GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 43

MASLD E MASH NA ERA DAS INCRETINAS: IMPACTO DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 NA DOENÇA HEPÁTICA METABÓLICA

MARINA HAESER KAUFMANN PEREIRA[1]
LUANA POHLMANN KEHRWALD[1]
JULIA KARAS MARTINI[1]
STÉFANI MONTEIRO SCURSONI[1]
ISADORA LINDAHL ANTUNES[1]
MANOELLA GUBERT NUNES[1]
BERNARDO DAL BEN LOUZADA[1]
LARISSA COIMBRA PEREIRA[1]
FELIPE ANDRÉ FERON[1]
MARINA MOTTA STAUDT[1]
MARIA EDUARDA MOREIRA TRENTIN[1]
ARTHUR RIBEIRO MARCHETTI[1]
ARIANE POLIDORO BELUSSO[1]
KATYALINE HENRICH[1]
JOÃO PEDRO LACERDA DE LIMA[1]

[1]Discente - Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos.

Palavras-chave: *MASLD; MASH; GLP-1.*

EDITORA PASTEUR

DOI 10.59290/0422908050

INTRODUÇÃO

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD, do inglês *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) é atualmente a doença hepática crônica mais prevalente no mundo, afetando aproximadamente 30% a 40% dos adultos em escala global (HUANG *et al.,* 2025). Estimativas do *Global Burden of Disease* indicam que o número de casos prevalentes ultrapassa 1,2 bilhão, com tendência de crescimento contínuo nas últimas três décadas e projeções de aumento adicional até 2030, acompanhando o avanço da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em nível mundial (HUANG *et al.,* 2025). Esse crescimento consolidou a MASLD como um problema de saúde pública de grande importância, com impacto direto sobre a morbimortalidade hepática e extra-hepática.

A mudança de nomenclatura de "doença hepática gordurosa não alcoólica" (NAFLD) para MASLD, proposta por consenso Delphi multissocietário, não foi apenas semântica: reposicionou a doença como uma condição definida pela presença de disfunção metabólica, e não mais pela exclusão do consumo de álcool, reforçando sua ligação estreita com obesidade, resistência insulínica, dislipidemia, hipertensão arterial e DM2 (RINELLA *et al.*, 2023). A prevalência de MASLD em pacientes com DM2 chega a atingir até 70% dos casos, e a coexistência das duas condições associa-se a pior controle glicêmico, maior risco de fibrose avançada e progressão mais rápida para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (LEITH; LIN; BRENNAN, 2024).

Do ponto de vista clínico, a relevância da MASLD vai além do fígado. Trata-se de uma doença sistêmica, na qual a doença cardiovascular representa a principal causa de óbito, superando as próprias complicações hepáticas. Assim, a MASLD deve ser compreendida como parte de um conjunto interligado de condições cardiometabólicas que inclui obesidade, resistência insulínica, DM2 e doença cardiovascular, e não como uma condição restrita ao fígado (TARGHER; BYRNE; TILG, 2024).

Diante desse cenário, o manejo da MASLD/MASH permaneceu por décadas restrito a intervenções de estilo de vida. Esse quadro começou a mudar com a aprovação de agentes farmacológicos dirigidos à MASH, entre elas os agonistas do receptor de GLP-1.

É nesse contexto que se insere a proposta deste capítulo: revisar criticamente as evidências disponíveis sobre o impacto dos agonistas do receptor de GLP-1 no tratamento da MASLD/MASH, discutindo seu potencial não apenas como agentes de controle metabólico e ponderal, mas como possíveis modificadores da história natural da doença hepática.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada entre agosto e setembro de 2026, com o objetivo de reunir e discutir evidências sobre o papel dos agonistas do receptor de GLP-1 na MASLD e na MASH. A busca bibliográfica foi realizada na base PubMed/ MEDLINE, utilizando os termos *"Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease", "Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis", "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists", "Semaglutide", "Tirzepatide", "Hepatic Steatosis"* e *"Liver Fibrosis"*, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos estudos originais, ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões e diretrizes relacionados à fisiopatologia da MASLD/MASH, aos mecanismos das incretinas e aos efeitos dessas terapias sobre esteatose, marcadores hepáticos, resolução da MASH,

fibrose e segurança. Também foram considerados estudos sobre terapias hepatodirecionadas e novas incretinas. Foram excluídas publicações duplicadas e aquelas sem relação direta com os objetivos do capítulo. Após a aplicação dos critérios de seleção, 30 estudos foram incluídos e submetidos à leitura para elaboração da revisão, cujos resultados foram apresentados de forma descritiva e organizados por eixos temáticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. MASLD e MASH: conceitos, diagnóstico e história natural

1.1 Conceitos e critérios diagnósticos

Em 2023, um consenso internacional substituiu as denominações NAFLD e NASH por MASLD (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) e MASH (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*), respectivamente. A MASLD corresponde à presença de esteatose hepática associada a pelo menos um fator de risco cardiometabólico, enquanto a MASH representa a forma inflamatória e progressiva da doença (RINELLA *et al.*, 2023).

