



A relação entre Doenças Hepáticas Esteatóticas e Risco Cardiovascular: Uma Revisão Narrativa

Laís Barboza Souza¹, Larissa Teixeira Reis², Mariana Soares Braga³, Maria Eduarda Agulhão Martins⁴, Thamara Silveira Mendes⁵, Matheus Martins Lanna⁶, Lorena Raquel Silva Brito⁷, Ivilly Maria Lins Vanderlei⁷, Debora Rocha Barboza⁸, João Pedro Barros Rodrigues Santos⁹, Mirela Ambrósio Leal¹⁰, Nathália Casagrande Fiorini¹¹.

REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

Este artigo revisa as evidências que associam a doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) e suas variantes, como a esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH) e a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), ao risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCV). A metodologia envolveu uma busca abrangente na base de dados PubMed, com foco em estudos clínicos e revisões relevantes. Os resultados mostram que NAFLD, especialmente em sua forma mais avançada, MASH, está fortemente associada a um risco elevado de DCV, superando outras condições hepáticas. Os estudos identificaram uma interconexão genética significativa entre doenças hepáticas e cardiovasculares, enquanto outros estudos revelaram que pacientes com MASH apresentam uma incidência maior de DCV, confirmando a alta prevalência de MASLD na população coreana e seu impacto sobre o risco cardiovascular. Além disso, destacaram a importância da nova nomenclatura SLD para melhor refletir a fisiopatologia e os riscos associados. Em conclusão, a gestão eficaz dos fatores de risco cardiometabólicos em pacientes com doenças hepáticas esteatóticas é crucial para reduzir a mortalidade e melhorar os desfechos de saúde, ressaltando a necessidade de pesquisas contínuas para entender as relações causais e desenvolver intervenções terapêuticas adequadas.

Palavras-chave: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica, Doença Cardiovascular, Risco Cardiometabólico.

The Relationship Between Steatotic Liver Diseases and Cardiovascular Risk: A Narrative Review

ABSTRACT

This article reviews the evidence linking non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its variants, such as metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), to an increased risk of cardiovascular diseases (CVD). The methodology involved a comprehensive search of the PubMed database, focusing on relevant clinical studies and reviews. The results show that NAFLD, especially in its more advanced form, MASH, is strongly associated with a higher risk of CVD, surpassing other liver conditions. The studies identified a significant genetic interconnection between liver and cardiovascular diseases, while others revealed that patients with MASH have a higher incidence of CVD, confirming the high prevalence of MASLD in the Korean population and its impact on cardiovascular risk. Additionally, they highlighted the importance of the new SLD nomenclature to better reflect the underlying pathophysiology and associated risks. In conclusion, the effective management of cardiometabolic risk factors in patients with steatotic liver diseases is crucial to reducing mortality and improving health outcomes, underscoring the need for ongoing research to understand causal relationships and develop appropriate therapeutic interventions.

Keywords: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Cardiovascular Disease, Cardiometabolic Risk.

Instituição afiliada –

Universidade Estácio de Sá (UNESA)
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)
Instituto de Ciências da Saúde (ICS FUNORTE)
Universidade Nove de Julho (UNINOVE)
Univeresidad Abierta Interamericana (UAI)
Faculdade Ciências Medicas de Minas Gerais(FCMMG)
Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)
Universidade Vila Velha (UVV)
Universidade Potiguar (UNP)
Afyá Faculdade de Ciências Médicas Ipatinga
Universidade de Mogi das Cruzes (UMC)

Dados da publicação: Artigo recebido em 09 de Julho e publicado em 29 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p5413-5422>

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) emergiu como uma das principais causas de doença hepática crônica em países ocidentais, sendo atualmente considerada um problema de saúde pública global. A NAFLD engloba um amplo espectro de condições, desde a simples esteatose até a esteato-hepatite não alcoólica (NASH), uma forma mais grave que pode evoluir para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. O aumento na prevalência de NAFLD tem sido amplamente atribuído à epidemia global de obesidade, o que acentua ainda mais a importância clínica dessa condição e seu impacto na saúde pública (Hyogo, Chayama & Yamagishi, 2014).

