Revista Eletrônica ACERVO CIENTÍFICO
ISSN 2595-7899

Impactos da restrição proteico-energética sobre o metabolismo hepático: mecanismos, adaptações e consequências fisiológicas

Impacts of protein-energy restriction on hepatic metabolism: mechanisms, adaptations, and physiological consequences

Impacto de la restricción proteico-energética en el metabolismo hepático: mecanismos, adaptaciones y consecuencias fisiológicas

Ana Vitória Ferreira dos Santos[1], Maria Gabriela da Silva Mello[2], Ednayran da Silva Galdino[3], Cida Dara Amorim Canhoto[2], Sara Prata Barbosa[3], Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos[3], Laís Macêdo Maciel[3], Vanessa Ellen de Moura Luna[3], Marcela Temporal Bessoni[3], Victória Gomes de França Lima[3].

RESUMO

Objetivo: Analisar os impactos da restrição proteico-energética sobre o metabolismo hepático, descrevendo os principais mecanismos moleculares e fisiológicos envolvidos. Desse modo, busca-se compreender como a carência de proteínas e energia influencia a homeostase hepática. **Revisão bibliográfica:** O quadro de RPE está comumente relacionado a quadros de desnutrição, como Kwashiorkor e marasmo, que apresentam impactos significativos em pacientes de baixo desenvolvimento socioeconômico. Essa condição compromete a síntese de proteínas hepáticas, mobilização lipídica e metabolismo energético, levando a esteatose hepática, disfunções mitocondriais e alterações na produção das Apolipoproteínas. Os efeitos clínicos variam conforme a fase da vida: em crianças, a RPE compromete o crescimento e aumenta a mortalidade; em adultos, intensifica quadros de estresse metabólico e perda muscular; e, em idosos, associa-se à resistência à insulina e à fragilidade fisiológica. Além disso, a RPE está intimamente ligada a quadros de disbiose intestinal e aumento da permeabilidade da mucosa, o que favorece a inflamação hepática. **Considerações finais:** A RPE compromete funções hepáticas, altera o metabolismo lipídico e proteico e apresenta efeitos distintos ao longo da vida, reforçando a necessidade de estratégias nutricionais e terapêuticas voltadas ao manejo de suas complicações.

Palavras-chave: Restrição proteico-energética, Metabolismo hepático, Estresse nutricional, Homeostase hepática.

ABSTRACT

Objective: To analyze the impacts of protein-energy restriction (PER) on hepatic metabolism, describing the key molecular and physiological mechanisms involved. The aim is to understand how protein and energy deficiency influences hepatic homeostasis. **Literature review:** PER is commonly associated with forms of

[1] Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE.
[2] Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE.
[3] Laboratório de Hematologia e Biologia Molecular, Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE.

SUBMETIDO EM: 8/2026 | **ACEITO EM: 9/2026** | **PUBLICADO EM: 10/2026**

malnutrition such as kwashiorkor and marasmus, which significantly impact patients from low socioeconomic backgrounds. This condition impairs hepatic protein synthesis, lipid mobilization, and energy metabolism, leading to hepatic steatosis, mitochondrial dysfunction, and alterations in apolipoprotein production. Clinical effects vary by life stage: in children, PER impairs growth and increases mortality; in adults, it intensifies metabolic stress and muscle loss; and in the elderly, it is associated with insulin resistance and physiological frailty. Furthermore, PER is closely linked to intestinal dysbiosis and increased mucosal permeability, which promote hepatic inflammation. **Final considerations:** PER impairs hepatic functions, alters lipid and protein metabolism, and manifests distinct effects across the lifespan, underscoring the need for nutritional and therapeutic strategies aimed at managing its complications.

