REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

O EFEITO DOS ANÁLOGOS DE GLP1 NA MASLD: MECANISMOS, EVIDÊNCIAS E PERSPECTIVAS

THE EFFECT OF GLP-1 ANALOGUES ON MASLD: MECHANISMS, EVIDENCE AND PERSPECTIVES

EL EFECTO DE LOS ANÁLOGOS DE GLP-1 EN LA MASLD: MECANISMOS, EVIDENCIAS Y PERSPECTIVAS

Leonardo Lucas Prudente
Médico, Hospital Municipal de Campinápolis/MT
E-mail: leonardo_lucas.net@hotmail.com

Guilherme Augusto Matsuo de Oliveira
Médico, Especialista em Cirurgia Geral e Endoscopia, Irmandade da Santa Casa de Londrina/PR e Gastro Clínica Londrina/PR
E-mail: guilherme.matsuo.1986@gmail.com

Melina Aparecida Plastina Cardoso
Doutora em Ciência de Alimentos, Universidade Estadual de Maringá/PR
E_mail: melina_cardoso@msn.com

Resumo

A Doença Hepática Esteatótica Metabólica (MASLD) está fortemente associada a obesidade e diabetes mellitus tipo 2, que são consideradas epidemias atuais no mundo. Este trabalho teve como principal objetivo promover uma visão ampla do papel dos análogos do GLP-1 (aGLP-1) na MASLD. A análise da literatura, realizada na base de dados PubMed/Medline, demonstra que os principais representantes dessa classe terapêutica são: exenatida, liraglutida, dulaglutida, semaglutida e tirzepatida. Esses medicamentos exercem efeitos hepatoprotetores por meio de mecanismos indiretos através da perda de peso e menor deposição de ácidos graxos no fígado e, diretamente, através da melhora da sensibilidade à insulina, redução da ativação excessiva de lipogênese *de novo* e modulação de citocinas inflamatórias. Medidas por ressonância magnética (MRI-PDFF), são abordagens não-invasivas úteis para a quantificação de acúmulo de gordura hepática e esse método foi capaz de demonstrar reduções de lipídeos hepáticos em pacientes submetidos aos aGLP-1. Apesar desse perfil promissor, o tratamento enfrenta limitações, incluindo resposta variável, baixos efeitos na fibrose avançada e alto custo que influenciam na persistência do tratamento. Perspectivas futuras concentram-se no desenvolvimento de multiagonistas (ex.: GLP-1/GIP) e no desenvolvimento de estudos de longo prazo. Os aGLP-1 são considerados grandes avanços terapêuticos e em relação a MASLD apresentam efeitos promissores para tratar e prevenir a progressão dessa doença de forma eficiente.
Palavras-chave: Fígado; terapêutica; redução de peso.

Abstract

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) is strongly associated with obesity and type 2 diabetes mellitus, which are considered current global epidemics. This work aimed to provide a comprehensive overview of the role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) in MASLD. The literature analysis, conducted using the PubMed/Medline database, demonstrates that the main representatives of this drug class are: exenatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide, and tirzepatide. These medications exert hepatoprotective effects through indirect mechanisms via weight loss and reduced fatty acid deposition in the liver, and directly by improving insulin sensitivity, reducing excessive activation of de novo lipogenesis, and modulating inflammatory cytokines. Magnetic resonance imaging (MRI-PDFF) is a useful non-invasive approach for quantifying hepatic fat accumulation, and this method has demonstrated reductions in hepatic lipids in patients treated with GLP-1 RAs. Despite this promising profile, the treatment faces limitations, including variable response, modest effects on advanced fibrosis, and high cost, which influence treatment persistence. Future perspectives focus on the development of multi-agonists (e.g., GLP-1/GIP) and the development of long-term studies. GLP-1 RAs are considered major therapeutic advances and, regarding MASLD, show promising effects for efficiently treating and preventing the progression of this disease.
Keywords: Liver; therapeutics; weight reduction.

Resumen

La Esteatosis Hepática Metabólica (MASLD) está fuertemente asociada con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, consideradas epidemias globales actuales. Este trabajo tuvo como objetivo proporcionar una visión integral del papel de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RAs) en la MASLD. El análisis de la literatura, realizado utilizando la base de datos PubMed/Medline, demuestra que los principales representantes de esta clase de medicamentos son: exenatida, liraglutida, dulaglutida, semaglutida y tirzepatida. Estos medicamentos ejercen efectos hepatoprotectores mediante mecanismos indirectos a través de la pérdida de peso y la reducción de la deposición de ácidos grasos en el hígado, y directamente mediante la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción de la activación excesiva de la lipogénesis de novo y la modulación de citocinas inflamatorias. La imagen por resonancia magnética (MRI-PDFF) es un enfoque no invasivo útil para cuantificar la acumulación de grasa hepática, y este método ha demostrado reducciones en los lípidos hepáticos en pacientes tratados con GLP-1 RAs. A pesar de este perfil prometedor, el tratamiento enfrenta limitaciones, incluyendo respuesta variable, efectos modestos sobre la fibrosis avanzada y alto costo, lo que influye en la persistencia del tratamiento. Las perspectivas futuras se centran en el desarrollo de multiagonistas (por ejemplo, GLP-1/GIP) y en el desarrollo de estudios a largo plazo. Los GLP-1 RAs se consideran avances terapéuticos importantes y, en relación con la MASLD, muestran efectos prometedores para tratar y prevenir eficientemente la progresión de esta enfermedad.

Incluya el resumen en inglés.

Palabras clave: Hígado; terapéutica; reducción de peso.

1. Introdução

A obesidade tem sido um dos maiores problemas de saúde pública atualmente. Tal condição resulta em inflamação, respostas hormonal e imune modificadas, além de alteração metabólica sistêmica (Khanna; Welch; Rehman, 2024). Essa doença é baseada em uma relação complexa de fatores biológicos,

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

psicológicos, ambientais e sociais (Chater, 2020). Embora o Índice de Massa Corporal (IMC) não seja a medida perfeita para o diagnóstico de obesidade, é uma alternativa fácil e a maioria das pessoas tem uma boa correlação entre IMC e tecido adiposo (Welsh et al., 2024). A prevalência mundial de obesidade tem alcançado números preocupantes e estimativas futuras apontam para mais de 1.9 bilhão de pessoas obesas em 2035 (Lin; Li, 2021). Estatísticas preocupantes estão sendo vistas em relação aos índices de obesidade, na Europa, aproximadamente 60% dos adultos vivem com obesidade ou sobrepeso, além disso, os EUA em 2018, tinham mais de 40% de pessoas obesas (Hales et al., 2020).