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente na investigação da relação entre a NAFLD e as doenças cardiovasculares (DCV). A literatura atual sugere que a NAFLD, especialmente em suas formas mais avançadas como a NASH, está fortemente associada a um risco aumentado de mortalidade cardiovascular. Esse risco parece ser significativo mesmo após o ajuste para fatores de risco ateroscleróticos tradicionais, o que sugere que a NAFLD pode desempenhar um papel central no desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares. Estudos indicam que pacientes com NAFLD apresentam uma prevalência maior de DCV, destacando uma interconexão relevante entre essas condições, possivelmente mediada por mecanismos fisiopatológicos complexos que ainda estão sendo explorados (Hyogo et al., 2014).

A coexistência da NAFLD com outras doenças crônicas, como a doença renal crônica (DRC), pode aumentar ainda mais o risco cardiovascular desses pacientes. A presença simultânea dessas condições não apenas agrava o prognóstico, mas também apresenta desafios adicionais para o manejo clínico. Nesse contexto, o uso de estatinas tem se mostrado uma estratégia terapêutica promissora. Estudos têm demonstrado que as estatinas, além de reduzirem os níveis de colesterol, melhoram os marcadores de NAFLD e diminuem significativamente o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com NAFLD/NASH. Esses achados sugerem que o tratamento agressivo dos fatores de risco cardiovascular em pacientes com NAFLD pode ser crucial para melhorar os desfechos clínicos a longo prazo (Athyros et al., 2018).



Portanto, este artigo tem como objetivo revisar as evidências disponíveis que associam a NAFLD a um risco aumentado de doenças cardiovasculares, discutir os possíveis mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essa relação e explorar as implicações clínicas para o manejo desses pacientes. Esta revisão também busca identificar lacunas no conhecimento atual e sugerir direções futuras para a pesquisa e o tratamento da NAFLD e sua inter-relação com as DCV.

METODOLOGIA

A metodologia adotada para esta revisão narrativa envolveu a realização de uma busca abrangente na base de dados PubMed. Foram utilizados termos específicos relacionados ao tema, incluindo "esteatose hepática," "doença hepática gordurosa não alcoólica," "doenças cardiovasculares," e "NASH." A seleção dos artigos foi feita com base na relevância para a relação entre esteatose hepática e doenças cardiovasculares, priorizando estudos clínicos, revisões anteriores, e diretrizes de sociedades médicas. Não houve restrições quanto à data de publicação, mas foram excluídos artigos que não estavam disponíveis em inglês ou português. A análise dos resultados focou na identificação de padrões, associações significativas, e lacunas na literatura existente, com o objetivo de sintetizar as informações mais relevantes e atuais sobre o tema.

RESULTADOS

O estudo realizado por Fang et al. (2024) contribuiu significativamente para a compreensão da interconexão genética entre doenças hepáticas e cardiovasculares, destacando o eixo fígado-coração (LHA) como uma base biológica essencial nessa relação. Por meio de uma análise abrangente de associação em todo o genoma, os pesquisadores identificaram genes e vias genéticas compartilhadas que sugerem uma correlação substancial entre essas duas doenças. A descoberta de 53 loci com efeitos pleiotrópicos, incluindo oito loci que exibem causalidade compartilhada entre múltiplos traços, reforça a ideia de uma sobreposição genética significativa entre as patologias hepáticas e cardiovasculares. O uso da análise de anotação genômica (MAGMA) específica para tecidos revelou um enriquecimento pleiotrópico particularmente forte em tecidos cardiovasculares e apêndices reprodutivos femininos, ampliando o entendimento sobre os mecanismos subjacentes que podem influenciar a patogênese



de ambas as doenças. A identificação de 343 genes pleiotrópicos associados a várias características, com enriquecimento específico em tecidos como o fígado e o sistema cardiovascular, sugere que intervenções terapêuticas direcionadas a esses genes podem potencialmente beneficiar tanto a saúde hepática quanto cardiovascular.