Keywords: Protein-energy restriction, Hepatic metabolism, Nutritional stress, Hepatic homeostasis.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los impactos de la restricción proteico-energética en el metabolismo hepático, describiendo los principales mecanismos moleculares y fisiológicos involucrados. Por lo tanto, el objetivo es comprender cómo la deficiencia de proteínas y energía influye en la homeostasis hepática. **Revisión de la literatura:** La restricción proteico-energética (RPE) se asocia comúnmente con condiciones de malnutrición como el kwashiorkor y el marasmo, que tienen impactos significativos en pacientes con bajo nivel socioeconómico. Esta condición compromete la síntesis de proteínas hepáticas, la movilización de lípidos y el metabolismo energético, lo que conduce a esteatosis hepática, disfunción mitocondrial y alteraciones en la producción de apolipoproteínas. Los efectos clínicos varían según la etapa de la vida: en niños, la RPE compromete el crecimiento y aumenta la mortalidad; en adultos, intensifica el estrés metabólico y la pérdida muscular; y en ancianos, se asocia con resistencia a la insulina y fragilidad fisiológica. Además, la RPE está estrechamente relacionada con la disbiosis intestinal y el aumento de la permeabilidad de la mucosa, lo que favorece la inflamación hepática. **Consideraciones finales:** La RPE perjudica la función hepática, altera el metabolismo de los lípidos y las proteínas, y presenta efectos distintos a lo largo de la vida, lo que refuerza la necesidad de estrategias nutricionales y terapéuticas destinadas a controlar sus complicaciones.

Palabras clave: Restricción de proteínas y energía, Metabolismo hepático, Estrés nutricional, Homeostasis hepática.

INTRODUÇÃO

A restrição proteico-energética (RPE) é uma condição definida por uma ingestão inadequada de proteínas e calorias, apresentando um estado nutricional crítico e sendo considerado um modelo experimental relevante para compreender as adaptações do metabolismo hepático diante do cenário de escassez de nutrientes (MACARTHUR MR, et al., 2022).

Esse estado está associado a alterações bioquímicas e fisiológicas que afetam direta ou indiretamente o funcionamento do fígado, órgão central na regulação dos metabolismos proteico, lipídico e energético (PEKESHKI A e CHELIKANI PK, 2021). Modelos experimentais que utilizam dietas hipocalóricas e hipoproteicas têm sido utilizados para simular cenários de desnutrição crônica e caracterizar alterações morfológicas, moleculares e bioquímicas decorrentes da restrição nutricional (FERRAZ-BANNITZ R, et al., 2022).

Diante da RPE, o fígado desencadeia respostas adaptativas destinadas à manutenção da homeostase energética, incluindo alterações na autofagia e na utilização de substratos metabólicos (FERRAZ-BANNITZ R, et al., 2022; LE TV, et al., 2023).

Esse mecanismo favorece a reciclagem de componentes intracelulares e a disponibilização de substratos necessários à manutenção de processos metabólicos essenciais em condições de escassez nutricional. Além

disso, dietas hipoproteicas promovem alterações no transcriptoma e no metabolismo hepático, incluindo mudanças na disponibilidade de aminoácidos e intermediários gliconeogênicos, evidenciando uma reorganização na utilização dos substratos e a elevada plasticidade funcional do fígado diante da escassez proteico-energética (MACARTHUR MR, et al., 2022).

Dessa forma, a RPE constitui um modelo relevante para a investigação dos mecanismos adaptativos hepáticos e das consequências metabólicas associadas à deficiência nutricional. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo analisar os impactos da restrição proteico-energética sobre o metabolismo hepático, com ênfase nos principais mecanismos moleculares e fisiológicos envolvidos e em suas repercussões sobre a homeostase do fígado.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aspectos gerais da restrição proteico-energética (RPE)

A RPE é uma condição caracterizada pela deficiência de energia e de macronutrientes, sobretudo das proteínas, podendo se manifestar rapidamente ou gradualmente (BHUPATHIRAJU SN, 2025). Segundo ZHANG X, et al. (2022), a desnutrição é uma situação que pode ser aguda ou crônica e está relacionada à alimentação, apresentando diferentes níveis de carência ou excesso de nutrientes que podem levar a alterações na composição corporal e diminuição da função metabólica. Nesse contexto, a deficiência de macronutrientes associada à RPE constitui um problema de relevância global, com maior impacto em populações social e economicamente vulneráveis (ZHANG X, et al., 2022).

Um estudo comparativo entre as síndromes de kwashiorkor e marasmo de PHAM TT, et al. (2021) descreve quadros de desnutrição aguda grave, sendo o kwashiorkor associado a maior deficiência de antioxidantes, vitaminas e minerais, estresse oxidativo descontrolado, desequilíbrio da microbiota intestinal e alterações nas funções mitocondriais e dos peroxissomos hepáticos, em decorrência do déficit proteico. Por outro lado, o marasmo apresenta níveis mais baixos de estresse oxidativo e padrão distinto de microbiota intestinal, relacionados principalmente à deficiência energética (PHAM TT, et al., 2021). Além das formas clássicas de kwashiorkor e marasmo, podem ocorrer apresentações mistas da desnutrição proteico-energética, com características de ambas as condições (ZHANG X, et al., 2022).

