



Repercussões dos incretinomiméticos na dinâmica biliar e no parênquima hepático: risco de colelitíase versus melhora da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH)

Juliane Siqueira Diniz¹; Giulianna de Luca Pereira¹; Guilherme Siqueira Jardim¹; Isabelli Nunes de Onofre¹; Thays Improta Valle¹

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.

julully@icloud.com (contato principal)

0009-0008-9422-8829

0009-0009-6752-6211

0009-0006-7729-9815

0009-0008-8580-0336

0009-0006-5635-3712

Resumo: O uso de agonistas do receptor de GLP-1 na obesidade e DM2 apresenta uma dualidade clínica: os benefícios na esteato-hepatite (MASH) contrapõem-se ao risco de litogênese biliar devido à rápida perda de peso. Com o objetivo de confrontar o risco de litogênese biliar com o benefício na otimização do parênquima hepático em pacientes com doença metabólica (MASH), esta revisão narrativa da literatura selecionou 16 artigos (2021-2026) na base PubMed. Os resultados mostram que o retardo da motilidade vesicular eleva o risco relativo de colelitíase. Paradoxalmente, essa mesma redução ponderal é o motor para a melhora histológica do fígado, resolvendo a inflamação hepática em até 62,9% dos pacientes e regredindo a fibrose. Conclui-se que os benefícios na redução da lipotoxicidade superam os eventos adversos biliares, consolidando a terapia como estratégia relevante e segura, desde que amparada por vigilância biliar estruturada para garantir a segurança do paciente.

Palavras-chave: agonistas do receptor de peptídeo 1 semelhante ao glucagon. colelitíase. hepatopatia gordurosa não alcoólica.



INTRODUÇÃO

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RAs) constituem uma classe farmacológica emergente quando se trata do manejo medicamentoso do diabetes tipo 2 (DM2) e da obesidade, devido aos seus efeitos pleiotrópicos sobre o metabolismo glicídico, o controle ponderal e a modulação do apetite (Mantovani *et al.*, 2025). Nesse cenário, a ampliação do uso clínico desses fármacos reforça a necessidade de compreender os mecanismos biológicos envolvidos, especialmente no eixo hepatobiliar, visando o aprimoramento das estratégias terapêuticas.

O uso de incretinomiméticos para manejo ponderal está associado a maior ocorrência de distúrbios hepatobiliares quando comparado ao seu emprego no tratamento do diabetes, decorrente da redução significativa da massa corporal que se traduz em mecanismos fisiológicos indiretos que promovem a supersaturação do colesterol (He *et al.*, 2022).

Em contraposição aos riscos hepatobiliares, o uso de incretinas exerce efeitos favoráveis em pacientes com doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), prevalente em cerca de 38% dos adultos em âmbito global entre os anos de 2016 e 2019, incluindo sua forma inflamatória progressiva, denominada MASH (Younossi *et al.*, 2023; Borges *et al.*, 2025). Tais agentes estão associados à redução da lipotoxicidade hepática, modulação do peso corporal e, concomitantemente, redução da deposição de gordura hepática, visto que, a adiposidade visceral impulsiona a progressão fibrótica no estágio inicial da MASH, fator essencial para o prognóstico da doença (Li *et al.*, 2024).

Embora o uso desses medicamentos apresente evidências robustas de eficácia e segurança, observa-se uma escassez de investigações que explorem, de forma integrada, as repercussões dos incretinomiméticos na incidência de colelitíase e no tratamento da esteato-hepatite. A relevância desta revisão reside em preencher essa lacuna ao analisar a ambivalência terapêutica dos agonistas do receptor de GLP-1, tendo como objetivo confrontar o risco de litogênese biliar com o benefício na otimização do parênquima hepático em pacientes com doença metabólica - MASH.



METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo. Na seleção dos artigos foram utilizados os descritores em saúde (DeCS): “agonistas do receptor de peptídeo 1 semelhante ao glucagon”, “colelitíase” e “hepatopatia gordurosa não alcoólica”. Para combinação desses descritores, foi aplicada uma estratégia de busca estruturada, utilizando os operadores booleanos *AND* e *OR*.

