

## ***O papel da semaglutida no tratamento e progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica***

Luciana Mami Kiam<sup>1</sup>, Anna Luysa de Sousa Moura<sup>2</sup>, Maria Clara Petinati B. da Rocha<sup>3</sup>, Renato Júnior dos Reis Aguiar<sup>4</sup>, Ana Leticia Rabelo de Araujo<sup>5</sup>, Bruna de Lazary Castro<sup>6</sup>, Brisa da Silva Lopes<sup>7</sup>, Leticia Alves Santos<sup>8</sup>, Júlia Valena Paiva da Fonseca<sup>9</sup>, Victor Martins Farias<sup>10</sup>, Barbara Antonia Dups Talah<sup>6</sup>, Isabela Carvalho Gobbi<sup>11</sup>

### **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA INTEGRATIVA**

#### **RESUMO**

A revisão integrativa buscou avaliar a eficácia e segurança do tratamento com semaglutida na gestão da Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), abordando seu impacto na esteato-hepatite não alcoólica em diferentes populações de pacientes. Inicialmente, 187 estudos foram recuperados, dos quais 145 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão específicos. Após uma avaliação mais detalhada, 5 estudos foram selecionados e incluídos na revisão. Resultados destacam os efeitos pleiotrópicos do semaglutida, evidenciando melhorias nos marcadores de DHGNA e redução significativa dos riscos cardiovasculares. Estudos em pacientes humanos mostraram controle glicêmico e redução de peso, enquanto estudos em modelo animal revelaram melhorias na função hepática e composição lipídica. A pesquisa de Soto-Catalán et al. sugeriu que os efeitos do semaglutida podem ser diretos sobre o fígado, independentemente da ingestão de alimentos, fornecendo uma perspectiva complementar aos estudos em humanos. A importância desses achados na gestão clínica da DHGNA e apontam para a necessidade de mais pesquisas para elucidar ainda mais os efeitos terapêuticos do semaglutida nesta condição.

**Palavras-chave:** Semaglutida, Tratamento, Esteatose Hepática, Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA).

# The role of semaglutide in the treatment and progression of non-alcoholic fatty liver disease

## ABSTRACT

The integrative review aimed to assess the efficacy and safety of semaglutide treatment in managing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), addressing its impact on non-alcoholic steatohepatitis across different patient populations. Initially, 187 studies were retrieved, of which 145 were excluded for not meeting specific inclusion criteria. Following a more detailed evaluation, 5 studies were selected and included in the review. Results highlight the pleiotropic effects of semaglutide, demonstrating improvements in NASLD markers and significant reduction in cardiovascular risks. Studies in human patients showed glycemic control and weight reduction, while animal model studies revealed improvements in liver function and lipid composition. Research by Soto-Catalán *et al.* suggested that the effects of semaglutide may directly affect the liver, irrespective of food intake, providing a complementary perspective to human studies. The importance of these findings in clinical management of NAFLD is underscored, pointing to the need for further research to further elucidate the therapeutic effects of semaglutide in this condition.

**Keywords:** Semaglutide, Treatment, Hepatic Steatosis, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).

### Instituição afiliada

1. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP)
2. Universidade Estácio de Sá (UNESA)
3. Escola de Medicina Souza Marques (FTESM)
4. Instituto Nacional de Ensino Superior e Pós-Graduação Padre Gervásio (INAPÓS)
5. Faculdade de Medicina de Jundiaí
6. Pontifícia Universidade Católica (PUCPR)
7. Universidade Federal de Pará (UFPA)
8. Universidade Cidade de São Paulo (UNICID)
9. Universidade Nove de Julho (UNINOVE)
10. Universidade Federal do Ceará (UFC)
11. Pontifícia Universidade Católica (PUCGO)

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 09 de Maio e publicado em 29 de Junho de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p2132-2142>

**Autor correspondente:** *Luciana Mami Kiam*

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





## **INTRODUÇÃO**

A Semaglutida, um agonista do receptor GLP-1, vem se destacando como uma opção terapêutica promissora no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade. Sua eficácia na redução da glicose sanguínea e na promoção da perda de peso tem despertado interesse crescente na comunidade médica (Htike ZZ, et al. 2017). No entanto, apesar dos estudos clínicos controlados demonstrarem benefícios significativos, há uma necessidade premente de compreender melhor os efeitos da Semaglutida em cenários do mundo real (Seijas-Amigo J, et al. 2022).