A MASLD compreende um espectro que varia de esteatose isolada a fibrose avançada, cirrose e carcinoma hepatocelular. Histologicamente, considera-se esteatose significativa quando há acúmulo de lipídios em pelo menos 5% dos hepatócitos associada a pelo menos um de cinco fatores de risco cardiometabólicos. O diagnóstico de MASH é caracterizado pela associação entre esteatose, balonização hepatocelular e inflamação lobular (RINELLA *et al.*, 2023; EASL-EASD-EASO, 2024).

1.2 Fibrose, progressão e prognóstico

A fibrose resulta da deposição progressiva de matriz extracelular em resposta à lesão hepatocelular crônica e é classificada de F0, ausência de fibrose, a F4, correspondente à cirrose. Os estágios F2 e F3 representam fibrose significativa e avançada, respectivamente (EASL-EASD-EASO, 2024).

O estágio da fibrose constitui o principal marcador histológico de prognóstico, associando-se a maior risco de eventos hepáticos e mortalidade. A cirrose corresponde ao estágio mais avançado da fibrose e pode permanecer compensada ou evoluir para descompensação. O carcinoma hepatocelular também integra o espectro de complicações da MASLD e pode ocorrer mesmo na ausência de cirrose. Métodos não invasivos, como FIB-4 e elastografia transitória, também auxiliam na estratificação prognóstica (HAGSTRÖM *et al.*, 2024).

2. Fisiopatologia da MASLD/MASH

2.1 Da resistência à insulina à sobrecarga lipídica hepática

A fisiopatologia da MASLD está intimamente relacionada à obesidade, resistência à insulina (RI) e disfunção do tecido adiposo. A RI aumenta a lipólise e o influxo de ácidos graxos livres (AGL) para o fígado, enquanto a maior disponibilidade de glicose e a hiperinsulinemia favorecem a lipogênese de novo (DNL). Alterações na oxidação dos ácidos graxos e na exportação de triglicerídeos por VLDL também contribuem para o acúmulo lipídico hepático (BANSAL; BANSAL, 2024; MILLER *et al.*, 2025).

Essa relação é bidirecional: a RI favorece a esteatose, enquanto o acúmulo lipídico hepático pode agravá-la. Além disso, a capacidade limitada de armazenamento do tecido adiposo promove o *lipid spillover*, aumentando a deposição de lipídios no fígado. Embora o armazenamento em triglicerídeos seja inicialmente adaptativo, a sobrecarga persistente ultrapassa a capacidade hepática de processamento, favorecendo lipotoxicidade, inflamação e progres-

são da doença (BANSAL; BANSAL, 2024; MILLER *et al.*, 2025).

2.2 Da sobrecarga lipídica à lesão hepatocelular

A progressão da MASLD não depende apenas do acúmulo de triglicerídeos, mas da capacidade do hepatócito de lidar com o excesso de lipídios. A elevada exposição aos ácidos graxos livres (AGL) favorece a formação de intermediários lipídicos e a lipotoxicidade. A mitocôndria, principal responsável pela oxidação dos ácidos graxos, pode produzir mais espécies reativas de oxigênio (ROS) sob sobrecarga metabólica, especialmente no diabetes e na hiperglicemia. Quando a produção de ROS supera a capacidade antioxidante, ocorre estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, com participação adicional de vias peroxissomais e citocromos hepáticos (BANSAL; BANSAL, 2024; MILLER *et al.*, 2025).

A combinação de lipotoxicidade, estresse oxidativo e disfunção das organelas favorece a lesão e morte dos hepatócitos, mantendo a ativação de mecanismos inflamatórios e a progressão da esteatose para MASH, caracterizada por esteatose associada à inflamação e lesão hepatocelular (BANSAL; BANSAL, 2024).