O levantamento bibliográfico foi conduzido por meio de busca de dados na base de dados *PubMed*. O recorte temporal priorizou publicações dos últimos cinco anos (2021-2026), selecionando artigos originais e de revisão redigidos nos idiomas inglês, português e espanhol.

RESULTADOS

A presente revisão identificou inicialmente 872 estudos na base *PubMed*. Após aplicação dos critérios de elegibilidade e leitura de títulos e resumos, 16 artigos publicados entre 2021 e 2026 compuseram a amostra final. Excluíram-se os que não apresentavam especificidade quanto ao uso de agonistas do receptor de GLP-1 e seus efeitos na MASH ou na litogênese biliar em pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) ou obesidade. Também foram excluídos estudos conduzidos exclusivamente na população pediátrica.

Os agonistas do receptor peptídico-1 semelhante ao glucagon consolidam-se como uma classe promissora para o tratamento da DM2, obesidade e comorbidades como doenças cardiovasculares e doença hepática gordurosa não alcoólica (Hamed *et al.*, 2024). Destaca-se a semaglutida, a qual é indicada para o controle de peso a longo prazo em adultos com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) associado a comorbidades (Kommu, 2024).

A análise estratificada revela que a incidência litíásica é altamente dependente do perfil clínico e da magnitude da perda ponderal: no DM2, a redução de peso varia de 2% a 6,5%, conferindo um risco relativo (RR) biliar de 1,27 influenciado pela supressão de CCK; em contrapartida, na obesidade, a perda alcança de 12% a 20%, elevando o RR para 2,29 devido à combinação da estase biliar com a rápida mobilização de colesterol durante a lipólise acentuada (He *et al.*, 2022).



Esses achados evidenciam importante ambivalência terapêutica, exigindo monitoramento contínuo entre benefícios metabólicos e riscos hepatobiliares, conforme demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1: Ambivalência terapêutica do GLP-1: risco biliar X benefício hepático

Categoria	Benefícios hepáticos (vantagens)	Riscos biliares (desvantagens)
Mecanismos e Fisiopatologia	Redução da lipotoxicidade, otimização da sinalização da insulina e diminuição do estresse oxidativo hepatocitário (Mega <i>et al.</i> , 2026).	inibição da motilidade da vesícula biliar, retardo do esvaziamento e supressão da secreção de colecistocinina (He <i>et al.</i> , 2022; Drucker, 2024).
Desfechos Estruturais	Resolução da inflamação (MASH), atenuação da fibrose e redução expressiva da gordura visceral e ectópica (Siranart <i>et al.</i> , 2026; Sanyal <i>et al.</i> , 2025).	Estase biliar e supersaturação de colesterol biliar durante a fase de perda ponderal rápida (He <i>et al.</i> , 2022).
Segurança e Clínica	Melhora da sensibilidade à insulina com benefícios cardiovasculares e renais comprovados (Drucker, 2024; Mega <i>et al.</i> , 2026).	Aumento estatisticamente significativo do risco de colelitíase, colecistite e doenças biliares agudas (He <i>et al.</i> , 2022; Chiang <i>et al.</i> , 2025).

Fonte: Autores (2026)

Avançando para o impacto na resolução da esteato-hepatite, observa-se que, paradoxalmente, o principal gatilho para a litogênese - a perda ponderal rápida - é o próprio motor para os benefícios no parênquima hepático e a melhora histológica do fígado (Drucker, 2024).

No cenário da MASH, a semaglutida 2,4 mg, avaliada no estudo ESSENCE, evidenciou perda ponderal média de 10,5%. Embora essa rápida redução corporal acarrete risco de litogênese por menor volume biliar, ela é fundamental para a melhora da lipotoxicidade, resolvendo a inflamação hepática em 62,9% dos pacientes e melhorando a fibrose em 36,8% (Sanyal *et al.*, 2025). Esses resultados confirmam a eficácia da terapia sem agravamento fibrótico, destacando-se pela otimização da insulina hepática e segurança clínica.