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), recentemente redefinida como doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, é uma condição caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado de indivíduos que não consomem álcool de forma excessiva. Essa condição está se tornando cada vez mais prevalente, refletindo o aumento global da obesidade e da síndrome metabólica (Liu C, et al., 2024).

A DHGNA pode progredir para formas mais graves, como esteato-hepatite não alcoólica (NASH), fibrose hepática e cirrose, representando uma das principais causas de doença hepática crônica e insuficiência hepática em todo o mundo. Além disso, a DHGNA está associada a uma série de complicações extra-hepáticas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. Essa inter-relação complexa entre a doença hepática gordurosa e as complicações metabólicas destaca a importância de estratégias preventivas e de tratamento eficazes para mitigar os riscos associados e melhorar os desfechos clínicos para os pacientes (Staufer K, Stauber RE, 2023).

A semaglutida tem mostrado potencial terapêutico notável também no manejo da DHGNA. Diversos estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado que o semaglutido exerce um efeito hepatoprotetor significativo em pacientes com DHGNA, uma condição hepática frequentemente associada à obesidade, diabetes e resistência à insulina. A capacidade da semaglutida de melhorar a resistência à insulina e reduzir o peso corporal contribui não apenas para a mitigação dos sintomas da DHGNA, mas também para a prevenção de sua progressão, destacando seu valor como uma opção terapêutica promissora na abordagem desta complicada condição hepática (Htike ZZ, et al. 2017)



O objetivo desta revisão bibliográfica integrativa é avaliar a eficácia e segurança do tratamento com semaglutida na gestão da DHGNA, incluindo seu impacto na esteato-hepatite não alcoólica, em diferentes populações de pacientes. A revisão buscará sintetizar os resultados de estudos clínicos recentes e pesquisas pré-clínicas para determinar a viabilidade do semaglutida como tratamento padrão para DHGNA, considerando variações na resposta ao tratamento baseadas em comorbidades como obesidade e diabetes tipo 2.

## **METODOLOGIA**

A metodologia para este estudo de revisão integrativa foi cuidadosamente planejada para garantir uma avaliação abrangente e sistemática dos efeitos dos agonistas do GLP-1, como a semaglutida, no tratamento da DHGNA, esteato-hepatite não alcoólica, e condições metabólicas associadas, como em pacientes com diabetes tipo 2 e obesidade. Abaixo, segue a descrição detalhada da metodologia empregada:

### **1. Critérios de Seleção dos Estudos**

Foram incluídos estudos que avaliaram o impacto dos agonistas GLP-1 no manejo de condições hepáticas e metabólicas. Os critérios de inclusão foram: estudos originais publicados em inglês, que reportaram resultados quantitativos sobre biomarcadores hepáticos, composição corporal, parâmetros metabólicos ou riscos cardiovasculares. Foram excluídos estudos de caso único, relatórios de conferências e editoriais.

