabólica (MASLD), destacando a necessidade de triagem precoce e intervenções direcionadas para reduzir complicações cardiovasculares. A pesquisa reforça que doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade em pacientes com MASLD, sendo essencial a avaliação e controle dos fatores de risco metabólicos, como hipertensão, dislipidemia, obesidade e resistência à insulina. Os resultados indicam que não há tratamento farmacológico específico aprovado para MASLD, e a abordagem atual baseia-se na redução do peso corporal e no controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular. O estudo recomenda a triagem de DCV nesses pacientes utilizando o sistema SCORE2, além da adoção de uma abordagem multidisciplinar, incluindo mudanças no estilo de vida, dieta mediterrânea, uso de estatinas para dislipidemia e fármacos anti-hipertensivos para controle da pressão arterial. Além disso, sugere que terapias emergentes, como agonistas do GLP-1 e inibidores do SGLT2, podem ser promissoras tanto para a saúde hepática quanto cardiovascular.

A classificação dos estudos selecionados para esta revisão integrativa foi realizada de acordo com um sistema hierárquico de níveis de evidência, que é amplamente utilizado para avaliar a qualidade metodológica das pesquisas incluídas. Este sistema categoriza os estudos em sete níveis, com base na robustez do desenho e na força das evidências apresentadas. A seguir, apresentamos a classificação dos estudos selecionados:

Zheng *et al.* (2024): Este estudo foi classificado como Nível 1, pois trata-se de uma revisão sistemática abrangente da literatura.

Platek e Szymanska (2023): Classificado como Nível 2, sendo uma revisão narrativa com abordagem baseada em estudos observacionais.

Sandireddy *et al.* (2024): Classificado como Nível 1, sendo uma revisão sistemática.

Brankovic *et al.* (2024): Classificado como Nível 2, este estudo é uma revisão narrativa focada em terapias emergentes.

Wen *et al.* (2022): Este estudo foi classificado como Nível 1, pois se trata de uma meta-análise de estudos observacionais.

Sanyal *et al.* (2024): Classificado como Nível 1, este estudo é uma revisão sistemática comparativa.

Badmus, Hinds e Stec (2023): Classificado como Nível 2, por ser uma revisão narrativa

com base em estudos experimentais e clínicos.

Minetti, Hamburg e Matsui (2024): Classificado como Nível 2, este é uma revisão narrativa com abordagem em mecanismos fisiopatológicos

Yanai et al. (2023): Este estudo foi classificado como Nível 2, pois é uma revisão narrativa com análise de tratamentos.

Mellemkjær et al. (2024): Classificado como Nível 1, sendo uma revisão sistemática abrangente.

Essa classificação dos estudos proporciona uma visão clara da qualidade das evidências disponíveis na literatura e serve como base para as discussões e conclusões desta revisão integrativa.

5 CONCLUSÃO

Em síntese, esta revisão abordou a relação entre a Doença Hepática Gordurosa Metabólica (MASLD) e os desfechos cardiovasculares, evidenciando que essa patologia tem se consolidado como uma condição sistêmica de grande impacto, com forte associação ao aumento do risco cardiovascular. Embora seja primariamente caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado, a MASLD não pode ser considerada apenas uma doença hepática isolada, mas sim um reflexo de distúrbios metabólicos complexos que afetam diversos órgãos e sistemas. A inflamação crônica, a resistência à insulina, o estresse oxidativo e a disfunção endotelial são alguns dos principais mecanismos que ligam a MASLD ao desenvolvimento de aterosclerose, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e arritmias cardíacas, tornando as doenças cardiovasculares a principal causa de mortalidade nesses pacientes (Diab et al., 2024).

Apesar dos avanços no entendimento da fisiopatologia da MASLD, o diagnóstico precoce ainda representa um desafio, especialmente porque muitos pacientes são assintomáticos ou apresentam sintomas inespecíficos. Métodos não invasivos, como a ultrassonografia hepática, a elastografia transitória e os escores de fibrose hepática (FIB-4 e NAFLD Fibrosis Score - NFS), têm se mostrado úteis na detecção da doença e na estratificação do risco de progressão. No entanto, a necessidade de diretrizes mais padronizadas para rastreamento e manejo permanece uma lacuna importante na prática clínica (Sandireddy et al., 2024).

O tratamento da MASLD é focado na modificação do estilo de vida, com ênfase na perda de peso, prática de atividade física e alimentação balanceada. Estratégias farmacológicas, como o uso de agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores do SGLT2, têm demonstrado benefícios não apenas na redução da gordura hepática, mas também na melhora do perfil metabólico e na proteção cardiovascular. Além disso, a utilização de estatinas, fibratos e bloqueadores do sistema renina-angiotensina tem se mostrado eficaz na redução do risco cardiovascular em pacientes com MASLD, reforçando a importância de um controle metabólico rigoroso (Sanyal et al., 2024).

Diante da forte relação entre MASLD e desfechos cardiovasculares, torna-se essencial que o manejo desses pacientes envolva uma abordagem multidisciplinar, integrando hepatologistas, cardiologistas, endocrinologistas e nutricionistas. A identificação precoce da doença e a adoção de estratégias preventivas são fundamentais para reduzir a progressão para fibrose avançada, cirrose e complicações cardiovasculares graves, melhorando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes afetados (Branković et al., 2024).

Portanto, essa revisão integrativa reforça a necessidade de ampliar o reconhecimento da

MASLD como um importante fator de risco cardiovascular. A criação de protocolos clínicos mais bem definidos e a realização de estudos de longo prazo sobre intervenções terapêuticas são passos fundamentais para um manejo mais eficaz da doença. Investir na prevenção e no tratamento adequado da MASLD não só reduz as complicações hepáticas, mas também contribui para a diminuição da morbimortalidade cardiovascular, representando um avanço significativo na saúde global.

REFERÊNCIAS

- AMERESCHI, P. et al. The interplay between MASLD and cardiovascular diseases: mechanisms and clinical implications. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*, v. 9, p. 51307, 2024.
- DIAB, C. et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: current insights and future perspectives. *European Journal of Clinical Investigation*, 2024.
- KAPLAN, D. E. et al. Effects of hypercholesterolemia and statin exposure on survival in a large national cohort of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, v. 156, n. 6, p. 1693-1706, 2019.
- MELLEMKJÆR, A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 15473, 2024.
- SANDIREDDY, R. et al. Pathophysiology and clinical implications of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 934225, 2024.
- SANYAL, A. J. et al. Cardiovascular disease in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 11, p. 1469492, 2024.
- YANAI, H. et al. The role of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in the development of cardiovascular diseases. *Diagnostics*, v. 14, n. 2, p. 229-245, 2024.
- NIHMS-1960553. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: an emerging cardiovascular risk factor. *National Institutes of Health Manuscript*, 2024.
- MAIN. Cardiovascular outcomes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: mechanisms and interventions. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, v. 41, p. 100386, 2024.
- FCELL-12-1433857. The role of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in systemic inflammation and cardiovascular risk. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 12, p. 1433857, 2024.