De acordo com BHUPATHIRAJU SN (2025), para suprir a demanda energética, o organismo começa a degradar o tecido adiposo e, quando seus depósitos se esgotam, pode utilizar proteínas como fonte de energia, resultando em balanço negativo de nitrogênio e prejuízos em diferentes órgãos, principalmente aqueles relacionados ao eixo intestino-fígado. A RPE pode ser classificada em primária, quando decorre da ingestão inadequada de energia e proteínas, situação comum em crianças e idosos vulneráveis, e secundária, quando está associada a doenças que prejudicam a digestão, a absorção ou o uso metabólico dos nutrientes (BHUPATHIRAJU SN, 2025).

Entre as condições associadas à RPE secundária encontram-se doenças que comprometem diretamente a digestão e a absorção de nutrientes, como enteropatias e insuficiência pancreática, além de situações caracterizadas por maior demanda metabólica, incluindo infecções graves, traumas e outras doenças sistêmicas. Essas condições podem ampliar o risco nutricional mesmo quando a oferta alimentar não constitui o fator desencadeante primário (BHUPATHIRAJU SN, 2025).

Segundo dados do *Global Burden of Disease* (GBD), a RPE encontra-se desproporcionalmente concentrada em países com baixos níveis de Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), sugerindo que a pobreza estrutural e a fragilidade dos sistemas de saúde constituem fatores importantes para o aumento de seu risco e impacto (ZHANG X, et al., 2022; BAYATI M, 2023). Essa distribuição também se relaciona à insegurança alimentar, à precariedade do saneamento básico, ao acesso limitado aos serviços de saúde e à vulnerabilidade econômica, fatores que contribuem para a persistência dos casos mais graves em regiões de baixo e médio-baixo desenvolvimento sociodemográfico (ZHANG X, et al., 2022).

Alterações metabólicas hepáticas induzidas pela RPE

O fígado é responsável pela produção de proteínas como a albumina, responsável pelo transporte de nutrientes e pela manutenção da pressão osmótica; fatores da coagulação, importantes no processo de formação do coágulo sanguíneo; e globulinas, que abrangem enzimas e anticorpos essenciais para a homeostase (YUSUF MH, et al., 2025). Paralelamente, a RPE caracteriza-se pela ingestão insuficiente de proteínas, seja pela redução da quantidade ingerida ou pela baixa qualidade das proteínas consumidas, além de promover diminuição das reservas de gordura e da massa magra corporal (YUSUF MH, et al., 2025). A dieta hipoproteica desencadeia adaptações metabólicas destinadas a compensar esse déficit, direcionando proteínas para a produção de energia, com o objetivo de manter níveis energéticos suficientes (TIRAPEGUI J, et al., 2007).

A albumina, proteína mais abundante no plasma, depende da disponibilidade de proteínas, micronutrientes, macronutrientes e energia para sua produção. Durante a restrição proteico-energética, sua síntese pode ser rapidamente afetada, apresentando redução de aproximadamente 50% já no primeiro dia de restrição. Quando esse período se prolonga, podem ocorrer alterações mais persistentes, como a redução do mRNA relacionado à produção de albumina, caracterizando uma resposta adaptativa de recuperação mais lenta (SANTOS N, 2004).

A RPE aumenta a mobilização lipídica no tecido adiposo por meio da lipólise, liberando ácidos graxos livres como fonte energética. Simultaneamente, no fígado, a lipofagia favorece a mobilização de ácidos graxos armazenados em gotículas lipídicas. Esse processo depende da formação de autofagossomos e de sua fusão com lisossomos, e sua inibição nos hepatócitos pode contribuir para o acúmulo de triglicerídeos (RAZA S, et al., 2024).

Os ácidos graxos liberados são direcionados às mitocôndrias para β-oxidação; entretanto, em condições prolongadas de RPE, a sobrecarga lipídica associada à disfunção mitocondrial pode prejudicar sua oxidação e favorecer o desenvolvimento de esteatose hepática (SHARMA V, et al., 2024).

Além da maior mobilização de ácidos graxos, o transporte hepático de triglicerídeos também pode ser comprometido. A degradação da apolipoproteína B (ApoB) prejudica a exportação de triglicerídeos e favorece seu acúmulo no fígado. Como resposta compensatória, pode ocorrer aumento da produção de outras apolipoproteínas, como a apolipoproteína E (ApoE), embora essa resposta não seja suficiente para compensar adequadamente o transporte de triglicerídeos (BURKS KH, et al., 2025).