Sanyal et al. (2024) oferece uma análise abrangente sobre a carga de doença cardiovascular (DCV) em pacientes com esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH), comparando-os com indivíduos que possuem outras doenças hepáticas, incluindo a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD). A pesquisa revelou que a prevalência e a incidência de DCV são substancialmente maiores em pacientes com MASH em comparação com outras condições hepáticas. Dos 21 estudos incluídos, 12 relataram um aumento significativo na incidência de DCV em pacientes com MASH, com razões de chances (OR) variando de 3,12 a 4,12, destacando a gravidade do risco cardiovascular nesta população. Esses dados sugerem que a MASH está associada a um risco cardiovascular muito maior do que outras doenças hepáticas, o que pode influenciar diretamente a mortalidade relacionada à DCV, conforme evidenciado em 3 dos 6 estudos que relataram aumento da mortalidade em pacientes com MASH.

A pesquisa de Lee et al. (2024) fornece insights importantes sobre as implicações clínicas da nova definição de MASLD e sua relação com o risco de DCV. Utilizando dados de triagem de saúde de uma ampla coorte de adultos coreanos, os pesquisadores identificaram uma prevalência significativa de MASLD e condições relacionadas, destacando que mais de um terço dos adultos coreanos apresentavam algum tipo de MASLD ou doença hepática esteatótica relacionada (SLD). A análise revelou que indivíduos com MASLD ou SLD relacionado apresentaram um risco significativamente maior de desenvolver DCV em comparação com aqueles sem essas condições.

O estudo de Moon et al. (2023) oferece uma análise detalhada das manifestações extra-hepáticas da MASLD e sua forma mais progressiva, a MASH. Esta investigação sublinha a prevalência global significativa de MASLD, que afeta mais de 31% da população mundial, e destaca como a MASH, caracterizada por esteatose hepática, inflamação e fibrose, exerce impactos patológicos em sistemas corporais além do fígado.



A revisão sistemática conduzida no estudo demonstrou uma forte associação entre MASLD/MASH e diversas comorbidades metabólicas, como resistência à insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertrigliceridemia e hipertensão. Essas condições metabólicas não apenas exacerbam a progressão da MASLD/MASH, mas também elevam o risco de mortalidade cardiovascular, sarcopenia e doença renal crônica, especialmente em indivíduos de meia-idade, com ênfase particular na faixa etária de 45 a 54 anos.

O estudo de Choe et al. (2024) oferece uma análise detalhada sobre a relação entre SLD e o risco de DCV e fibrose hepática avançada, destacando a importância da nova nomenclatura SLD para refletir melhor a fisiopatologia subjacente. Utilizando dados da coorte Ansung-Ansan do estudo de Genoma e Epidemiologia Coreana, que seguiu 9.497 participantes ao longo de quase duas décadas, os pesquisadores identificaram subcategorias de SLD, incluindo MASLD, MASLD com aumento da ingestão de álcool (MetALD) e doença hepática associada ao álcool (ALD). Os achados indicam que todos os subtipos de SLD estão associados a um risco elevado de DCV e fibrose hepática avançada em comparação com indivíduos sem SLD. Notavelmente, o risco de DCV foi significativamente maior nos grupos MetALD e ALD em comparação com o grupo MASLD, sugerindo que a ingestão de álcool exacerba o risco cardiovascular em indivíduos com SLD. Entre os fatores de risco cardiometabólicos (CMRFs), a hipertensão emergiu como o principal contribuinte para o aumento do risco de DCV, especialmente no grupo MASLD. A correlação positiva entre o número de CMRFs e o risco de DCV reforça a importância de um manejo cuidadoso desses fatores em pacientes com SLD.