2.3 Da lesão celular à inflamação: o papel do eixo intestino–fígado

A lesão hepatocelular persistente por sobrecarga lipídica e estresse oxidativo ativa células imunes e mediadores inflamatórios, favorecendo a progressão para MASH. O tecido adiposo disfuncional aumenta a oferta de AGL e libera mediadores pró-inflamatórios, enquanto células de Kupffer e endoteliais sinusoidais contribuem para a manutenção desse ambiente inflamatório (BANSAL; BANSAL, 2024).

O eixo intestino–fígado acrescenta outro componente à inflamação. Alterações da microbiota e da barreira intestinal aumentam a chegada de componentes microbianos à circulação portal, ativando receptores como os TLRs e intensificando a inflamação hepática. Em conjunto com obesidade, RI e inflamação do tecido adiposo, esse processo mantém a lesão hepatocelular e favorece a progressão para fibrose (BENEDÉ-UBIETO *et al.*, 2024).

2.4 Da inflamação à fibrogênese: caminhos para a progressão da doença

A inflamação crônica e a lesão hepatocelular persistente ativam as células estreladas hepáticas (HSCs), centrais no desenvolvimento da fibrose. Em condições fisiológicas, permanecem relativamente quiescentes e armazenam retinoides; diante da agressão persistente, são ativadas por sinais de hepatócitos lesionados e células inflamatórias. As HSCs ativadas adquirem características de miofibroblastos, aumentando a produção e deposição de matriz extracelular e alterando a arquitetura hepática (MILLER *et al*., 2025).

A persistência da inflamação e da lesão endotelial mantém a fibrogênese, resultante da interação entre alterações metabólicas, lipotoxicidade, estresse oxidativo e inflamação. A deposição progressiva de matriz extracelular pode levar à cirrose e suas complicações, evidenciando a importância de intervenções capazes de atuar na progressão da MASLD/MASH (MILLER *et al.*, 2025; BENEDÉ-UBIETO *et al.*, 2024).

3. Por que as incretinas podem atuar na MASLD/MASH?

3.1 Fisiologia do GLP-1 e GIP e seus efeitos metabólicos

As incretinas são hormônios gastrointestinais liberados após a ingestão de nutrientes, sendo os principais o peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e o polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP). Am-

bos participam do efeito incretínico, caracterizado pela maior secreção de insulina após a administração oral de glicose em comparação à intravenosa, potencializando de forma glicose-dependente a secreção de insulina pelas células β pancreáticas (DRUCKER; HOLST, 2023).

O GLP-1 atua por meio do receptor GLP-1R, acoplado à proteína G, aumentando a sinalização mediada por AMPc e a secreção de insulina. Em condições de hiperglicemia, exerce ainda efeito predominantemente glucagonostático, contribuindo para o controle glicêmico e para a redução da produção hepática de glicose. O GIP também estimula a secreção de insulina de maneira glicose-dependente, mas pode aumentar a liberação de glucagon em concentrações mais baixas de glicose, demonstrando ações complementares às do GLP-1 na regulação metabólica (DRUCKER; HOLST, 2023).

Além dos efeitos pancreáticos, a ativação do GLP-1R no sistema nervoso central aumenta a saciedade, reduz o apetite e a ingestão energética. O GLP-1 também pode retardar o esvaziamento gástrico, contribuindo para o controle glicêmico pós-prandial e para a perda ponderal (DRUCKER; HOLST, 2023).

3.2 Do controle metabólico à redução da sobrecarga hepática

Os efeitos sistêmicos das incretinas são relevantes na MASLD/MASH por reduzirem a sobrecarga lipídica hepática. A diminuição da ingestão energética e do peso corporal, associada à melhora da sensibilidade à insulina, reduz a adiposidade visceral e a disfunção do tecido adiposo (YABUT; DRUCKER, 2023).

Na resistência à insulina, a supressão da lipólise encontra-se prejudicada, aumentando a liberação de ácidos graxos livres e sua oferta ao fígado. A melhora da sensibilidade à insulina e a redução da massa adiposa diminuem esse fluxo, reduzindo a deposição ectópica de lipídios, a lipotoxicidade, o estresse celular e a inflamação hepática. Assim, os efeitos das incretinas integram ações sobre sistema nervoso central, pâncreas, tecido adiposo e fígado, culminando em menor sobrecarga metabólica hepatocelular (YABUT; DRUCKER, 2023).

O GIP também participa desse eixo por seus efeitos sobre o tecido adiposo e o armazenamento de nutrientes, embora sua contribuição específica para a MASLD/MASH ainda não esteja completamente esclarecida (DRUCKER; HOLST, 2023).