### **2. Estratégia de Busca**

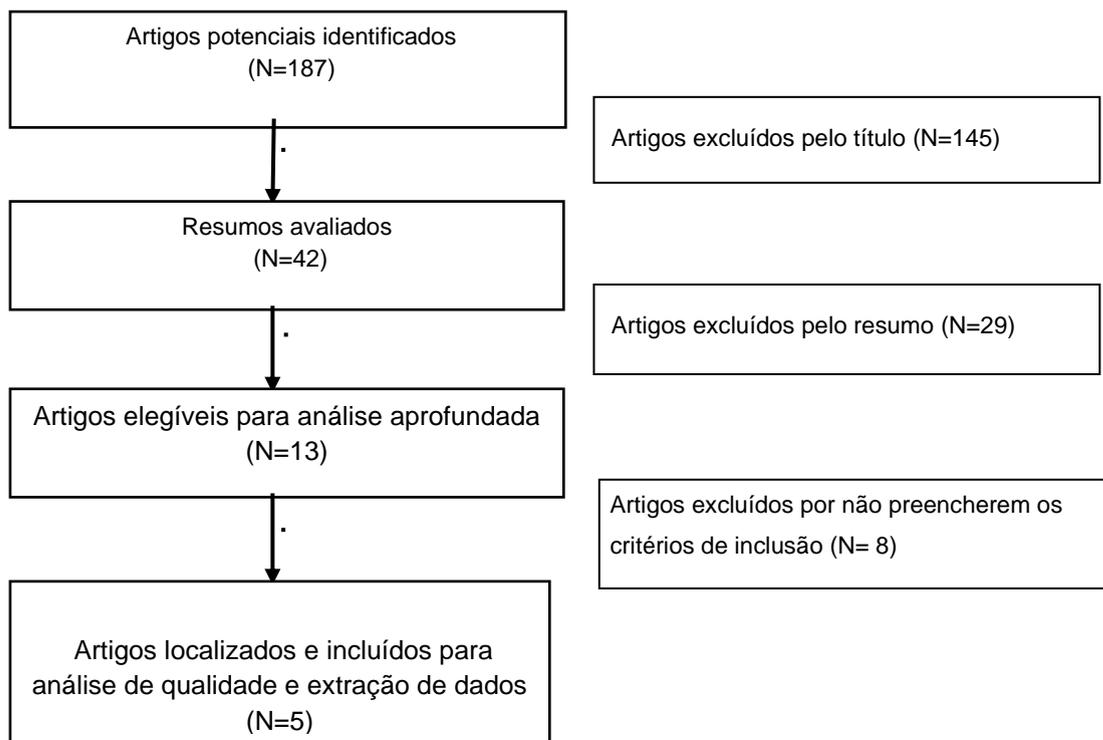
As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, usando uma combinação das seguintes palavras-chave: "agonistas GLP-1", "semaglutida", "doença hepática gordurosa não alcoólica", "esteato-hepatite não alcoólica" e "tratamento metabólico". A busca foi limitada a artigos publicados entre janeiro de 2019 e dezembro de 2023 para capturar as pesquisas mais recentes.

Os dados foram sintetizados de maneira descritiva e tabular, conforme mostrado no **Quadro 1.0**. A síntese focou em identificar tendências, consistências e discrepâncias entre os estudos, proporcionando uma compreensão clara do impacto dos agonistas GLP-1 no tratamento das condições investigadas.

Inicialmente, a busca nas bases de dados PubMed resultou na recuperação de um total

de 187 estudos. A análise dos títulos e resumos levou à exclusão de 145 artigos que não atendiam aos critérios de inclusão específicos, tais como relevância temática, foco em agonistas GLP-1 no tratamento de doenças hepáticas e metabólicas associadas ao diabetes tipo 2, e disponibilidade de resultados quantitativos. Os 13 artigos restantes foram submetidos a uma avaliação mais detalhada através da leitura completa. Deste grupo, 8 estudos foram excluídos e restaram 5 estudos selecionados e incluídos nesta revisão integrativa (**Figura 1.0**).

**Figura 1.0** Fluxograma da distribuição dos artigos encontrados e selecionados.



Fonte: Kiam L M et al. (2024)

## RESULTADOS

O **Quadro 1.0** aprimorado fornece uma visão abrangente dos estudos recentes sobre os efeitos dos agonistas GLP-1, incluindo o semaglutida, no tratamento de condições metabólicas complexas e doenças hepáticas gordurosas. Ela serve como uma ferramenta útil para destacar as similaridades e diferenças nos objetivos, metodologias, resultados e conclusões entre os diversos estudos, ajudando a construir uma discussão

detalhada para o artigo de revisão bibliográfica.

**Quadro 1.0** - Comparação dos estudos sobre os efeitos dos agonistas do receptor peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), incluindo o semaglutida.

<b>Autor(es) e Ano</b>	<b>Objetivo do Estudo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Principais Resultados</b>
Carretero-Gómez et al., 2023	Avaliar o efeito do semaglutido nos biomarcadores de DHGNA em pacientes com diabetes e obesidade.	Estudo pré-pós de coorte, multicêntrico com 213 pacientes.	Redução significativa nos índices HSI e FIB-4; melhoria relacionada a perda de peso, resistência à insulina e enzimas hepáticas.
Volpe et al., 2022	Investigar a eficácia do semaglutido na DHGNA em pacientes com diabetes tipo 2.	Estudo prospectivo de 52 semanas com 48 pacientes, com acompanhamento trimestral e exames de ultrassom.	Melhorias na composição corporal, redução da esteatose hepática e parâmetros glucometabólicos.
Soto-Catalán et al., 2024	Explorar os efeitos do semaglutido na DHGNA usando um modelo genético de diabetes em camundongos.	Estudo experimental em camundongos tratados com semaglutido por 11 semanas.	Melhoria na função hepática, redução da esteatose, balonamento hepatocelular, e perfis lipídicos.
Hachuła et al., 2023	Investigar os efeitos metabólicos pleiotrópicos de agonistas GLP-1 no risco cardiovascular e fibrose hepática em pacientes com diabetes, dislipidemia e DHGNA.	Estudo interventivo com 41 pacientes, acompanhamento de marcadores bioquímicos e ultrassonografia.	Redução de IMC, circunferências, hemoglobina glicada, creatinina, FIB-4, e taxa de aminotransferase AST/ALT; melhoria em riscos cardiovasculares e DHGNA.