A Organização Mundial da Saúde define obesidade como uma acumulação de tecido adiposo excessivo (IMC ≥ 30) e é considerada uma doença de caráter multifatorial que gera riscos à saúde, à qualidade e à expectativa de vida (Bray, 2003). A característica multifatorial está representada por fatores genéticos, ambientais, socioeconômicos e comportamentais (Whelsh et al., 2024). Essa doença estabelecida propicia diferentes tipos de complicações, como resistência à insulina, diabetes mellitus (DM2), doenças cardiovasculares, esteatose hepática, doenças musculoesqueléticas e psicológicas que estão fortemente associadas com a morbimortalidade dessa doença (Müller et al., 2022).

Dentre esses fatores complicadores, a resistência à insulina é um dos mais estudados e compreendidos, além disso, este fator é um dos principais associados a doenças metabólicas hepáticas, pois predispõe à ativação de lipogênese *de novo* (Bo et al., 2024). No contexto de obesidade e excesso de gordura visceral, promovem um ambiente inflamatório importante que impacta no tecido hepático e pode gerar acúmulo de gordura e inflamação (Hardy; Czech; Corvera, 2012; Veskovic et al., 2023).

A doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (MASLD) é a principal doença hepática crônica no mundo, com uma prevalência em torno de 38% e as próximas décadas tendem a apresentar índices ainda mais elevados para essa patologia (Huang et al., 2025; Lin et al., 2025). A MASLD compreende de uma simples esteatose até formas mais graves, como esteato-hepatite, cirrose e hepatocarcinoma e está intimamente relacionada à obesidade e DM2 sendo esses

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

fatores de risco importantes. Embora as estimativas atuais e futuras sejam negativas em relação aos números de MASLD no mundo, ainda hoje, estratégias medicamentosas que visam especificamente essa condição são escassas, em que há apenas o medicamento resmetirom aprovado para esteato-hepatite com fibrose leve a moderada (Girish; Jhon, 2025; Younossi et al., 2025). Diante da falta de terapias direcionadas, análogos do hormônio GLP-1 têm sido empregados em diferentes ensaios clínicos, com o objetivo de atenuar alterações hepáticas com resultados promissores até o momento (Nevola et al., 2023). O acompanhamento de pacientes de risco para essa condição além de pesquisas direcionadas ao tratamento são de grande valor, tendo em vista que, tal doença se desenvolve de forma silenciosa em que os sintomas aparecem em fases mais avançadas o que pode acarretar em um prognóstico mais difícil.

O hormônio incretina peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) é secretado por células intestinais após ingestão de alimentos. Entre suas principais funções estão: estimulação da secreção insulínica em resposta à glicose, supressão de glucagon, retardo do esvaziamento gástrico e saciedade (Müller et al.2019). Endogenamente, esse hormônio é rapidamente degradado e de acordo com suas funções com promissoras ações terapêuticas os análogos sintéticos foram desenvolvidos para o tratamento de DM2 e obesidade (Drucker, 2018). Estudos posteriores também abordaram os efeitos desses medicamentos em reduzir a inflamação esteatótica que é bastante comum em indivíduos obesos e diabéticos (Armstrong et al., 2016). Nessa revisão, o objetivo foi promover uma abrangente visão do potencial dos análogos do GLP-1 (aGLP-1) no tratamento da MASLD de forma a abordar mecanismos promissores e desafios a serem superados nessa terapia.

2. Revisão da Literatura

2.1 Método

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

Essa revisão de caráter narrativo visou sintetizar os efeitos dos aGLP-1 na MASLD. A busca por trabalhos foi realizada na base de dados PubMed/Medline a partir de descritores como GLP-1 receptor agonists", "liraglutide", "semaglutide", "dulaglutide", "tirzepatide", “exenatide”, "MASLD", "non-alcoholic fatty liver disease", "liver fat", "MRI-PDFF", "fibrosis"e "insulin resistance". Foram incluídos estudos clínicos, revisões sistemáticas e narrativas, estudos observacionais e pesquisas experimentais relevantes para o tema central em inglês, espanhol e português. Foram excluídos, estudos duplicados, sem acesso completo, publicações sem desfechos hepáticos além de teses e dissertações. A leitura criteriosa de títulos, resumos e artigos completos foi realizada de forma minuciosa para a seleção de trabalhos direcionados aos agonistas de GLP-1 e efeitos no fígado. Os achados foram distribuídos em diferentes tópicos com o intuito de apresentar o papel dos aGLP-1 no contexto de doença hepática esteatótica.

2.2 Fisiopatologia da MASLD

A doença MASLD tem diversos fatores predisponentes, entre eles, a resistência insulínica é a que mais está associada com a desregulação lipídica hepática. No cenário de resistência à insulina, a hidrólise de lipídeos é aumentada, juntamente com a ativação descompensada da lipogênese *de novo* (Girish; Jhon, 2025; Li et al., 2024; Licaciu et al., 2025). A quantidade expressiva de ácidos graxos presentes nesse tecido não permite que a beta-oxidação seja realizada de maneira adequada e, então, tais lipídeos, principalmente triglicerídeos, permanecem nesse tecido (Licaciu et al., 2025). A problemática maior dessa situação é que, além de triglicerídeos, diacilgliceróis e algumas ceramidas serem tóxicos para o tecido e por isso promovem estresse do retículo endoplasmático, estresse oxidativo e consequentemente inflamação que define uma etapa mais avançada da doença, a esteato-hepatite (Li et al., 2024). A condição de esteato-hepatite por um período prolongado, promove a ativação de células estreladas hepáticas, que são responsáveis pela síntese de matriz extracelular, principal componente depositado no tecido em um estágio de fibrose. A partir de um estágio

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

fibrótico, a reversão das alterações hepáticas não ocorre, e a lesão pode evoluir para cirrose e hepatocarcinoma (Nakamura et al., 2025).

A toxicidade oriunda do excesso de lipídeos é fundamental para a progressão da doença. Lipídeos como ceramidas e diacilgliceróis ativam vias inflamatórias clássicas, como NF-κB nos hepatócitos, o que estimula a produção de citocinas como Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF-α) e também interleucina-6 (IL-6) (Niederreiter; Tilg, 2018). Essas citocinas estão envolvidas em vários processos de morte celular e, portanto, quando presentes intensificam o dano ao fígado e a progressão da doença (Tiegs; Horst, 2022).