Interação entre microbiota intestinal, fígado e RPE

A dieta exerce influência determinante sobre a composição e a capacidade funcional da microbiota intestinal. Em países de baixa e média renda, padrões alimentares caracterizados pelo consumo predominante de grãos ricos em carboidratos e fitatos podem reduzir a biodisponibilidade de minerais essenciais, como ferro e zinco, contribuindo para deficiências nutricionais (BAUER KC, et al., 2022).

Nesse contexto, a desnutrição e as doenças infecciosas apresentam uma relação bidirecional: a deficiência nutricional aumenta a suscetibilidade e a gravidade das infecções, enquanto os processos infecciosos podem comprometer a ingestão e a absorção de nutrientes, contribuindo para a persistência do estado de desnutrição (PATTERSON GT, et al., 2022).

Além da participação no metabolismo dos macronutrientes, o fígado exerce funções importantes no metabolismo, transporte e armazenamento de micronutrientes, reforçando a relevância da comunicação entre estado nutricional, absorção intestinal e metabolismo hepático durante a desnutrição (BAUER KC, et al., 2022).

A microbiota intestinal também desempenha papel relevante nesse processo, uma vez que a disbiose pode atuar tanto como causa quanto como consequência da desnutrição. Essa comunidade microbiana participa da regulação de funções metabólicas do hospedeiro, estabelecendo uma relação na qual tanto o estado nutricional quanto a composição da microbiota podem influenciar o metabolismo sistêmico (BAUER

KC, et al., 2022). Crianças com déficit nutricional apresentam microbiota intestinal imatura, caracterizada por menor diversidade microbiana, aumento de espécies aerotolerantes da família Enterobacteriaceae e redução de microrganismos comensais benéficos. Essas alterações podem comprometer a obtenção de energia dos alimentos e favorecer a proliferação de enteropatógenos, contribuindo para a inflamação local e para o comprometimento da integridade da mucosa intestinal (PATTERSON GT, et al., 2022).

A barreira intestinal constitui um sistema complexo formado por componentes físicos, imunológicos e microbianos, cuja função é controlar a interação entre o conteúdo luminal e o organismo. A integridade das células epiteliais e das junções estreitas é essencial para limitar a passagem de microrganismos e moléculas potencialmente nocivas. Alterações nessa estrutura, associadas à disbiose, podem aumentar a permeabilidade intestinal e favorecer a translocação de produtos de origem microbiana (NISHIMURA N, et al., 2021).

Essa alteração da permeabilidade assume importância na comunicação entre intestino e fígado. A relação entre esses órgãos é bidirecional e mediada principalmente pela circulação portal, além do trato biliar e da circulação sistêmica. Como principal via de aporte sanguíneo proveniente do trato gastrointestinal, a veia porta coloca o fígado em posição central para receber nutrientes, metabólitos e outras substâncias absorvidas no intestino. Quando a integridade da barreira intestinal está comprometida, produtos microbianos e padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), como os lipopolissacarídeos (LPS), podem alcançar a circulação portal e, consequentemente, o tecido hepático (NISHIMURA N, et al., 2021).

No fígado, esses produtos podem interagir com células do sistema imunológico, incluindo os macrófagos de Kupffer. O reconhecimento de LPS por receptores como o TLR4 favorece a ativação de vias inflamatórias e a produção de mediadores pró-inflamatórios, estabelecendo uma ligação entre o comprometimento da barreira intestinal e a resposta inflamatória hepática (NISHIMURA N, et al., 2021). Dessa forma, alterações da microbiota decorrentes do estado nutricional podem repercutir além do ambiente intestinal.

Assim, o eixo intestino–fígado constitui um importante componente das repercussões da RPE. A deficiência nutricional pode favorecer alterações na composição da microbiota e comprometer a integridade da barreira intestinal, aumentando a exposição hepática a produtos microbianos. Esse processo contribui para a resposta inflamatória no fígado e evidencia como as consequências da RPE podem resultar não apenas da disponibilidade reduzida de nutrientes, mas também da interação entre alterações intestinais e metabólicas (BAUER KC, et al., 2022; PATTERSON GT, et al., 2022; NISHIMURA N, et al., 2021).