3.3 Efeitos hepáticos diretos versus indiretos

Ainda não está totalmente esclarecido se os benefícios hepáticos das terapias incretínicas resultam exclusivamente de seus efeitos metabólicos sistêmicos ou se também envolvem ações diretas sobre o fígado. Estudos experimentais sugeriram possíveis efeitos do GLP-1 sobre metabolismo lipídico, estresse celular e inflamação, mas essa hipótese permanece controversa devido à limitada demonstração de GLP-1R funcional nas principais populações celulares do fígado humano (YABUT; DRUCKER, 2023).

Da Silva Lima *et al.* observaram expressão praticamente ausente de GLP-1R e muito baixa de GIPR em tecido hepático humano. Além disso, a exposição direta a agonistas desses receptores não reduziu o acúmulo lipídico em hepatócitos nem marcadores de ativação fibrogênica em células estreladas, reforçando a ausência de evidências consistentes de uma ação direta nessas células nas condições estudadas (DA SILVA LIMA *et al.*, 2024).

Assim, os benefícios hepáticos parecem decorrer predominantemente da perda de peso, redução da adiposidade visceral, melhora da sensibilidade à insulina e menor oferta de ácidos graxos ao fígado. Em conjunto, essas alte-

rações reduzem a sobrecarga metabólica hepatocelular e podem atenuar a lipotoxicidade e os estímulos inflamatórios envolvidos na progressão da MASH (YABUT; DRUCKER, 2023).

No entanto, o predomínio de mecanismos indiretos não permite atribuir todos os benefícios hepáticos exclusivamente à perda ponderal. O sistema incretínico atua simultaneamente sobre diferentes componentes metabólicos, e a contribuição individual de cada mecanismo ainda não está completamente definida. Portanto, permanece em investigação se existem efeitos hepáticos adicionais independentes da redução do peso corporal.

Essa distinção é especialmente relevante para compreender o potencial das terapias incretínicas na MASLD/MASH: mais do que determinar apenas se há melhora hepática, é necessário compreender se ela resulta essencialmente da correção do ambiente metabólico ou se envolve mecanismos adicionais capazes de contribuir para modificar a história natural da doença.

4. Agonistas do receptor de GLP-1: farmacologia e principais fármacos

4.1 Farmacologia da classe

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RA) atuam em receptores acoplados à proteína G, presentes nas ilhotas pancreáticas e em outros tecidos, como sistema nervoso central, trato gastrointestinal, rins e sistema cardiovascular. A ativação desses receptores promove aumento glicose-dependente da secreção de insulina, supressão do glucagon, retardo do esvaziamento gástrico e redução do apetite, mecanismos responsáveis por seus efeitos metabólicos e também por parte dos eventos adversos gastrointestinais (DRUCKER, 2024).

O GLP-1 nativo possui meia-vida de aproximadamente dois minutos, devido à rápida degradação pela DPP-4. Por isso, os GLP-1RA foram desenvolvidos com modificações estruturais que aumentam sua resistência à degradação, como alterações na região N-terminal ou, no caso da liraglutida, acilação e ligação reversível à albumina. A classe inclui agentes de ação curta, inicialmente administrados uma ou duas vezes ao dia, e agentes de ação prolongada, que possibilitaram a administração semanal e maior eficácia clínica. Assim, diferenças farmacocinéticas, especialmente relacionadas à duração de ação, contribuem para o posicionamento clínico dos diferentes fármacos (MIN *et al.*, 2025).

4.2 Eficácia e indicações

Nas comparações diretas disponíveis, a eficácia para perda ponderal apresenta a seguinte hierarquia: tirzepatida, semaglutida e liraglutida. No SURMOUNT-5, a tirzepatida, coagonista dos receptores de GLP-1 e GIP, mostrou-se superior à semaglutida na redução do peso e da circunferência abdominal em 72 semanas (ARONNE *et al.*, 2025). Além do controle glicêmico e da redução ponderal, os GLP-1RA apresentam benefícios cardiorrenais consistentes em populações selecionadas (DRUCKER, 2024).

Para a gastroenterologia, destaca-se a aplicação hepatológica. No ensaio ESSENCE, que incluiu 1.197 pacientes com MASH e fibrose F2–F3, a semaglutida 2,4 mg semanal promoveu resolução da MASH associada à redução da fibrose em 32,7% dos pacientes, versus 16,1% com placebo (diferença de 16,5 pontos percentuais; IC 95%: 10,2–22,8), além de maior redução média do peso corporal (−10,5% versus −2,0%) (SANYAL *et al.*, 2025).