No aspecto de toxicidade hepática ainda, a esteatose esgota a capacidade mitocondrial de produção de energia, o que gera espécies reativas de oxigênio (EROs). Esses oxidantes danificam moléculas celulares e estimulam as células estreladas a depositarem fibras colágenas. De maneira geral, o dano oxidativo e inflamatório se retroalimentam e, portanto, contribuem de forma consistente com o avanço da doença para estágios mais graves (Ramos-Tovar; Muriel, 2020; Allameh et al., 2023).

Do ponto de vista inflamatório, citocinas consideradas pró-inflamatórias como TNF-α e IL-6 levam a apoptose e também necrose dos hepatócitos que liberam Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs) que são reconhecidos por células de Kupffer, por exemplo, o que estimula NLRP3, um componente do inflamassoma, que libera outras citocinas pró-inflamatórias e perpetua esse cenário inflamatório onde justamente nesse estado de morte celular, DAMPs e citocinas são o que sustentam a esteato-hepatite (Schwabe; Tabas; Pajvani, 2020).

A inflamação prolongada é o que favorece a deposição de colágeno e fibrose, uma vez que, citocinas podem atuar em células estreladas hepáticas e principalmente, o Fator de Crescimento Transportador-beta (TGF-β) pode ativar essas células, que se transformam em miofibroblastos, que são células com características fibróticas pois sintetizam matriz extracelular de forma desregulada. O prolongamento dessa injúria interfere de forma expressiva na microcirculação do fígado e acarreta o desenvolvimento grave de cirrose (Tsuchida; Friedman, 2017).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

2.3 Agonistas do GLP-1: aspectos gerais

Os aGLP-1 foram sintetizados a partir do GLP-1 para possuírem uma meia-vida maior e serem capazes de produzir as ações do hormônio endógeno de forma persistente por serem mais resistentes à ação da enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) (Drucker, 2022). Basicamente, o mecanismo de ação desses medicamentos é a ativação de receptores de GLP-1 pancreáticos que promovem a liberação de insulina de forma dependente da glicose ao mesmo tempo em que suprimem a liberação de glucagon para evitar síntese excessiva de glicose hepática, portanto, esses medicamentos, entre outros benefícios têm baixos riscos de hipoglicemia (Dejgaard et al., 2016; Müller et al.2019). No sistema nervoso central, os aGLP-1 atuam no hipotálamo e regiões troncoencefálicas para controlar a fome e sensação de saciedade, o que gera uma diminuição de ingestão de calorias, associado a esse fator, há o retardo no esvaziamento gástrico que contribui ainda mais para a sensação de saciedade e redução de apetite. Os aGLP-1 têm sido associados a outros benefícios além do controle glicêmico e redução de peso, por exemplo, benefícios cardíacos e metabólicos como processos esteatóticos (Blundell et al., 2017; Newsome et al, 2020).

2.3.1 Principais representantes da classe dos Agonistas do GLP-1

Exenatida

Esse medicamento foi o primeiro da classe dos aGLP-1. Teve sua síntese decorrente de uma substância peptídica, a exenatida-4, encontrada na saliva do Monstro-de-Gila, espécie de lagarto. Nos anos 90, estudiosos observaram que essa substância tinha muita semelhança com a incretina GLP-1 (Eng et al., 1992). Estudos em humanos com essa substância mostraram que era mais resistente à degradação por enzima DPP-4 do que o GLP-1 nativo (Kolterman et al., 2003) e sua aprovação ocorreu em 2005 (FDA, 2005).

Estruturalmente, tal molécula compartilha metade das sequências de aminoácidos encontradas no hormônio GLP-1. Todavia, sua meia-vida é maior do que GLP-1

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

endógeno e por isso a administração pode ser feita 2 vezes ao dia por via subcutânea (Edwards et al., 2001). Como um mimético clássico de GLP-1, promove controle glicêmico eficaz, além de também atuar na redução de peso. Atualmente, com o desenvolvimento de análogos com mais vantagens terapêuticas e farmacocinéticas, esse medicamento não é a primeira opção dessa classe, entretanto estudos envolvendo exenatida estão sendo realizados em outras patologias, como Parkinson com resultados interessantes (Aviles-Olmos et al., 2013). Byetta® e Bydureon BCise® são os representantes desse fármaco, contudo, suas produções foram descontinuadas pela fabricante, porém, a alternativa genérica ainda está disponível.

Liraglutida

A liraglutida foi uma das moléculas precursoras na síntese dos aGLP-1. Sua atuação é decorrente da adição de uma cadeia de ácido graxo ao GLP-1, o que propicia a ligação a proteínas plasmáticas como a albumina e estende seu tempo de meia-vida em aproximadamente 13 horas. Essa característica de meia-vida prolongada permite a administração desse medicamento diariamente, em uma única vez (Staico et al., 2023). A aprovação como agente antidiabético ocorreu entre 2009 e 2010 nos EUA e Europa, respectivamente. O ensaio SCALE apontou seu benefício na obesidade, em que pacientes, após 56 semanas de uso de liraglutida, perderam peso de forma mais significativa em comparação aos pacientes do grupo placebo, e, diante disso, esse análogo foi estabelecido como um bom agente antiobesidade em 2014 (Pi-Sunyer et al., 2015). A liraglutida tem como representantes Victoza® para o tratamento de DM2 e Saxenda® para o sobrepeso e obesidade.

Dulaglutida

A dulaglutida também trouxe avanços na classe dos aGLP-1, por ser a primeira dessa classe de fármacos a sustentar a administração subcutânea

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

semanal. Sua modificação estrutural é a fusão de uma imunoglobulina (IgG4) com duas moléculas de GLP-1 e, justamente por esse design, o tempo de meia-vida desse medicamento foi estendido para 5 dias (Glaesner et al., 2010). O estudo AWARD abordou a eficácia desse medicamento no controle glicêmico e de peso, além de benefícios cardíacos e vasculares em pacientes considerados de alto risco (Dungan et al., 2014; Gerstein et al., 2019).

