IMPACTO DOS AGONISTAS DUPLOS GLP-1/GIP (TIRZEPATIDA) NO MANEJO DA ESTEATOSE HEPÁTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA (MASLD)

IMPACT OF TIRZEPATIDE, A DUAL GLP-1/GIP RECEPTOR AGONIST, ON THE MANAGEMENT OF METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE (MASLD)

Franciléia Nogueira Albino[2], Camila Nogueira Calland[1], Ana Victoria Frota Vieira[1], Fabianne Ribeiro Rocha[1], Érica Geovanna de Carvalho Soares[1], Alice Maria Lima Monteles[1]

1. Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário Uninovafapi Afya; **2.** Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Uninovafapi Afya.

E-mail: alicemonteles0@gmail.com

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

Introdução: A esteatose hepática associada à disfunção metabólica (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD) é uma importante causa de doença hepática crônica, associada à obesidade, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2. Sua progressão pode resultar em esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH), fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular. Nesse contexto, a tirzepatida, agonista dual dos receptores GIP e GLP-1, apresenta potencial terapêutico por promover perda ponderal, melhora do controle glicêmico e redução da gordura hepática. Objetivo: Analisar as evidências sobre o impacto da tirzepatida no manejo da MASLD, com ênfase nos efeitos sobre esteatose, MASH, fibrose e parâmetros metabólicos. Método: Realizou-se revisão integrativa nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e LILACS, incluindo estudos publicados entre 2022 e 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol. Utilizaram-se os descritores “Tirzepatide”, “MASLD”, “MASH”, “Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease”, “GLP-1”, “GIP”, “Liver Fat” e “Liver Fibrosis”, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Resultados: Os estudos demonstraram redução significativa da gordura hepática e melhora do peso corporal, controle glicêmico e adiposidade visceral. No SYNERGY-NASH, a resolução da MASH sem piora da fibrose ocorreu em 44%, 56% e 62% dos participantes tratados com 5, 10 e 15 mg de tirzepatida, respectivamente, comparados a 10% no grupo placebo. Também foi observada maior melhora da fibrose nos grupos tratados. Conclusão: A tirzepatida

apresenta efeitos promissores no manejo da MASLD e MASH, especialmente na redução da gordura hepática e resolução histológica da MASH. Contudo, estudos maiores e de longo prazo são necessários para estabelecer seu impacto sobre desfechos hepáticos clínicos.

Palavras-chave: Tirzepatida; MASLD; MASH; GLP-1; GIP; Esteatose Hepática; Fibrose Hepática.

ABSTRACT

Introduction: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is an important cause of chronic liver disease associated with obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. Its progression may lead to metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. In this context, tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist, has therapeutic potential due to its effects on body weight, glycemic control, and liver fat reduction. Objective: To analyze the evidence regarding the impact of tirzepatide on MASLD management, focusing on hepatic steatosis, MASH, fibrosis, and metabolic parameters. Methods: An integrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO, and LILACS, including studies published between 2022 and 2026 in Portuguese, English, and Spanish. The descriptors “Tirzepatide”, “MASLD”, “MASH”, “Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease”, “GLP-1”, “GIP”, “Liver Fat”, and “Liver Fibrosis” were combined using the Boolean operators AND and OR. Results: The studies demonstrated significant reductions in liver fat, body weight, visceral adiposity, and improved glycemic control. In the SYNERGY-NASH trial, MASH resolution without worsening of fibrosis occurred in 44%, 56%, and 62% of participants receiving tirzepatide at doses of 5, 10, and 15 mg, respectively, compared with 10% in the placebo group. Greater fibrosis improvement was also observed in the treatment groups. Conclusion: Tirzepatide shows promising effects in the management of MASLD and MASH, particularly by reducing liver fat and promoting histological resolution of MASH. However, larger and longer-term studies are needed to establish its impact on clinical liver outcomes.

Keywords: Tirzepatide; MASLD; MASH; GLP-1; GIP; Hepatic Steatosis; Liver Fibrosis.

INTRODUÇÃO

A esteatose hepática associada à disfunção metabólica (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD) representa uma importante manifestação das alterações metabólicas relacionadas à obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia. A doença compreende um espectro que varia desde a esteatose hepática até formas mais avançadas, como a esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH), fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular.