Para melhor visualização da farmacologia, segue Q**uadro 43.1** comparativo dos principais agonistas do receptor de GLP-1 e do coagonista GIP/GLP-1.

Quadro 43.1 Comparação dos principais agonistas do receptor de GLP-1 e do coagonista GIP/GLP-1

Fármaco	Estrutura	Via e frequência	Meia-vida aproximada	Indicações principais	Observações relevantes
Exenatida	Exendina-4	Subcutânea, 2×/dia	~2,4 h	DM2	Depuração renal rápida; perfil digestivo global favorável, exceto gastroparesia
Exenatida LAR	Microesferas de liberação prolongada	Subcutânea, semanal	Liberação sustentada	DM2	Concentrações plasmáticas sustentadas
Lixisenatida	Análogo da exendina-4	Subcutânea, 1×/dia	~3 h	DM2	Primeira geração; descontinuada em vários mercados
Liraglutida	Análogo acilado, ligação à albumina	Subcutânea, 1×/dia	~13 h	DM2; obesidade (3,0 mg)	Maior descontinuação e mais eventos digestivos que semaglutida
Dulaglutida	Proteína de fusão GLP-1–Fc	Subcutânea, semanal	~5 dias	DM2	Perfil digestivo semelhante ao da liraglutida
Semaglutida injetável	Análogo acilado resistente à DPP-4	Subcutânea, semanal	~7 dias	DM2; obesidade; MASH com fibrose F2–F3	Melhor tolerabilidade digestiva relativa na classe
Semaglutida oral	Mesma molécula associada ao SNAC	Oral, 1×/dia, em jejum	~7 dias	DM2; obesidade (25 mg)	Interação relevante com levotiroxina
Tirzepatida	Coagonista GIP/GLP-1	Subcutânea, semanal	~5 dias	DM2; obesidade	Superior à semaglutida em redução ponderal; interação com contraceptivos orais

4.3 Segurança e principais eventos adversos

O perfil de segurança dos GLP-1RA é dominado por eventos gastrointestinais, geralmente dose-dependentes e transitórios. Em metanálise de 55 ensaios randomizados, houve aumento do risco de colelitíase (RR 1,46; IC 95%: 1,09–1,97) e provável aumento de doença do refluxo gastroesofágico (RR 2,19; IC 95%: 1,48–3,25), sem efeito relevante sobre os demais desfechos digestivos e biliares (CHIANG *et al.*, 2025).

As interações medicamentosas decorrem principalmente do retardo do esvaziamento gástrico, sendo clinicamente pouco relevantes na maioria dos casos, com necessidade de monitorização para contraceptivos orais com tirzepatida e levotiroxina com semaglutida oral (MIN *et al.*, 2025).

5. Evidências Clínicas: esteatose, enzimas hepáticas e marcadores não invasivos

5.1 Esteatose hepática e métodos de avaliação

Os agonistas do receptor de GLP-1 estão associados à redução da gordura hepática em pacientes com MASLD, frequentemente em paralelo à perda de peso e à melhora metabólica (EASL-EASD-EASO, 2024). Em estudo com semaglutida avaliada por ressonância magnética, houve redução significativa da esteatose após 48 semanas, sem diferença proporcional na rigidez hepática em relação ao placebo (FLINT *et al.*, 2021).

A ressonância magnética com fração de gordura por densidade de prótons (MRI-PDFF) é um método não invasivo e quantitativo para avaliação da gordura hepática. Outros métodos, como a ultrassonografia e o *controlled attenuation parameter* (CAP), também podem ser uti-

lizados (FLINT *et al.*, 2021; EASL-EASD-EASO, 2024). Em uma coorte de pacientes com MASLD e diabetes tipo 2 tratados com semaglutida, a fração de gordura hepática caiu de 22,0% para 12,0% após seis meses, acompanhada por melhora das enzimas hepáticas (KAKEGAWA *et al.*, 2024).

5.2 Enzimas hepáticas e testes não invasivos

ALT, AST e γ-GT podem ser utilizados no acompanhamento da lesão hepatocelular, embora seus níveis não reflitam necessariamente a gravidade da doença e possam permanecer normais mesmo na presença de alterações hepáticas relevantes (EASL-EASD-EASO, 2024).