Semaglutida

A semaglutida é uma otimização de liraglutida, com o objetivo de uma maior comodidade posológica. Modificações no posicionamento de aminoácido específico, além da adição de ácido graxo, como feita na síntese de liraglutida, permitiram a semaglutida uma estabilidade muito maior, por intensificar a ligação à albumina na região subcutânea estabelecendo um depósito de liberação lenta desse fármaco para a corrente sanguínea (Knudsen; Lau, 2019), com essas modificações e características, esse medicamento resulta em uma meia-vida de aproximadamente 7 dias e propicia uma comodidade muito maior do que liraglutida pois a administração subcutânea é semanal (Marbuty et al., 2017; Granhall et al., 2018; Yang; Yang, 2024). Os programas SUSTAIN e STEP foram essenciais para a confirmação da eficácia deste medicamento. A aprovação para tratamento de DM2 ocorreu em 2017, nos EUA e, em 2021, a aprovação como medicamento para controle de obesidade e sobrepeso. Além disso, a semaglutida é o único representante dessa classe de fármacos que possui também uma formulação oral diária, aprovada em 2019, o que traz ainda mais comodidade na administração (Yang; Yang, 2024). Ozempic® e Rybelsus® são marcas de semaglutida indicadas para o controle do DM2, e Wegovy® para tratamento da obesidade e sobrepeso.

Tirzepatida

Esse fármaco é o primeiro agonista dual de receptor de polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) e GLP-1. Sua estrutura é composta por 36

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

aminoácidos e foi sintetizada em 2016 para conter sequências análogas de ambos os hormônios (GIP e GLP-1), além da adição de um ácido graxo para maior estabilidade. Diante dessa estrutura, foi possível obter uma meia-vida em torno de 5 dias e a administração semanal (Coskun et al., 2018). Seu mecanismo de ação, por ser um agonista duplo, consequentemente difere dos demais fármacos apresentados, o GLP-1 tem a capacidade de secretar insulina dependente de glicose e suprimir a liberação de glucagon, em contrapartida, o GIP intensifica a secreção de insulina, que está bastante prejudicada em pacientes com DM2 (Del Prato et al., 2021; Frias et al., 2021) além de promover uma maior eficácia em outros parâmetros como redução do esvaziamento gástrico e redução de peso. O sinergismo dessa formulação foi comprovado em ensaios clínicos como SURPASS e SURMOUNT-1. A tirzepatida, no estudo SURMOUNT-1, demonstrou promover uma perda de peso em torno de 20% após 72 semanas, este resultado foi surpreendente e, por essa razão, foi aprovada pelo FDA para redução de peso em 2023 (Jastreboff et al., 2022). Como representantes desse fármaco, há disponível o Zepbound® para o controle de peso, e o Mounjaro® para o tratamento do DM2 e também para a redução de peso.

2.4 Análogos do GLP-1 no fígado

2.4.1 Ações indiretas

Redução da lipólise do tecido adiposo

As ações benéficas dos aGLP-1 no fígado podem ser oriundas de algumas interconexões, como a redução da hidrólise de lipídeos e, consequentemente, menor quantidade de ácidos graxos livres no tecido hepático. Em condições de obesidade e insulino-resistência, o tecido adiposo branco se torna disfuncional e reduz a capacidade de armazenamento de lipídeos o que resulta no acúmulo de ácidos graxos em outros órgãos (Zafer et al., 2025), como o fígado e músculos, e isso interfere de forma significativa na sinalização insulínica, que se torna

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

prejudicada. Os aGLP-1 recuperam a sensibilidade insulínica além da perda de peso, e a associação desses fatores contribui para uma melhor regulação e função do tecido adiposo, em que a lipólise é reduzida, e, portanto, menos ácidos graxos são destinados e acumulados no fígado (Qassab et al., 2025; Zafer et al., 2025). Esse fato tem grande valor tendo em vista que, os ácidos graxos livres são os componentes dos triglicerídeos, principais lipídeos presentes na esteatose. Ainda, é observado que mesmo uma redução de peso de 5%, é suficiente para reduzir aproximadamente 40% dos lipídeos hepáticos (Qassab et al., 2025).

Redução da inflamação

A obesidade como doença é reconhecida como uma inflamação crônica, pois o tecido adiposo disfuncional libera mediadores inflamatórios que reduzem a sensibilidade à insulina e estresse hepático. Os aGLP-1 ao atuarem no controle da fome e saciedade e consequentemente promoverem a perda de peso, também reduzem a disfunção do tecido adiposo branco e exercem certo controle sobre a inflamação o que reduz o avanço rápido da doença hepática (Zafer et al., 2025).

2.4.2 Ações diretas

Há evidências que apontam que além de efeitos indiretos, os aGLP-1 promovem efeitos diretamente ao tecido hepático, pois esses receptores estão presentes também no fígado. Em modelos pré-clínicos, quando os receptores de GLP-1 são ativados, há um aumento na sinalização insulínica, o que é fundamental para conter a intensa produção de glicose, e, dessa maneira, com a melhora da sensibilidade à insulina, o metabolismo hepático também é recuperado (Costa Passos et al., 2023).

A lipogênese *de novo* nada mais é do que a síntese de lipídeos a partir de carboidratos e a ativação de receptores de GLP-1 reduz a expressão de fatores como Proteína 1c de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP-1c), um fator chave para iniciar esse processo de síntese lipídica. Com a via da lipogênese

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

de novo menos ativa a quantidade de deposição de lipídeos hepáticos é diminuída (Shantaram et al., 2025). Embora, indiretamente, esses medicamentos controlem a inflamação hepática, diretamente isso também é visto. Na obesidade, células inflamatórias hepáticas estão ativas para liberarem citocinas, todavia, a ativação de receptores de GLP-1 nessas células controla sua ação. A inflamação está intimamente relacionada ao estresse oxidativo, dessa forma, a produção intensa de EROs hepáticas é diminuída (Ngabea; Dimeji, 2025; Zahrawi et al., 2025).

2.5 Evidências dos aGLP-1 na redução da esteatose

2.5.1 Achados clínicos por Ressonância Magnética com Fração de Densidade de Prótons (MRI-PDFF)

A MRI-PDFF é uma técnica não invasiva e bastante utilizada para a quantificação de lipídeos hepáticos, dessa forma, tem a capacidade de monitorar a eficácia terapêutica dos tratamentos para MASLD. Diante disso, diferentes estudos que utilizam aGLP-1 realizam a avaliação terapêutica desses fármacos por esse método. Um ensaio randomizado, controlado por placebo, em pacientes com mais de 10% de esteatose hepática diagnosticados por MRI-PDFF, que foram tratados com semaglutida por diferentes períodos, observou-se que esse análogo reduziu em torno de 30% a 50% a gordura hepática e, por isso, é capaz de aliviar a MASLD, principalmente no estágio inicial, tendo papel importante na progressão dessa doença (Flint et al., 2021).