DISCUSSÃO

Os achados desta revisão demonstram que os agonistas do receptor de GLP-1 promovem importante dualidade clínica no eixo hepatobiliar. Embora associados ao aumento do risco de colelitíase, especialmente em cenários de perda ponderal rápida, tais fármacos apresentam benefícios robustos sobre a MASH e demais desordens metabólicas. Esses fármacos promovem simultaneamente a proliferação de células beta pancreáticas, retarda o esvaziamento gástrico e suprime a liberação de glucagon, o que culmina na redução expressiva do apetite (Kommu, 2024). Isso justifica os efeitos sistêmicos observados, como a perda ponderal acentuada e a redução da hemoglobina glicada (Liu, 2024; Lundgren *et al.*, 2021).

Apesar da eficácia metabólica, o uso de agonistas do receptor de GLP-1 acarreta reações adversas gastrointestinais e hepatobiliares, como náuseas, vômitos, diarreia e risco de pancreatite. Sob a ótica hepatobiliar, ensaios clínicos evidenciam implicações diretas na motilidade da vesícula, como retardo do esvaziamento e menor contratilidade (Zeng *et al.*, 2023). Tais mecanismos associam-se à redução da colecistocinina (CCK), hormônio crucial à digestão e absorção de gorduras, o que eleva o risco de afecções agudas como colelitíase e colecistite conforme a posologia prescrita (Gameil *et al.*, 2024).

A análise integrada desses dados reforça que o manejo de pacientes com distúrbios metabólicos crônicos sob terapia com incretinomiméticos exige uma compreensão equilibrada entre o fígado e as vias biliares. Embora os mecanismos de retardo da motilidade biliar e supressão de CCK levem a um risco clínico de colelitíase, a terapia se mantém segura (Drucker, 2024).

O risco relativo de eventos biliares é elevado durante a perda de peso, mas o aumento do risco absoluto é estatisticamente pequeno, estimado em apenas 27 casos adicionais por 10.000 pacientes ao ano (He *et al.*, 2022). Dessa forma, os benefícios relacionados à resolução inflamatória hepática, redução da gordura visceral e melhora metabólica sistêmica superam numericamente os eventos adversos locais (Sanyal *et al.*, 2025; Mega *et al.*, 2026).

Esta revisão apresenta limitações inerentes ao caráter narrativo, à inclusão de estudos heterogêneos e à predominância de dados internacionais.



CONCLUSÕES

Os achados desta revisão indicam que o uso de agonistas do receptor de GLP-1 em adultos com distúrbios metabólicos, como obesidade, DM2 e MASH, apresenta importante dualidade clínica no eixo hepatobiliar, porém com balanço global favorável aos benefícios hepático-metabólicos. Embora a rápida perda ponderal e a estase vesicular elevem a incidência de colelitíase, essa mesma redução de peso constitui, paradoxalmente, o mecanismo central para resolução da esteato-hepatite ao reduzir expressivamente a inflamação e a esteatose do parênquima.

Dessa forma, os benefícios sistêmicos e hepáticos superam os riscos biliares observados, consolidando essa classe terapêutica como estratégia relevante no manejo contemporâneo das doenças metabólicas, desde que acompanhada por vigilância clínica individualizada e monitorização adequada da segurança biliar. Estudos futuros randomizados e de longo prazo poderão definir melhor quais perfis clínicos apresentam maior risco biliar durante a terapia incretinomimética.



REFERÊNCIAS

BORGES, R. S. et al. Eficácia e segurança dos agonistas do receptor de GLP-1 na MASH com fibrose: uma revisão sistemática e meta-análise. **JHEP Reports**, Amsterdam, v. 8, n. 4, p. 101708, 2025. DOI: 10.1016/j.jhepr.2025.101708. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12969438/>. Acesso em: 21 mar. 2026.

CHIANG, C.-H. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse events: a systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology**, [S. l.], 9 jun. 2025. DOI: 10.1053/j.gastro.2025.06.003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508525008455>. Acesso em: 28 mar. 2026.