Efeitos da RPE em diferentes fases da vida: infância, idade adulta e envelhecimento

Ao longo do desenvolvimento humano, as necessidades nutricionais variam conforme as diferentes fases da vida, sendo particularmente elevadas na primeira infância devido ao rápido crescimento fisiológico e desenvolvimento funcional. Esse período também apresenta maior suscetibilidade a condições nutricionais inadequadas, que podem interferir no desenvolvimento e produzir consequências de curto e longo prazo para a saúde. Nesse período, o estado nutricional materno e infantil assume particular importância, uma vez que inadequações nutricionais durante etapas precoces do desenvolvimento podem interferir nos processos fisiológicos de crescimento e gerar repercussões que se estendem para fases posteriores da vida (MATONTI L, et al., 2020).

O crescimento linear e o desenvolvimento cerebral são particularmente prejudicados pela nutrição insuficiente (MATONTI L, et al., 2020). Dessa forma, a RPE está entre as alterações nutricionais mais graves em bebês e crianças pequenas, apresentando importante impacto sobre a mortalidade infantil (BATOOL R, et al., 2015).

O crescimento e o desenvolvimento infantil são influenciados por diversos fatores, entre os quais a nutrição desempenha papel fundamental. A desnutrição pode se manifestar por crescimento atrofiado, baixo peso corporal e emagrecimento, sendo o primeiro relacionado a deficiências nutricionais crônicas e os dois últimos a deficiências nutricionais agudas. Durante a infância, o fígado exerce papel fisiológico importante na reposição das reservas energéticas de glicogênio, na renovação proteica e no direcionamento do excesso de nutrientes para produção de energia ou armazenamento na forma de lipídios (DENG Y, et al., 2024).

Com o estabelecimento da carência alimentar, a redução dos níveis de insulina promove a ativação de hormônios contrarreguladores, favorecendo inicialmente a utilização do glicogênio hepático para liberação de glicose e, posteriormente, a gliconeogênese. Nesse processo, também ocorre lipólise e produção de corpos cetônicos, que atuam como fonte energética para o cérebro (DE BANDT JP, 2015).

Essa reorganização metabólica representa uma estratégia inicial de preservação da homeostase energética diante da menor disponibilidade de substratos. À medida que a restrição nutricional persiste, essa resposta adaptativa deixa de depender predominantemente das reservas energéticas e passa a envolver maior mobilização de proteínas corporais. Essa transição ajuda a explicar a progressão da perda muscular e o uso crescente de aminoácidos como substratos para manutenção da gliconeogênese (DE BANDT JP, 2015).

Inicialmente, o catabolismo proteico é reduzido com o objetivo de preservar a musculatura. Entretanto, com a persistência da restrição, aumenta a utilização de aminoácidos provenientes das proteínas musculares como substratos para a gliconeogênese. Com a redução da síntese proteica, podem ocorrer edema, maior risco de sangramentos e prejuízos digestivos. O comprometimento da gliconeogênese e da cetogênese pode resultar em hipoglicemia grave, com possíveis repercussões sobre a atividade cerebral. O crescimento também pode ser prejudicado, uma vez que o hormônio do crescimento (GH) estimula a produção hepática de IGF-1, função comprometida em condições de restrição proteica, afetando a estatura e a maturação óssea. Além disso, pode ocorrer maior suscetibilidade a infecções, uma vez que a síntese de componentes da resposta imune, incluindo citocinas e outros mediadores proteicos, também depende da disponibilidade de proteínas (DE BANDT JP, 2015).

A restrição proteica também compromete a exportação dos ácidos graxos provenientes da lipólise que chegam ao fígado, devido à disponibilidade insuficiente de proteínas para formação das apolipoproteínas. Como consequência, pode ocorrer acúmulo de gordura no tecido hepático, favorecendo o desenvolvimento de esteatose (AMPONG I, et al., 2020).

Em adultos, apesar da maior capacidade de adaptação, a presença simultânea de RPE e estresse metabólico pode agravar significativamente o quadro clínico, especialmente em situações nas quais a demanda energética e proteica encontra-se aumentada, como infecções graves, cirurgias, traumas e neoplasias. Nesses contextos, a identificação do estresse metabólico apresenta relevância para a caracterização do estado nutricional e para a definição do suporte nutricional adequado. Além disso, sua presença pode auxiliar na identificação do tipo de desnutrição em desenvolvimento e indicar alterações na distribuição dos líquidos corporais, como expansão da água extracelular, aspecto que também interfere na condução do suporte nutricional (JENSEN GL, et al., 2025).