Outro estudo, com pacientes com DM2 e MASLD, avaliou os efeitos de alguns antidiabéticos associados à metformina. O tratamento com liraglutida, por 26 semanas, foi capaz de reduzir a quantidade de gordura hepática vista por meio de MRI, de 15% para valores próximos a 12%, e demonstrou que a liraglutida, associada à metformina, foi eficiente em reduzir a esteatose hepática (Yan et al., 2019). Estudo semelhante investigou em pacientes com DM2 descontrolado se o uso de liraglutida ou insulina Glargina era capaz de promover efeitos na redução de gordura hepática evidenciada por MRI em um período de 12 semanas. Nesse

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

estudo, entretanto, a liraglutida não apresentou resultados benéficos em relação à esteatose, possivelmente pelo tempo de 12 semanas ser relativamente curto para a observação da redução de gordura hepática (Tang et al., 2015).

Em relação ao agonista dual tirzepatida, um grande estudo clínico avaliou imagens de MRI de pacientes submetidos a esse medicamento. Após um período de 52 semanas, os pacientes tratados com tirzepatida apresentaram, por meio da MRI, uma redução absoluta de 8% na gordura hepática, e esse resultado foi duas vezes maior do que a redução encontrada em pacientes que utilizaram insulina diária e demonstra um efeito bastante robusto da tirzepatida em reduzir a esteatose em pacientes com DM2 e alto risco de progressão da MASLD (Gastaldelli et al., 2022).

2.5.2 Evidências dos aGLP-1 em aliviar a fibrose

Os estudos apontam que os aGLP-1 apresentam baixa ação em estágios de fibrose. Mecanisticamente isso pode ser explicado em decorrência dos principais efeitos oriundos desses medicamentos estarem relacionados a resistência à insulina e a perda de peso. Embora essas ações contribuam para um ambiente menos fibrogênico, não são capazes de inibir de forma especifica a ativação de células estreladas hepáticas. Ainda, essa etapa da doença hepática é bastante avançada o que dificulta mecanismos eficazes de reversão. Estudos com liraglutida, semaglutida e tirzepatida não se mostraram eficazes em reverter ou atenuar o processo fibrótico que ocorre no fígado (Armstrong et al., 2016; Newsome et al., 2021; Dufour et al., 2022; Loomba et al., 2023).

2.6 Efeitos nos marcadores de injúria hepática

Com as alterações inflamatórias reduzidas a partir da administração de aGLP-1, consequentemente a homeostase dos hepatócitos é recuperada, o que é refletida na melhora da função hepática, medida através da atividade da alanina

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama-glutamiltransferase (GGT) (Armstrong et al., 2016). A semaglutida tem sido associada a uma redução em torno de 30% da ALT. Durante o tratamento GTT uma enzima envolvida na colestase, também teve sua atividade reduzida que está relacionada tanto com a perda de peso, mas também com a redução do estresse e inflamação hepática (Wilding et al., 2021; Newsome et al., 2020).

2.7 Limitações

Embora os aGLP-1 sejam terapias promissoras e eficazes para a MASLD, algumas limitações precisam ser consideradas no manejo clínico e em estudos futuros.

- Embora esses medicamentos apresentem um perfil seguro, efeitos adversos são bastante frequentes, como náuseas, vômitos e diarreia. Além disso a redução de massa magra também tem sido objeto de investigação em pacientes em uso de aGLP-1, embora sem dados concretos e significativos sobre esse assunto (Gerstein et al., 2019; Newsome et al., 2020). Sobretudo, os efeitos gastrointestinais são fatores significativos para a não adesão ao tratamento;
- Alguns pacientes não apresentam benefícios significativos, como, por exemplo, a perda de peso. Assim, pacientes que não alcançam esse objetivo apresentam em torno de 3% de risco de abandonar o tratamento. Em relação a essa resposta variável, aspectos genéticos e ambientais devem ser melhor investigados para um entendimento mais amplo das razões dessas variações (Aronne et al., 2022);
- Ainda, em estágios mais avançados de MASLD, como a fibrose, os estudos não são totalmente contundentes de que todos esses fármacos são capazes de reverter a fibrose avançada (Newsome et al., 2020);
- Em relação a fatores econômicos, essa classe de fármacos apresenta um alto custo, o que diretamente interfere na manutenção do tratamento. Estudos apontam que em torno de 80% dos pacientes descontinuam o

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

tratamento em um período de dois anos, e isso é decorrente do alto custo da terapia (Rubino et al., 2021).

2.8 Comparação entre as evidências disponíveis e limitações metodológicas

Entre os fármacos aGLP-1 contemplados nessa revisão, todos possuem efeitos importantes a nível hepático, entretanto, diferenças em relação a potência para esses efeitos é variável. A liraglutida tem promovido melhora moderada da esteatose e quase nenhum efeito na fibrose, de maneira semelhante a semaglutida mostrou reduções importantes na gordura hepática, todavia, sem grandes efeitos na fibrose (Armstrong et al., 2016; Newsome et al., 2021). O agonista duplo, tirzepatida, devido ao seu mecanismo de ação, é o mais potente em redução de gordura hepática decorrente do alto nível de redução de peso e melhora da resistência à insulina (Loomba et al., 2023).

Entre os artigos apresentados sobre o assunto, algumas limitações de origem metodológicas são pertinentes serem apontadas. Alguns estudos foram realizados com amostras consideradas pequenas e com tempo de tratamento ineficientes, o que contribui em parte, para a baixa resolução histológica e/ou reduzido efeito na fibrose encontrados em alguns estudos. Ademais, os efeitos benéficos observados, muitos deles são oriundos da alta perda de peso, o que torna difícil distinguir o efeito especifico desses medicamentos no fígado diretamente.

2.9 Perspectivas e próximos passos

A perspectiva em relação aos aGLP-1 é o desenvolvimento de medicamentos ainda mais eficazes, bem como estudos por períodos de acompanhamento maior, para demonstrar de forma evidente os efeitos em doenças hepáticas esteatóticas.

Nesse sentido, novas moléculas estão em constante desenvolvimento. Agonistas duplos, como tirzepatida, têm mostrado como a atuação por meio de dois

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

mecanismos de ação promove resultados mais potentes e outros fármacos, como survodutida e maztutida, que atuam em receptores de GLP-1 e receptores de glucagon, representam essa nova classe de incretinas, uma vez que a atuação semelhante ao GLP-1 e GIP controlam a glicemia e saciedade, a ação em receptores de glucagon aumenta o gasto energético hepático, importante para a diminuição de acúmulo de lipídeos nesse tecido (Farrugia et al., 2025). A survodutida tem demonstrado reduzir a fibrose hepática, além da esteatose, uma ação que outros aGLP-1 ainda apresentam dificuldade em promover. Adicionalmente, o uso desses medicamentos em situações e estágios mais graves de lesão hepática depende de estudos clínicos de longo prazo, para confirmar se, esses medicamentos podem de fato, prevenir a rápida progressão da MASLD.