Sua fisiopatologia está relacionada principalmente à resistência à insulina e ao excesso de tecido adiposo visceral, que favorecem o aumento da disponibilidade de ácidos graxos livres e o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos. Processos inflamatórios e

alterações metabólicas também contribuem para o dano hepatocelular e a progressão da fibrose.

Nesse contexto, intervenções capazes de atuar simultaneamente sobre obesidade, resistência à insulina, hiperglicemia e acúmulo de gordura hepática apresentam potencial terapêutico relevante. As diretrizes europeias reconhecem o papel crescente das terapias baseadas em incretinas, incluindo os agonistas dos receptores GLP-1 e os agonistas duplos GLP-1/GIP, como a tirzepatida[1].

A tirzepatida é um agonista dual dos receptores GIP e GLP-1, administrado semanalmente, que atua na secreção de insulina dependente de glicose, supressão do glucagon, controle do apetite e redução do peso corporal, justificando seu potencial benefício hepatometabólico.

No subestudo SURPASS-3 MRI, a tirzepatida promoveu maior redução da gordura hepática em comparação à insulina degludeca. Essa redução esteve associada à diminuição da adiposidade e do peso corporal[2].

Entretanto, a redução da gordura hepática por métodos de imagem não demonstra necessariamente resolução da MASH ou regressão da fibrose. Nesse sentido, o estudo SYNERGY-NASH avaliou desfechos histológicos em pacientes com MASH confirmada por biópsia e fibrose F2 ou F3[3]. Após 52 semanas, a resolução da MASH sem piora da fibrose ocorreu em 44%, 56% e 62% dos participantes tratados com 5 mg, 10 mg e 15 mg de tirzepatida, respectivamente, em comparação com 10% no grupo placebo, além de maior proporção de melhora da fibrose nos grupos tratados[3].

Diante do crescente número de evidências sobre os efeitos hepatometabólicos da tirzepatida, torna-se relevante reunir e analisar criticamente seu potencial no manejo da MASLD. Assim, esta revisão tem como objetivo analisar o impacto dos agonistas duplos GLP-1/GIP, com ênfase na tirzepatida, sobre a gordura hepática, MASH, fibrose e parâmetros metabólicos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida a partir da seguinte pergunta norteadora: qual é o impacto da tirzepatida, agonista dual dos receptores GIP/GLP-1, sobre a esteatose hepática, a atividade da MASH e a fibrose hepática em indivíduos com MASLD?

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e LILACS. Foram considerados estudos publicados entre 2022 e 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Foram utilizados os descritores controlados e termos livres “Tirzepatide”, “MASLD”, “MASH”, “Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease”, “Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis”, “GLP-1”, “GIP”, “Liver Fat”, “Hepatic Steatosis” e “Liver Fibrosis”, combinados pelos operadores booleanos AND e OR.

A estratégia de busca principal foi estruturada da seguinte forma:(“Tirzepatide” OR “LY3298176”) AND (“MASLD” OR “MASH” OR “Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease” OR “Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis” OR “NAFLD” OR “NASH”).

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, subestudos de ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes clínicas que abordassem diretamente a relação entre tirzepatida ou agonistas incretínicos e MASLD/MASH, com avaliação de pelo menos um desfecho hepático ou metabólico relevante.

Foram excluídos estudos exclusivamente experimentais sem relação direta com os objetivos da revisão, estudos que não apresentassem dados relacionados à doença hepática, trabalhos duplicados, publicações sem acesso às informações essenciais e estudos cuja população não apresentasse relação com MASLD, MASH ou fatores metabólicos associados.

Após a seleção, os estudos foram analisados quanto ao desenho metodológico, população estudada, intervenção, duração do tratamento, métodos de avaliação hepática, principais desfechos e resultados relacionados à esteatose, MASH, fibrose e parâmetros metabólicos.

RESULTADOS

A literatura analisada demonstra evidências crescentes sobre os efeitos hepatometabólicos da tirzepatida. Os estudos podem ser agrupados em três categorias principais: aqueles que avaliaram a redução da gordura hepática por métodos de imagem, os que investigaram desfechos histológicos da MASH e estudos de síntese sobre a eficácia dos agonistas incretínicos.