O estresse metabólico ativa vias como o eixo cortisol-citocinas-GH. Diferentemente de sua atuação predominante durante o crescimento, relacionada ao estímulo da produção hepática de IGF-1, em condições de estresse metabólico o GH apresenta predominantemente efeitos anti-insulínicos e lipolíticos. Essa diferença evidencia como a resposta hormonal ao GH depende do contexto fisiológico e nutricional em que o organismo se encontra. Nesse cenário, esses efeitos favorecem maior degradação das proteínas musculares e disponibilização de aminoácidos para que o fígado mantenha a gliconeogênese, contribuindo para perda muscular acelerada (TAVARES MR, et al., 2022).

Além disso, a redução da disponibilidade proteica pode comprometer a síntese de componentes da resposta imunológica, incluindo imunoglobulinas e citocinas reguladoras, prejudicando a resposta imune e aumentando a vulnerabilidade a infecções e a gravidade clínica (DE BANDT JP, 2015).

A RPE também compromete funções hepato-dependentes, incluindo a síntese de albumina, proteína C-reativa (PCR) e fibrinogênio, contribuindo para alterações metabólicas e maior risco de edema e hemorragias. Em condições de estresse agudo, a resposta inflamatória esperada pode ainda ser limitada quando a síntese proteica hepática se encontra comprometida. Em quadros mais graves, podem ocorrer alterações cardiovasculares e eletrolíticas associadas à redução do volume sistólico, ao comprometimento das membranas celulares e às alterações no funcionamento das bombas de Na^+/K^+ (BATOOL R, et al., 2015).

Dessa forma, a associação entre RPE e estresse metabólico em adultos pode estabelecer um estado de maior fragilidade fisiológica, caracterizado por perda muscular, disfunção hepática e aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) (DIZ JB, et al., 2015).

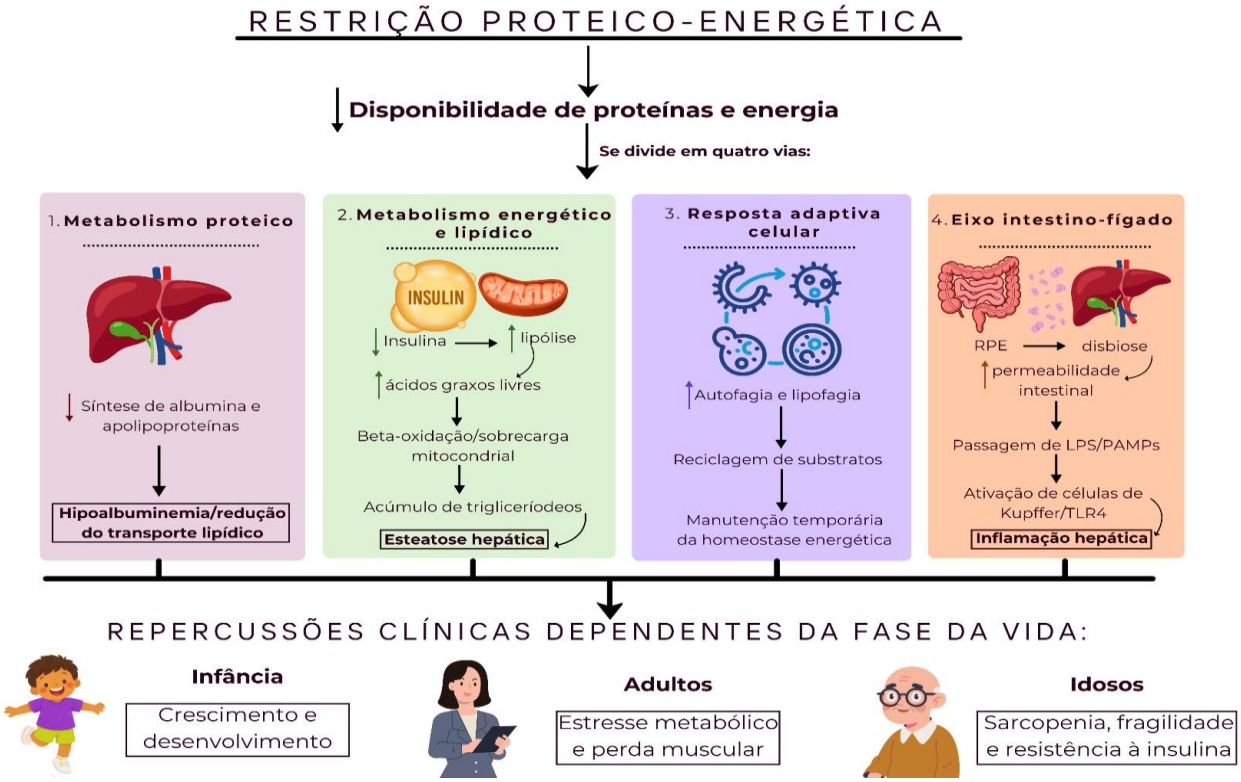
Por fim, o envelhecimento é acompanhado por alterações progressivas na composição corporal e no metabolismo, destacando-se a redução da massa e da força muscular. Esse processo pode culminar na sarcopenia, condição associada à perda de funcionalidade e ao aumento da vulnerabilidade fisiológica dos idosos (COELHO-JUNIOR HJ, et al., 2022; DAO T, et al., 2020; XIAO Y, et al., 2022).