Além da redução das alterações histológicas, é importante o reporte de desfechos clínicos reais, ou seja, a redução de insuficiência hepática, transplantes e hepatocarcinoma (Elangovan et al., 2025; Farrugia et al., 2025). Dessa forma, o futuro dos aGLP-1 é promissor, principalmente visando fármacos multiagonistas. O estabelecimento dessas terapias depende de benefícios em desfechos clínicos reais, vistos em estudos de longo prazo.

3. Considerações Finais

Em conclusão, os aGLP-1 possuem um papel importante na terapêutica da MASLD. Seus benefícios hepáticos são mediados por ações indiretas, como a perda de peso e significativa redução do influxo de ácidos graxos ao fígado, bem como por mecanismos diretos, tendo em vista que tem a capacidade de recuperar a sensibilidade à insulina e suprimir a lipogênese *de novo*. A ação anti-inflamatória é encontrada de forma indireta e direta. A partir desses mecanismos, a deposição de lipídeos hepáticos é diminuída, assim como a disfunção do fígado. Porém, é importante destacar que ainda os principais efeitos desses medicamentos estão correlacionados com a redução de peso. Desafios ainda existem em relação a essa classe de medicamentos, todavia, novos agentes estão sendo estudados, com mecanismos duplos que oferecem alta potência e eficácia em tratar essa condição

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

metabólica. Estudos controlados e por períodos longos são essenciais para validar os efeitos hepáticos dos aGLP-1 e a capacidade desses de melhorar a fibrose, um dos estágios mais complicados de reversão.

Referências

AL QASSAB, M.; et al. The expanding role of GLP-1 receptor agonists. **Frontiers in Endocrinology**, 2025.

ALLAMEH, A.; NIAYESH-MEHR, R.; ALIARAB, A.; SEBASTIANI, G.; PANTOPOULOS, K. Oxidative stress in liver pathophysiology and disease. **Antioxidants**, v. 12, n. 9, p. 1653, 2023.

ARMSTRONG, M. J.; GAUNT, P.; AITHAL, G. P.; BARTON, D.; HULL, D.; PARKER, R.; HAZLEHURST, J. M.; GUO, K.; LEAN TRIAL TEAM; ABOUDA, G.; ALDERSLEY, M. A.; STOCKEN, D.; GOUGH, S. C.; TOMLINSON, J. W.; BROWN, R. M.; HÜBSCHER, S. G.; NEWSOME, P. N. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. **The Lancet**, v. 387, n. 10019, p. 679–690, 13 fev. 2016.

ARONNE, L. J.; WU, T.; KUSHNER, R. F.; BERG, M.; DAVIS, K.; ET AL. Clinical responses to GLP-1 receptor agonists: variability and predictors. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 24, n. 3, p. 357–366, 2022.

AVILES-OLMOS, I. et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. **Journal of Clinical Investigation**, v. 123, n. 6, p. 2730–2736, 2013.

BLUNDELL, J.; FINLAYSON, G.; AXELSEN, M.; FLINT, A.; GIBBONS, C.; KVIST, T.; HJERPSTED, J. B. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 19, n. 9, p. 1242-1251, 2017.

BO, T.; GAO, L.; YAO, Z.; SHAO, S.; WANG, X.; PROUD, C. G.; ZHAO, J. Hepatic selective insulin resistance at the intersection of insulin signaling and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. **Cell Metabolism**, v. 36, n. 5, p. 947–968, 2024.

BRAY, G. A. Evaluation of obesity: who are the obese? **Postgraduate Medicine**, v. 114, n. 6, p. 19–27, 38, 2003.

CHATER, A. **Obesity. Psychological perspectives on obesity: policy, practice and research priorities.** The British Psychological Society, 07 maio 2020.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

COSKUN, T.; SLOOP, K. W.; LOGHIN, C.; LI, Y.; ZHANG, L.; KLEIN, T.; FINN, A.; YANG, F.; MURPHY, H.; HOFFMAN, P.; et al. Lilly's novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide: from discovery to clinical proof of concept. **Cell Metabolism**, v. 27, n. 2, p. 351–357.e3, 2018.

COSTA PASSOS, P. R.; COSTA FILHO, V. O.; NORONHA, M. M.; SILVA, L. A.; PEREIRA, R. F.; et al. Influence of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on hepatic events in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 2023.

DEJGAARD, T.F.; FRANDSEN, C.S.; HANSEN, T.S.; ALMDAL, T.; URHAMMER, S.; PEDERSEN-BJERGAARD, U.; JENSEN, T.; JENSEN, A.K.; HOLST, J.J.; TARNOW, L.; KNOP, F.K.; MADSBAD, S.; ANDERSEN, H.U. Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet Diabetes Endocrinology.** v. 4, n. 3, p. 221-232, 2016.

DEL PRATO, S.; KAHN, S. E.; PAVO, I.; GARCIA-HERNANDEZ, P. A.; HAYWARD, C.; HENSCHKE, D.; DANG, T.; et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4). **The Lancet**, v. 398, n. 10295, p. 1811–1824, 2021.

DRUCKER, D. J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. **Cell Metabolism**, v. 27, n. 4, p. 740–756, 3 abr. 2018.

DRUCKER, D. J. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. **Molecular Metabolism**, v. 57, p. 101351, 2022.

DUNGAN, K.; POVEDANO, S. T.; FORST, T.; et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in type 2 diabetes (AWARD-6). **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 2, n. 4, p. 410–416, 2014.

EDWARDS, C. M.; STANLEY, S. A.; DAVIS, R.; et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 12, p. 5592–5599, 2001.

ELANGOVAN, H.; GUNTON, J. E.; ZHENG, M. H.; FAN, J. G.; GOH, G. B. B.; GRONBÆK, H.; GEORGE, J. The promise of incretin-based pharmacotherapies for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. **Hepatology International**, v. 19, n. 2, p. 337–348, 2025.

ENG, J.; KLEINMAN, W. A.; SINGH, L.; SINGH, G.; RAUFMAN, J. P. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from the venom of

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

Heloderma suspectum (Gila monster). **Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 11, p. 7402–7405, 1992.