O subestudo SURPASS-3 MRI evidenciou que, após 52 semanas, indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 tratados com tirzepatida apresentaram maior redução da gordura

hepática em comparação àqueles tratados com insulina degludeca[2]. Essa redução esteve associada à diminuição do tecido adiposo visceral, tecido adiposo subcutâneo abdominal e peso corporal, sugerindo melhora global do estado metabólico[2].

Entretanto, a redução da esteatose deve ser interpretada com cautela, pois não equivale necessariamente à reversão da fibrose ou à prevenção de desfechos clínicos. Assim, embora o SURPASS-3 MRI demonstre importante efeito hepatometabólico, não representa isoladamente evidência de eficácia antifibrótica.

Em relação aos desfechos histológicos, o estudo SYNERGY-NASH, conduzido por Loomba et al., foi um ensaio clínico de fase 2, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, envolvendo 190 participantes com MASH confirmada por biópsia e fibrose F2 ou F3. Após 52 semanas, a resolução da MASH sem piora da fibrose ocorreu em 10% dos participantes do grupo placebo, 44% dos tratados com 5 mg, 56% com 10 mg e 62% com 15 mg de tirzepatida[3].

A melhora de pelo menos um estágio da fibrose sem piora da MASH ocorreu em 30% do grupo placebo, 55% do grupo de 5 mg e 51% dos grupos de 10 e 15 mg[3]. Os eventos adversos foram predominantemente gastrointestinais, de intensidade leve ou moderada, reforçando a necessidade de estudos maiores e mais prolongados para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento[3].

As diretrizes EASL-EASD-EASO também destacam o potencial dos agonistas incretínicos na MASLD/MASH, considerando a capacidade da tirzepatida de reduzir a gordura hepática e visceral e, posteriormente, demonstrar benefício sobre desfechos histológicos[1]. Esses efeitos podem estar relacionados à redução do peso e da adiposidade visceral, à melhora da sensibilidade à insulina e do controle glicêmico, contribuindo para a redução da lipogênese e da inflamação hepática.

Apesar dos resultados favoráveis, parte das evidências é proveniente de populações com diabetes tipo 2 ou obesidade e utiliza marcadores substitutos, como MRI-PDFF e aminotransferases. Além disso, o SYNERGY-NASH teve duração de 52 semanas e foi um estudo de fase 2[3]. Portanto, ainda não é possível determinar se as melhorias histológicas resultarão na redução de desfechos clínicos, como cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular, transplante hepático ou mortalidade.

Assim, a evidência atual posiciona a tirzepatida como uma estratégia farmacológica promissora para pacientes com MASLD associada a alterações metabólicas, devido à sua capacidade de atuar simultaneamente sobre peso corporal, glicemia, adiposidade visceral e doença hepática.

CONCLUSÃO

As evidências analisadas demonstram que a tirzepatida apresenta efeitos promissores no manejo da esteatose hepática associada à disfunção metabólica, promovendo redução da gordura hepática, melhora metabólica e benefício histológico em indivíduos com MASH e fibrose moderada a avançada.

Os resultados do SURPASS-3 MRI demonstraram redução significativa da gordura hepática, enquanto o SYNERGY-NASH evidenciou maior resolução da MASH sem piora da fibrose[2,3]. Esses efeitos podem estar relacionados, em parte, à redução da obesidade, da resistência à insulina e da adiposidade visceral.

Apesar dos resultados favoráveis, ainda existem limitações relacionadas ao número de estudos histológicos, ao tempo de acompanhamento e à ausência de evidências definitivas sobre desfechos clínicos de longo prazo. Portanto, são necessários estudos maiores, de fase 3 e com seguimento prolongado para determinar o impacto da tirzepatida sobre a progressão da fibrose, cirrose, eventos hepáticos e mortalidade.

Conclui-se que a atuação dual sobre os receptores GIP e GLP-1 representa uma estratégia promissora para o tratamento integrado das alterações metabólicas e hepáticas associadas à MASLD, posicionando a tirzepatida entre as terapias farmacológicas de maior interesse para a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024;81(3):492-542.
2. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez A. 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 Endocrinol. 2022;10(6):393-406. doi:10.1016/S2213-8587(22)00070-5.
3. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. N Engl J Med. 2024;391(4):299-310. doi:10.1056/NEJMoa2401943.