A redução da ingestão alimentar e a maior suscetibilidade à deficiência nutricional nessa fase podem intensificar esse processo, tornando a RPE um fator adicional de comprometimento metabólico.

Em condições de RPE, a menor disponibilidade de nutrientes desencadeia adaptações destinadas à manutenção do fornecimento energético. A redução dos níveis de insulina favorece inicialmente a mobilização das reservas lipídicas por meio da lipólise, disponibilizando ácidos graxos como fonte de energia e contribuindo para a preservação temporária das proteínas musculares. Entretanto, à medida que a restrição se prolonga e as reservas energéticas se tornam insuficientes, aumenta a utilização de aminoácidos provenientes das proteínas musculares como substratos para a gliconeogênese, contribuindo para perda de massa e fraqueza muscular (DE BANDT JP, 2015).

Essa perda muscular possui repercussões adicionais sobre o metabolismo da glicose. O músculo esquelético representa um dos principais tecidos responsáveis pela captação periférica de glicose em resposta à insulina, processo relacionado à translocação do transportador GLUT4 para a membrana celular. Dessa maneira, a redução da massa muscular diminui a capacidade de captação de glicose. Além disso, o acúmulo de lipídios intramiocelulares observado no envelhecimento pode comprometer a sinalização insulínica no tecido muscular, contribuindo para o desenvolvimento de resistência à insulina (KNUDSEN JR, et al., 2023) (**Figura 1**).

Figura 1 - Principais mecanismos da restrição proteico-energética e suas repercussões no metabolismo hepático.



Fonte: Santos et al., 2026 com base nas evidências discutidas na presente revisão.

Portanto, no envelhecimento, a RPE pode acentuar um cenário de vulnerabilidade já estabelecido pela redução fisiológica da massa muscular, intensificando o catabolismo proteico e as alterações na homeostase energética. A maior utilização de aminoácidos para manutenção da gliconeogênese e o comprometimento da resposta periférica à insulina demonstram a integração entre as repercussões sistêmicas da restrição nutricional e os mecanismos de adaptação metabólica presentes nessa fase da vida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A restrição proteico-energética (RPE) constitui um importante modelo experimental para a compreensão das adaptações metabólicas, morfofisiológicas, bioquímicas e moleculares decorrentes da deficiência nutricional. Os achados desta revisão demonstram que a RPE compromete a síntese de proteínas hepáticas, mobiliza reservas lipídicas, ativa mecanismos de autofagia e favorece o acúmulo de triglicerídeos, podendo contribuir para o desenvolvimento de esteatose hepática. Além disso, seus efeitos apresentam repercussões distintas conforme a fase da vida, afetando de forma crítica o crescimento e o desenvolvimento infantil, agravando alterações metabólicas em adultos e contribuindo para a perda de massa muscular e a resistência à insulina em idosos. Diante disso, faz-se necessária uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos associados à RPE, de modo a subsidiar o desenvolvimento de estratégias nutricionais e terapêuticas voltadas ao manejo das alterações hepáticas e sistêmicas relacionadas à desnutrição.