Chiriac et al. (2021) explora a complexa relação entre a NAFLD e as DCV, destacando a prevalência da NAFLD como a causa mais comum de doença hepática no mundo. Os autores ressaltam que a DCV é a principal causa de morte em pacientes com NAFLD, superando até mesmo a mortalidade relacionada ao fígado. Essa conexão entre NAFLD e DCV é particularmente preocupante, considerando que a NAFLD é frequentemente vista como parte integrante da síndrome metabólica, associada a fatores de risco cardiovasculares como resistência à insulina, obesidade abdominal, dislipidemia, hiperuricemia, doença renal crônica e diabetes tipo 2. O estudo também discute os mecanismos fisiopatológicos comuns entre NAFLD e DCV, incluindo o



aumento da adiposidade visceral, alterações no metabolismo lipídico, estresse oxidativo elevado e inflamação sistêmica. Esses mecanismos compartilhados ajudam a explicar a forte correlação entre essas duas condições. No entanto, permanece uma questão crítica: se a NAFLD aumenta diretamente o risco de DCV ou se ambas as condições são manifestações diferentes da síndrome metabólica subjacente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crescente evidência apresentada por diversos estudos reforça a complexa inter-relação entre as doenças hepáticas, como a NAFLD, MASLD, e MASH, e o aumento do risco cardiovascular. A interconexão genética, os mecanismos fisiopatológicos compartilhados e a alta prevalência dessas condições destacam a importância de uma abordagem clínica integrada que leve em consideração tanto a saúde hepática quanto a cardiovascular. Esses estudos sublinham que a gestão eficaz dos fatores de risco cardiometabólicos em pacientes com doenças hepáticas esteatóticas é crucial para reduzir a mortalidade e melhorar os desfechos de saúde a longo prazo. Em suma, a pesquisa contínua nesse campo é essencial para aprofundar nossa compreensão das relações causais e para o desenvolvimento de intervenções que possam mitigar o impacto dessas doenças interligadas na saúde global.

REFERÊNCIAS

HYOGO, H.; CHAYAMA, K.; YAMAGISHI, S. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *Current Pharmaceutical Design*, v. 20, n. 14, p. 2403-2411, 2014.

ATHYROS, V. G.; BOUTARI, C.; STAVROPOULOS, K. et al. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk. *Current Vascular Pharmacology*, v. 16, n. 3, p. 246-253, 2018.

PAPADEMETRIOU, M.; ATHYROS, V. G.; GELADARI, E.; DOUMAS, M.; TSIOUFIS, C.; PAPADEMETRIOU, V. The Co-Existence of NASH and Chronic Kidney Disease Boosts Cardiovascular Risk: Are there any Common Therapeutic Options?. *Current Vascular Pharmacology*, v. 16, n. 3, p. 254-268, 2018.



MALIAKKAL, B. J. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and implications on cardiovascular outcomes in liver transplantation. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, v. 5, p. 36, 2020.

FANG, Z.; JIA, S.; MOU, X. et al. Shared genetic architecture and causal relationship between liver and heart disease. *iScience*, v. 27, n. 4, p. 109431, 2024.

SANYAL, A. J.; HUSAIN, M.; DIAB, C. et al. Cardiovascular disease in patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis compared with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and other liver diseases: A systematic review. *American Heart Journal Plus*, v. 41, p. 100386, 2024.

LEE, H. H.; LEE, H. A.; KIM, E. J. et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of cardiovascular disease. *Gut*, v. 73, n. 3, p. 533-540, 2024.

MOON, J. H.; JEONG, S.; JANG, H.; KOO, B. K.; KIM, W. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases the risk of incident cardiovascular disease: a nationwide cohort study. *EClinicalMedicine*, v. 65, p. 102292, 2023.

CHOE, H. J.; MOON, J. H.; KIM, W.; KOO, B. K.; CHO, N. H. Steatotic liver disease predicts cardiovascular disease and advanced liver fibrosis: A community-dwelling cohort study with 20-year follow-up. *Metabolism*, v. 153, p. 155800, 2024.

CHIRIAC, S.; STANCIU, C.; GIRLEANU, I. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases: The Heart of the Matter. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 2021, p. 6696857, 2021.