FARRUGIA, M. A.; PINI, E.; TRAN, A.; CHEVALIER, N.; ANTY, R.; GUAL, P. Incretins and MASLD: at the crossroads of endocrine and hepatic disorders. **Current Obesity Reports**, v. 14, artigo 56, 2025.

FLINT, A.; ANDERSEN, G.; HOCKINGS, P.; JOHANSSON, L.; MORSING, A.; SUNDBY PALLE, M.; VOGL, T.; LOOMBA, R.; PLUM-MÖRSCHEL, L. Semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 54, n. 9, p. 1150–1161, 2021.

FRIAS, J. P.; NAUCK, M. A.; VAN JEVEREN, T.; URV, J.; MURPHY, R.; FISCHER, M.; AHREN, B.; et al. Efficacy and safety of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1). **The Lancet**, v. 398, n. 10295, p. 143–155, 2021.

GASTALDELLI, A.; CUSI, K.; FERNÁNDEZ LANDÓ, L.; BRAY, R.; BROUWERS, B.; RODRÍGUEZ, Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. **Lancet Diabetes Endocrinology**, v. 10, n. 6, p. 393–406, jun. 2022.

GERSTEIN, H. C.; COLHOUN, H. M.; DAGENAIS, G. R.; et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND trial). **The Lancet**, v. 394, n. 10193, p. 121–130, 2019.

GIRISH, V.; JOHN, S. **Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD).** In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

GLAESNER, W.; VICK, A. M.; MILLICAN, R.; et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, dulaglutide. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 12, n. 9, p. 722–732, 2010.

GRANHALL, C.; HEIMSCH, C.; MARBURY, T.; JACOBSEN, L. B.; KNUDSEN, L. B.; LAU, J.; RICHTER, B. E.; STEFFENSEN, B. L. Pharmacokinetics and safety of semaglutide in subjects with renal impairment. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 57, n. 5, p. 627–636, 2018.

HALES, C. M.; CARROLL, M. D.; FRYAR, C. D.; OGDEN, C. L. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. **NCHS Data Brief**, n. 360, p. 1–8, fev. 2020.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

HARDY, O. T.; CZECH, M. P.; CORVERA, S. What causes the insulin resistance underlying obesity?. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 19, n. 2, p. 81–87, 2012.

HUANG, M.; CHEN, H.; WANG, H.; ZHANG, Y.; LI, L.; LAN, Y.; MA, L. Global burden and risk factors of MASLD: trends from 1990 to 2021 and predictions to 2030. **Internal and Emergency Medicine,** v. 20, n. 4, p. 1013–1024, jun. 2025.

JASTREBOFF, A. M.; ARONNE, L. J.; AHMAD, N. N.; KUSHNER, R. F.; SILVER, J. A.; APTER, A.; BACHMAN, K. C.; et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity (SURMOUNT-1). **New England Journal of Medicine**, v. 387, p. 205–216, 2022.

KNUDSEN, L. B.; LAU, J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, p. 155, 2019.

KOLTERMAN, O. G. et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,** v. 88, n. 7, p. 3082–3089, 2003.
LI, Y.; YANG, P.; YE, J.; XU, Q.; WU, J.; WANG, Y. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. **Lipids in Health and Disease**, v. 23, p. 117, 22 abr. 2024.

LIN, X.; LI, H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. **Frontiers in Endocrinology (Lausanne)**, v. 12, n. 706978, 2021.

LIN, Z.; ZHANG, R.; REN, S.; HE, T.; MI, H.; JIANG, W.; SU, C. Global burden of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease from 1990 to 2021 and the prediction for the next 10 years. **Preventive Medicine Reports**, v. 59, p. 103248, 18 set. 2025.

LUCACIU, R. L.; COSTE, S. C.; HANGAN, A. C.; IANCU, M.; ORĂȘAN, O. H.; COZMA, A.; GOG BOGDAN, S.; PROCOPCIUC, L. M. Pathogenesis and clinical management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 12, p. 5717, 14 jun. 2025.

MARBURY, T.; HEIMSCH, C.; JACOBSEN, L. B.; KNUDSEN, L. B.; LAU, J.; MORTENSEN, A. H.; RICHTER, B. E.; STEFFENSEN, B. L. Pharmacokinetics and tolerability of semaglutide in subjects with hepatic impairment. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 56, n. 6, p. 747–756, 2017.

MÜLLER, T. D.; FINAN, B.; BLOOM, S. R.; D'ALESSIO, D.; DRUCKER, D. J.; FLATT, P. R.; FRITSCHE, A.; GRIBBLE, F.; GRILL, H. J.; HABENER, J. F.; HOLST, J. J.; LANGHANS, W.; MEIER, J. J.; NAUCK, M. A.; PEREZ-TILVE, D.; POCAI, A.; REIMANN, F.; SANDOVAL, D. A.; SCHWARTZ, T. W.; SEELEY, R. J.; STEMMER, K.; TANG-CHRISTENSEN, M.; WOODS, S. C.; DIMARCHI, R. D.;

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

TSCHÖP, M. H. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). **Molecular Metabolism**, v. 30, p. 72–130, dez. 2019.

MÜLLER, T. D.; BLÜHER, M.; TSCHÖP, M. H.; DIMARCHI, R. D. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 21, n. 3, p. 201–223, 2022.

NAKAMURA, T.; MASUDA, A.; NAKANO, D.; AMANO, K.; SANO, T.; NAKANO, M.; KAWAGUCHI, T. Pathogenic mechanisms of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)-associated hepatocellular carcinoma. **Cells**, v. 14, n. 6, p. 428, 2025.

NEVOLA, R.; EPIFANI, R.; IMBRIANI, S; TORTORELLA, G.; APREA, C.; GALIERO, R.; RINALDI, L.; MARFELLA, R.; SASSO, F. C. GLP-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and future perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 2, p. 1703, 15 jan. 2023.

NEWSOME, P. N., BUCHHOLTZ, K., CUSI, K., LINDER, M., OKANOUE, T., RATZIU, V.; SANYAL, A.J.; SEJLING, A. S. HARRISON, S. A. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 12, p. 1113-1124, 2021.

NGABEA, M.; DIMEJI, I. Y. GLP-1 receptor agonists and inflammatory pathway modulation: Dual targeting of metabolic and immune dysfunction in insulin resistance. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, p. 152822, 2025.

NIEDERREITER, L.; TILG, H. Cytokines and fatty liver diseases. **Liver Research**, v. 2, p. 14–20, 2018.