Os testes não invasivos (NITs) possuem papel importante no acompanhamento da MASLD, pois permitem avaliações repetidas sem a necessidade de biópsia. Entre os principais métodos estão os escores FIB-4 e APRI, a elastografia transitória e a elastografia por ressonância magnética. A elastografia transitória permite avaliar a rigidez hepática e pode fornecer estimativas da esteatose por meio do CAP, enquanto a elastografia por ressonância magnética apresenta maior capacidade para avaliar a rigidez hepática, embora tenha disponibilidade mais limitada (EASL-EASD-EASO, 2024).

5.3 Relação entre perda de peso e interpretação clínica

A perda de peso apresenta relação importante com a redução da gordura hepática em pacientes com MASLD. As diretrizes indicam que uma perda sustentada de pelo menos 5% do peso corporal está associada à redução da esteatose, enquanto perdas de 7–10% estão relacionadas a maior benefício sobre a inflamação hepática. Perdas superiores a 10% podem proporcionar benefícios adicionais sobre diferentes componentes da doença (EASL-EASD-EASO, 2024).

A redução da esteatose, das transaminases e de outros marcadores representa uma resposta clínica favorável, mas não deve ser interpretada como sinônimo de resolução histológica da MASH. A melhora desses parâmetros deve ser entendida como evidência de benefício sobre componentes específicos da doença, não como comprovação isolada de resolução da MASH (FLINT *et al.*, 2021; KAKEGAWA *et al.*, 2024).

6. Evidências clínicas: resolução da MASH

Inicialmente reconhecidos pelos efeitos metabólicos, especialmente no controle glicêmico e na redução ponderal, os agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1RA) passaram a ser investigados quanto aos seus efeitos histológicos na MASH, incluindo a resolução da doença sem piora da fibrose. No estudo LEAN, um ensaio multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, a liraglutida promoveu resolução da MASH em 39% dos pacientes, comparados a 9% no grupo placebo, após 48 semanas (ARMSTRONG *et al.*, 2016). Posteriormente, Newsome *et al*. demonstraram, em estudo de fase 2, resolução da MASH em 59% dos pacientes tratados com semaglutida 0,4 mg, *versus* 17% com placebo.

Esses achados foram posteriormente reforçados pelo estudo de fase 3 ESSENCE, no qual a resolução da MASH sem piora da fibrose ocorreu em 62,9% dos pacientes tratados com semaglutida, comparados a 34,3% com placebo (SANYAL *et al.*, 2025). Em conjunto, os resultados com liraglutida e semaglutida indicam potencial dos GLP-1RA para modificar a atividade histológica da MASH, evidência também sustentada por meta-análises de ensaios clínicos randomizados, que demonstram maior

probabilidade de resolução da MASH sem piora da fibrose em comparação ao placebo (SIRANART; THOMPSON; JIRAPINYO, 2026).

7. Evidências clínicas: impacto sobre a fibrose

A fibrose hepática constitui o principal determinante histológico do prognóstico na MASLD, apresentando associação mais consistente com mortalidade e eventos hepáticos, especialmente nos estágios avançados F3-F4, o que a torna importante alvo terapêutico na MASH. Sua regressão, contudo, é mais lenta que a melhora da atividade inflamatória, por depender do remodelamento da matriz extracelular (ANGULO *et al.*, 2015).

No estudo LEAN, a liraglutida apresentou menor progressão da fibrose (9% versus 36%), embora o pequeno tamanho amostral e a curta duração tenham limitado conclusões definitivas (ARMSTRONG *et al.*, 2016). Com a semaglutida, os resultados iniciais também não demonstraram diferença significativa: a melhora de pelo menos um estágio da fibrose sem piora da MASH ocorreu em 43% versus 33% com placebo (P=0,48) (NEWSOME *et al.*, 2021). Posteriormente, o estudo ESSENCE demonstrou benefício significativo, com melhora de pelo menos um estágio da fibrose sem piora da MASH em 36,8% dos pacientes tratados versus 22,4% com placebo (P<0,001) (SANYAL *et al.*, 2025).

Dessa forma, as evidências atuais sustentam um efeito antifibrótico clínico/histológico da semaglutida em pacientes selecionados, especialmente com MASH e fibrose F2-F3. Assim, pode-se afirmar que os GLP-1RA, particularmente a semaglutida, já demonstraram capacidade de modificar favoravelmente a atividade e o componente fibrótico da MASH em nível histológico.