REFERÊNCIAS

1. AMPONG I, et al. Dietary protein insufficiency: an important consideration in fatty liver disease? British Journal of Nutrition, 2020; 123(6): 601-609.
2. BATOOL R, et al. Protein–Energy Malnutrition: A Risk Factor for Various Ailments. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2015; 55(2): 242-253.
3. BAUER KC, et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica e o eixo intestino-fígado: explorando uma perspectiva de desnutrição. Gastroenterologia, 2022; 162(7): 1858–1875.e2.
4. BAYATI M. Socio-economic inequality in the nutritional deficiencies: A systematic review. Frontiers in Nutrition, 2023; 10: 117.
5. BHUPATHIRAJU SN. Protein-energy undernutrition (PEU): classification and etiology. MSD Manual – Professional Edition, 2025.
6. BURKS KH, et al. Molecular Regulation and Therapeutic Targeting of VLDL Production in Cardiometabolic Disease. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2025; 19(1): 101409.
7. COELHO-JUNIOR HJ, et al. Protein Intake and Sarcopenia in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022; 19(14): 8718.
8. DAO T, et al. Sarcopenia and Muscle Aging: A Brief Overview. Endocrinology and Metabolism, 2020; 35(4): 716-732.
9. DE BANDT JP. Comprendre la physiopathologie de la dénutrition pour mieux la traiter. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2015; 73(5): 332-335.
10. DENG Y, et al. Analysis and prediction of protein-energy malnutrition in children aged 8-10 years. American Journal of Translational Research, 2024; 16(10): 5564-5574
11. DIZ JB, et al. Prevalência de sarcopenia em idosos: resultados de estudos transversais amplos em diferentes países. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, 2015; 18(3): 665-678.
12. FERRAZ-BANNITZ R, et al. Dietary Protein Restriction Improves Metabolic Dysfunction in Patients with Metabolic Syndrome in a Randomized, Controlled Trial. Nutrients, 2022; 14(13): 2670.
13. JENSEN GL, et al. GLIM consensus approach to diagnosis of malnutrition: A 5-year update. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2025.
14. KNUDSEN JR, et al. Microtubule-mediated GLUT4 trafficking is disrupted in insulin resistant skeletal muscle. eLife, 2023; 12: 19.
15. LE TV, et al. Autophagy modulates physiologic and adaptive response in the liver. Liver Research, 2023; 7(4): 304–320.

16. MACARTHUR MR, et al. Multiomics assessment of dietary protein titration reveals altered hepatic glucose utilization. Cell Reports, 2022; 40(7): 111187–111187.
17. MATONTI L, et al. Nutrition and growth in children. Minerva Pediatrica, 2020; 72(6): 462-471.
18. NISHIMURA N, et al. Intestinal Permeability Is a Mechanical Rheostat in the Pathogenesis of Liver Cirrhosis. Int J Mol Sci, 2021; 22(13): 6921.
19. PATTERSON GT, et al. Pathologic Inflammation in Malnutrition Is Driven by Proinflammatory Intestinal Microbiota, Large Intestine Barrier Dysfunction, and Translocation of Bacterial Lipopolysaccharide. Front Immunol, 2022; 13: 846155.
20. PEZESHKI A, CHELIKANI PK. Low Protein Diets and Energy Balance: Mechanisms of Action on Energy Intake and Expenditure. Frontiers in Nutrition, 2021; 8: 13.
21. PHAM TT, et al. Difference between kwashiorkor and marasmus: Comparative meta-analysis of pathogenic characteristics and implications for treatment. Microbial Pathogenesis, 2021; 150: 104702.
22. RAZA S, et al. Autofagia e metabolismo lipídico hepático: percepção mecanicista e potencial terapêutico para MASLD. npj Metab Health Dis, 2024; 2(19): 1-10.
23. SANTOS N. Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. Revista De Nutrição, 2004; 17(3): 339–349.
24. TAVARES MR, et al. Understanding the role of growth hormone in situations of metabolic stress. The Journal of Endocrinology, 2022; 256(1): e220159.
25. TIRAPEGUI J, ROGERO MM. Metabolismo de proteínas. Fisiologia da nutrição humana. Aspectos básicos, aplicados e funcionais, 2007; p. 69-109.
26. XIAO Y, et al. Bibliometric Analysis of the Knowledge Base and Future Trends on Sarcopenia from 1999–2021. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022; 19(14): 8866.
27. YUSUF MH, et al. Protein energy malnutrition is associated with worse clinical outcomes in asthma hospitalization: A nationwide analysis. The American J of the Medical Sciences, 2025; 369(6): 719-725.
28. ZHANG X, et al. Global, regional, and national burden of protein–energy malnutrition: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. Nutrients, 2022; 14(13): 2592.