PI-SUNYER, X.; ASTRUP, A.; FUJIOKA, K.; GREENWAY, F.; HALPERN, A.; KREMPF, M.; LAU, D. C.; LE ROUX, C. W.; VIOLANTE ORTIZ, R.; JENSEN, C. B.; WILDING, J. P.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 1, p. 11–22, 2 jul. 2015.

RAMOS-TOVAR, E.; MURIEL, P. Molecular mechanisms that link oxidative stress, inflammation and fibrosis in the liver. **Antioxidants**, v. 9, n. 12, p. 1279, 2020.

RUBINO, D.; ABRAHAMSSON, N.; DAVIES, M.; HESSE, D.; GREENWAY, F. L.; JENSEN, C.; LINGVAY, I.; MOSENZON, O.; ROSENSTOCK, J.; RUBIO, M. A.; RUDOFSKY, G.; TADAYON, S.; WADDEN, T. A.; DICKER, D.; STEP 4 Investigators. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. **JAMA**, v. 325, n. 14, p. 1414–1425, 2021.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

SCHWABE, R. F.; TABAS, I.; PAJVANI, U. B. Mechanisms of fibrosis development in nonalcoholic steatohepatitis. **Gastroenterology**, v. 158, n. 7, p. 1913-1928, 2020.

STAICO, B. M.; FERREIRA, L. M. V.; LIMA, M. G. O.; BOZ, N. W.; MENDES, R. Y. R.; JEHA, S. S.; NEVES, S. L. S. O uso de análogos de GLP-1 liraglutida, semaglutida e tirzepatida no tratamento da obesidade: uma revisão de literatura. **RECIMA21 – Revista Científica Multidisciplinar**, v. 4, n. 4, 2023.

TANG, A.; RABASA-LHORET, R.; CASTEL, H.; WARTELLE-BLADOU, C.; GILBERT, G.; MASSICOTTE-TISLUCK, K.; CHARTRAND, G.; OLIVIÉ, D.; JULIEN, A. S.; DE GUISE, J.; SOULEZ, G.; CHIASSON, J. L. Effects of insulin glargine and liraglutide therapy on liver fat as measured by magnetic resonance in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. **Diabetes Care**, v. 38, n. 7, p. 1339–1346, jul. 2015.

TIEGS, G.; HORST, A. K. TNF in the liver: targeting a central player in inflammation. **Seminars in Immunopathology**, v. 44, n. 4, p. 445–459, fev. 2022.

TSUCHIDA, T.; FRIEDMAN, S. L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 14, n. 7, p. 397-411, 2017.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research**. FDA Approval Summary: Exenatide (Byetta).** 2005.

VESKOVIĆ, M.; ŠUTULOVIĆ, N.; HRNČIĆ, D.; STANOJLOVIĆ, O.; MACUT, D.; MLADENOVIĆ, D. The interconnection between hepatic insulin resistance and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease — the transition from an adipocentric to liver-centric approach. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 45, n. 11, p. 9084–9102, 2023.

WELSH, A.; HAMMAD, M.; PIÑA, I. L.; KULINSKI, J. Obesity and cardiovascular health. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 31, n. 8, p. 1026–1035, 2024.

WILDING, J. P. H.; BATTERHAM, R. L.; CALANNA, S.; DAVIES, M.; VAN GAAL, L. F.; LINGVAY, I.; McGOWAN, B. M.; ROSENSTOCK, J.; TRAN, M. T. D.; WADDEN, T. A.; WHARTON, S.; YOKOTE, K.; ZEUTHEN, N.; KUSHNER, R. F.; STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 11, p. 989–1002, 18 mar. 2021.

YAN, J.; YAO, B.; KUANG, H.; YANG, X.; HUANG, Q.; HONG, T.; LI, Y.; DOU, J.; YANG, W.; QIN, G.; YUAN, H.; XIAO, X.; LUO, S.; SHAN, Z.; DENG, H.; TAN, Y.; XU, F.; XU, W.; ZENG, L.; KANG, Z.; WENG, J. Liraglutide, sitagliptin, and insulin glargine added to metformin: the effect on body weight and intrahepatic lipid in

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 01/12/2025 - **Accepted:** 04/12/2025
Vol: 21.01
DOI: 10.61164/t9z40s73
Pages: 1-23

patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 69, n. 6, p. 2414–2426, jun. 2019.

YANG, X.-D.; YANG, Y.-Y. Clinical pharmacokinetics of semaglutide: a systematic review. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 18, p. 2555–2570, 2024.

YOUNOSSI, Z. M.; ZELBER-SAGI, S.; LAZARUS, J. V.; WONG, V. W.; YILMAZ, Y.; DUSEJA, A.; EGUCHI, Y.; CASTERA, L.; PESSOA, M. G.; OLIVEIRA, C. P.; EL-KASSAS, M.; TSOCHATZIS, E.; FAN, J. G.; SPEARMAN, C. W.; TACKE, F.; CASTELLANOS FERNANDEZ, M. I.; ALKHOURI, N.; SCHATTENBERG, J. M.; ROMERO-GÓMEZ, M.; NOUREDDIN, M.; ALLEN, A. M.; ONG, J. P.; ROBERTS, S. K.; SHUBROOK, J. H.; BURRA, P.; KOHLI, R.; KAUTZ, A.; HOLLEBOOM, A. G.; LAM, B.; ISAACS, S.; MACEDO, P.; GASTALDELLI, A.; HENRY, L.; IVANCOVSKY-WAJCMAN, D.; NADER, F.; DE AVILA, L.; PRICE, J. K.; MARK, H. E.; VILLOTA-RIVAS, M.; BARBERÁ, A.; KALLIGEROS, M.; GERBER, L. H.; ALQAHTANI, S. A. Global consensus recommendations for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and steatohepatitis. **Gastroenterology**, v. 169, n. 5, p. 1017–1032.e2, out. 2025.

ZAFER, M.; TAVAGLIONE, F.; ROMERO-GÓMEZ, M.; LOOMBA, R. Review Article: GLP-1 receptor agonists and glucagon/GIP/GLP-1 receptor dual or triple agonists — mechanism of action and emerging therapeutic landscape in MASLD. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 61, n. 12, p. 1872–1888, 2025.

ZAHRAWI, F.; SUYAVARAN, A.; BANINI, B. A.; MEHAL, W. Z. GLP-1 receptor agonism results in reduction in hepatic ethanol metabolism. **npj Metabolic Health and Disease**, 2025.