8. Semaglutida e estudo ESSENCE

8.1 Contexto e desenho do estudo

O ESSENCE (NCT04822181) foi um ensaio clínico pivotal de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, desenvolvido para avaliar a eficácia e a segurança da semaglutida 2,4 mg semanal em pacientes com MASH e fibrose hepática não cirrótica (SANYAL *et al.*, 2025).

O estudo foi estruturado em duas partes: uma análise histológica planejada em 72 semanas e um seguimento de até 240 semanas para avaliação de desfechos clínicos hepáticos. A Parte 1 incluiu 800 participantes com MASH confirmada por biópsia e fibrose F2–F3, randomizados na proporção 2:1 para semaglutida 2,4 mg semanal ou placebo, ambos associados ao tratamento padrão e às recomendações de estilo de vida e manejo das comorbidades (SANYAL *et al*., 2025).

8.2 Desfechos histológicos primários, perda ponderal e resultados metabólicos

A resolução da MASH sem piora da fibrose foi atingida por 62,9% dos pacientes no grupo semaglutida versus 34,3% no grupo placebo. A melhora de pelo menos um estágio na fibrose hepática sem piora da MASH foi observada em 36,8% e 22,4% respectivamente. O desfecho combinado de resolução da MASH e melhora da fibrose foi alcançado por 32,7% dos pacientes tratados com semaglutida e 16,1% no placebo (SANYAL *et al*., 2025).

Na semana 72, a variação média do peso corporal foi de −10,5% no grupo semaglutida versus −2,0% no placebo. Também foram observadas redução das aminotransferases e melhora de marcadores não invasivos de fibrose, incluindo o *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) e a rigidez hepática avaliada por elastografia transitória (VCTE) (SANYAL *et al.*, 2025).

8.3 Perfil de segurança e significado clínico

O perfil de segurança foi consistente com o padrão já conhecido para a classe dos GLP-1RA, os eventos adversos mais frequentes foram de natureza gastrointestinal, com predomínio de náuseas, diarreia, constipação e vômitos. Não foram identificados novos sinais de segurança ou de toxicidade hepática (SANYAL *et al.*, 2025).

O ESSENCE forneceu evidências de fase 3 de benefícios da semaglutida tanto sobre a resolução da MASH quanto sobre a melhora da fibrose, fortalecendo seu potencial como opção terapêutica para pacientes com MASH e fibrose F2–F3. Entretanto, os resultados apresentados baseiam-se em desfechos histológicos avaliados na semana 72, e a confirmação de que essas melhorias se traduzem em menor progressão para cirrose e redução de outros eventos hepáticos clinicamente relevantes dependerá do seguimento de longo prazo planejado no estudo (SANYAL *et al.*, 2025).

9. Lugar dos GLP-1RA no tratamento atual da MASH

Os agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1RA), especialmente a semaglutida, vêm ganhando espaço no manejo da MASH, principalmente em pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A diretriz EASL-EASD-EASO de 2024 recomenda semaglutida e tirzepatida quando indicadas para obesidade ou DM2, mas ainda não como tratamentos específicos para MASH. Esse cenário mudou com os resultados do estudo ESSENCE e a atualização da AASLD, publicada em novembro de 2025, que passou a abordar a semaglutida em pacientes com MASH e fibrose F2-F3.

É importante diferenciar os efeitos metabólicos dos GLP-1RA dos efeitos hepatodirecionados do resmetirom, indicado para pacientes não cirróticos com MASH e fibrose significativa. Assim, as terapias não devem necessariamente ser consideradas concorrentes, e a escolha deve considerar o grau de fibrose, obesidade ou DM2, dislipidemia e risco cardiovascular. Enquanto os GLP-1RA atuam principalmente sobre peso e metabolismo, o resmetirom apresenta ação mais diretamente voltada à doença hepática e ao metabolismo lipídico. A combinação é teoricamente interessante, mas ainda não possui evidências suficientes para ser estabelecida.

Apesar dos avanços farmacológicos, mudanças no estilo de vida permanecem a base do manejo da MASLD e da MASH, incluindo perda de peso, alimentação adequada e atividade física, independentemente do uso de medicamentos. A EASL recomenda mais de 150 minutos semanais de atividade física moderada ou mais de 75 minutos de atividade vigorosa. Portanto, os GLP-1RA vêm passando de uma função predominantemente metabólica para uma participação mais direta no tratamento da MASH, especialmente a semaglutida em pacientes com fibrose F2-F3, mas seu uso deve ser individualizado conforme o estágio da doença hepática, as comorbidades e o risco cardiometabólico.