Barritt AS 4th et al., 2022	Revisar o papel dos agonistas GLP-1 na DHGNA, obesidade e diabetes, focando em necessidades específicas dos hepatologistas.	Revisão bibliográfica.	Os GLP-1RAs, como a semaglutida e a liraglutida, são associados à redução de peso e melhoria nos biomarcadores hepáticos, com impacto modesto na fibrose.
-----------------------------	---	------------------------	---

Fonte: Kiam L M et al. (2024)

De acordo com o artigo de Barritt AS et al. (2022), o GLP-1, como a semaglutida e a liraglutida, emergem como potenciais tratamentos eficazes DHGNA. Os resultados dos ensaios clínicos incluíram não apenas melhoria nas transaminases hepáticas, indicando redução do dano hepático, mas também resolução histológica da DHGNA em uma proporção significativa dos pacientes. No entanto, os estudos ainda não confirmaram um impacto positivo sobre a fibrose hepática, que é um dos componentes mais desafiadores da DHGNA. Apesar dos benefícios observados, os eventos adversos associados, principalmente gastrointestinais e relacionados à vesícula biliar, precisam ser considerados. Estes resultados sublinham a importância de continuar investigações em ensaios de fase III de longo prazo para validar plenamente o papel dos GLP-1RAs no tratamento da DHGNA e determinar seu perfil de segurança a longo prazo.

O estudo de Carretero-Gómez et al. (2023) fornece uma perspectiva valiosa sobre o impacto do tratamento com semaglutida em pacientes com diabetes e obesidade que enfrentam a complicação da doença hepática gordurosa associada ao metabolismo. A análise destacou que, ao final de 24 semanas de tratamento com semaglutida subcutâneo semanal, ocorreu uma redução significativa nos biomarcadores hepáticos como o índice de esteatose hepática (HSI) e o índice de fibrose-4 (FIB-4). Essas melhorias foram correlacionadas não apenas com o controle glicêmico, mas também com a redução do peso corporal, dos níveis de triglicerídeos, da resistência à insulina e das enzimas hepáticas. Este resultado sugere que o semaglutida pode desempenhar um papel crucial no manejo da DHGNA, ultrapassando sua utilidade apenas como um agente antidiabético para se tornar um potencial terapêutico para alterações



metabólicas complexas associadas à obesidade e à esteatose hepática. A importância de intervenções eficazes como o semaglutida na detecção precoce e no manejo de DHGNA é reforçada, sublinhando a necessidade de abordagens terapêuticas que abrangem múltiplos aspectos da disfunção metabólica.

O estudo realizado por Volpe et al. (2022) destaca o potencial terapêutico do semaglutido no tratamento da DHGNA em pacientes com DM2. Durante o período de 52 semanas, os pacientes tratados com semaglutida subcutâneo, em conjunto com metformina, demonstraram melhorias notáveis não só nos parâmetros glucometabólicos e na resistência à insulina, mas também na composição corporal, evidenciadas por reduções significativas na massa gorda e no tecido adiposo visceral. Importante ressaltar que os resultados do ultra-som revelaram uma diminuição substancial na esteatose hepática, com 70% dos pacientes apresentando uma redução em pelo menos uma classe no estadiamento semiquantitativo. Este estudo reforça a eficácia da semaglutida não apenas no controle da glicose, mas também como um agente potencial na melhoria das características clínicas e gravidade da DHGNA.

Soto-Catalán et al. (2024) fornece insights valiosos sobre a eficácia do semaglutida no tratamento da DHGNA em um modelo de camundongos obesos e diabéticos tipo 2. Este estudo destaca que o tratamento com semaglutida não apenas reduziu significativamente os níveis de glicemia e o peso corporal, mas também demonstrou uma melhora considerável na morfologia hepática e nos marcadores de disfunção hepática. Interessantemente, essas melhorias ocorreram sem uma redução significativa na ingestão de alimentos, sugerindo que o semaglutida pode exercer efeitos benéficos diretamente no metabolismo hepático.