DRUCKER, D. J. Efficacy and safety of GLP-1 medicines for type 2 diabetes and obesity. **Diabetes Care**, Arlington, v. 47, n. 11, p. 1873, 6 jun. 2024. DOI: 10.2337/dci24-0003. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/47/11/1873/156807/Efficacy-and-Safety-of-GLP-1-Medicines-for-Type-2>. Acesso em: 28 mar. 2026.

GAMEIL, M. A. et al. Risco relativo de colelitíase clinicamente relevante entre agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: estudo de mundo real. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, London, v. 16, n. 1, p. 293, 2024. DOI: 10.1186/s13098-024-01335-2. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11616335/>. Acesso em: 21 mar. 2026.

HAMED, K. et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: exploring their impact on diabetes, obesity, and cardiovascular health through a comprehensive literature review. **Cureus**, [S. l.], v. 16, n. 9, 1 set. 2024. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/275769-glucagon-like-peptide-1-glp-1-receptor-agonists-exploring-their-impact-on-diabetes-obesity-and-cardiovascular-health-through-a-comprehensive-literature-review#!/>. Acesso em: 28 mar. 2026.

HE, L. et al. Associação do uso de agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 com o risco de doenças da vesícula biliar e das vias biliares. **JAMA Internal Medicine**, Chicago, v. 182, n. 4, p. 513–519, 2022. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8961394/>. Acesso em: 21 mar. 2026.

KOMMU, S.; WHITFIELD, P. Semaglutide. In: **StatPearls**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.statpearls.com/point-of-care/162828>. Acesso em: 28 mar. 2026.

LI, X. et al. Eficácia comparativa de agonistas do receptor de GLP-1 e agonistas duplos no tratamento da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica: uma revisão sistemática e meta-análise. **Fronteiras em endocrinologia**, Lausanne, v. 15, p. 12540095, 2024. DOI: 10.3389/fendo.2024.12540095. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12540095/>. Acesso em: 21 mar. 2026.



LIU, Q. K. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. **Fronteiras em endocrinologia**, Lausanne, v. 15, 24 jul. 2024. DOI: 10.3389/fendo.2024.1431292. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1431292>. Acesso em: 28 mar. 2026.

LUNDGREN, J. R. *et al.* Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 384, n. 18, p. 1719-1730, 6 maio 2021. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028198>. Acesso em: 22 mar. 2026.

MANTOVANI, A. *et al.* Agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 melhoram a MASH e a fibrose hepática: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Liver International**, Hoboken, v. 45, n. 9, p. e70256, 2025. DOI: 10.1111/liv.70256. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40736113/>. Acesso em: 21 mar. 2026.

MEGA, A. *et al.* New treatment options for MASLD patients with type 2 diabetes. **Life**, Basel, v. 16, n. 2, p. 254, 2 fev. 2026. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12942142/>. Acesso em: 28 mar. 2026.

SANYAL, A. J. *et al.* Ensaio de fase 3 com semaglutida em esteatohepatite associada a disfunção metabólica. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 392, n. 21, p. 2089-2099, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2413258. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2413258>. Acesso em: 28 mar. 2026.

SIRANART, N.; THOMPSON, C. C.; JIRAPINYO, P. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on histologic MASH: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Hepatology Communications**, Hagerstown, v. 10, n. 2, p. e0871, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41543478/>. Acesso em: 28 mar. 2026.

YOUNOSSI, Z. M. *et al.* Epidemiologia global da doença hepática gordurosa não alcoólica e da esteato-hepatite não alcoólica: uma revisão sistemática. **Hepatology**, Hoboken, v. 77, n. 5, p. 1685–1700, 2023. DOI: 10.1002/hep.32720. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10026948/>. Acesso em: 21 mar. 2026.

ZENG, Q. *et al.* Questões de segurança da tirzepatida (pancreatite e doenças da vesícula biliar ou das vias biliares) no diabetes tipo 2 e na obesidade: uma revisão sistemática e meta-análise. **Fronteiras em endocrinologia**, Lausanne, v. 14, p. 1214334, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1214334. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37908750/>. Acesso em: 21 mar. 2026.