A redução da esteatose hepática, do balonamento hepatocelular e dos triglicerídeos intra-hepáticos, juntamente com a melhoria na expressão de marcadores de lipogênese de novo, aponta para o potencial do semaglutida em reestruturar o metabolismo lipídico hepático. O aumento na quantidade de ácidos graxos poliinsaturados no fígado também sugere que o semaglutida pode alterar a composição lipídica de maneira a favorecer um perfil mais saudável. Esses resultados são promissores, pois indicam que o semaglutida pode oferecer um novo paradigma terapêutico para o tratamento DHGNA, com implicações potenciais para o manejo da doença em humanos. A capacidade de interromper a progressão de doenças hepáticas metabólicas sem necessariamente reduzir a ingestão calórica pode representar uma estratégia terapêutica crucial, especialmente para pacientes que lutam para conseguir ou manter a perda de peso. Este estudo fortalece a hipótese de que o semaglutida pode ser uma opção valiosa para o tratamento de complicações hepáticas associadas à obesidade e DM2, destacando a importância de explorar mais a fundo os mecanismos moleculares subjacentes a seus efeitos



(Soto-Catalán M., 2024).

A pesquisa conduzida por Hachuła et al. (2023) investigou os efeitos pleiotrópicos dos agonistas do receptor GLP-1, como a semaglutida, em pacientes com diabetes tipo 2, dislipidemia, e DHGNA. A pesquisa destacou uma diminuição significativa em vários parâmetros indicativos de risco cardiovascular e hepático, como o Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura e do quadril, hemoglobina glicada e creatinina, juntamente com melhorias nos índices FIB-4 e na razão De Ritis (AST/ALT), que são importantes marcadores de fibrose e função hepática, respectivamente. Os resultados deste estudo são notáveis, demonstrando que o tratamento com agonistas do receptor GLP-1 não apenas melhora o controle glicêmico e reduz o peso, mas também tem um impacto benéfico significativo nos marcadores bioquímicos de DHGNA.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os agonistas do receptor GLP-1, especialmente o semaglutida, destacam-se como opções terapêuticas valiosas e multifacetadas para o tratamento de condições metabólicas complexas. Eles abrem novas perspectivas para intervenções mais integradas e personalizadas no manejo do DM2 e das doenças hepáticas associadas. No entanto, há uma necessidade contínua de novos estudos para ampliar nosso entendimento sobre o papel e os efeitos desses tratamentos, visando aprimorar ainda mais suas aplicações clínicas e potenciais benefícios para os pacientes.

## REFERÊNCIAS

Barritt AS et al. Review Article: The Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Steatohepatitis, Obesity, and Diabetes - What Hepatologists Need to Know. **Aliment Pharmacol Ther.** 2022; 55(8): 944-959.

Carretero-Gómez J et al. Diabetes, Obesity, and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI): Effect of Semaglutide on Biomarkers of Fatty Liver Disease in Patients with Diabetes and Obesity. **Rev Clin Esp (Barc).** 2023; 223(3): 134-143.

Hachuła M, et al. Does Therapy with Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists Have an Effect on Biochemical Markers of Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)? Pleiotropic Metabolic Effect of Novel Antidiabetic Drugs in Patients with Diabetes-Interventional Study. **Pharmaceuticals (Basel).** 2023; 16(9):1190.

Htike ZZ, et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Diabetes Obes Metab.** 2017; 19(4):



524-536.

Liu C, et al. Increased Visceral Fat Area Relative to Skeletal Muscle Mass is Positively Associated with the Risk of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in a Chinese Population. **Lipids Health Dis.** 2024; 23(1): 104.

Seijas-Amigo J, et al. Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio VÁRIOS. **Farm Hosp.** 2022; 46(6): 372-379.

Soto-Catalán M, et al. Semaglutide Improves Hepatic Steatosis and De Novo Lipogenesis Markers in Obese and Type 2 Diabetic Mice with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. **Int J Mol Sci.** 2024; 25(5):2961.

Stauffer K, Stauber RE. Steatotic Liver Disease: Metabolic Dysfunction, Alcohol, or Both?. **Biomedicines.** 2023; 11(8): 2108.

Volpe S, et al. Weekly Subcutaneous Semaglutide Improves Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A 52-Week Prospective Study. **Nutrientes.** 2022; 14(21): 4673.