10. Limitações e questões ainda não respondidas

A origem dos benefícios hepáticos observados com os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) permanece uma das principais questões em aberto. Embora existam mecanismos biologicamente plausíveis independentes da perda de peso, como melhora da sensibilidade à insulina, redução da lipogênese de novo e modulação de vias inflamatórias, ainda não está definido em que medida esses efeitos contribuem para a resposta hepática. Essa distinção é relevante para determinar se os GLP-1RA atuam apenas como terapias metabólicas

com benefícios hepáticos secundários ou se apresentam propriedades capazes de modificar diretamente a fisiopatologia da doença (SANYAL *et al.*, 2025).

Outra limitação refere-se ao impacto sobre a fibrose. Embora os GLP-1RA apresentem resultados consistentes na redução da esteatose e na resolução da MASH, os efeitos sobre a fibrose são menos uniformes. No estudo de fase 2 com semaglutida, a melhora de pelo menos um estágio da fibrose ocorreu em 43% dos pacientes tratados e 33% no placebo, sem diferença estatisticamente significativa (NEWSOME *et al.*, 2021). Resultados de fase 3 demonstraram benefício histológico mais favorável, mas a regressão da fibrose permanece um processo mais lento e complexo, e sua melhora não implica necessariamente redução da progressão para cirrose ou de suas complicações (SANYAL *et al.*, 2025).

Também permanece indefinida a duração ideal do tratamento e a necessidade de manutenção em longo prazo. No estudo de extensão do STEP 1, indivíduos que interromperam a semaglutida recuperaram aproximadamente dois terços do peso previamente perdido, com reversão parcial dos benefícios cardiometabólicos (WILDING *et al.*, 2022). Ainda não está estabelecido se os benefícios hepáticos persistem após a suspensão da terapia.

As evidências também são limitadas em pacientes com doença hepática avançada. Em estudo de fase 2 conduzido em pacientes com cirrose relacionada à MASH, a semaglutida não demonstrou benefício significativo sobre a fibrose ou a resolução da MASH, apesar dos efeitos metabólicos favoráveis (LOOMBA *et al.*, 2023). Persistem, portanto, incertezas quanto à eficácia e à segurança dos GLP-1RA em pacientes com cirrose, especialmente na doença descompensada.

Questões de segurança e implementação clínica também devem ser consideradas. Eventos adversos, principalmente gastrointestinais, podem comprometer a tolerabilidade e a adesão, enquanto custo elevado, necessidade de uso prolongado e desigualdades de acesso podem limitar a efetividade dessas terapias na prática clínica.

Ainda são escassos os dados sobre a associação dos GLP-1RA com terapias hepatodirecionadas. A combinação com agentes como o resmetirom é biologicamente plausível e potencialmente complementar, mas faltam estudos robustos que definam sua segurança, eficácia, sequência terapêutica e os pacientes com maior probabilidade de benefício (HARRISON *et al.*, 2024).

Por fim, permanece limitada a evidência de que os benefícios histológicos se traduzam em redução de desfechos clínicos relevantes, como progressão para cirrose, descompensação hepática, carcinoma hepatocelular, transplante e mortalidade. A tirzepatida, demonstrou resultados histológicos promissores em pacientes com MASH e fibrose, mas ainda carecem de dados de longo prazo sobre esses desfechos (LOOMBA *et al.*, 2024).

Assim, a principal questão atual não é mais se os GLP-1RA melhoram parâmetros metabólicos e histológicos, mas se esses benefícios resultam em redução sustentada da progressão da doença e de eventos clínicos, determinando seu papel como verdadeiros modificadores da história natural da MASLD/MASH.

11. Novas incretinas, perspectivas futuras e considerações finais

O avanço das terapias incretínicas trouxe novas estratégias para o tratamento da MASLD/MASH, com moléculas que atuam sobre múltiplos receptores envolvidos no metabolismo. Entre os agonistas duplos, a tirzepa-

tida (GIP/GLP-1) apresentou, no estudo SYNERGY-NASH, resolução da MASH sem piora da fibrose em 44%, 56% e 62% dos pacientes nas doses de 5, 10 e 15 mg, respectivamente, versus 10% com placebo, além de maior frequência de melhora da fibrose (LOOMBA *et al.*, 2024). A survodutida (GLP-1/glucagon) também demonstrou resolução da MASH sem piora da fibrose em 43–62% dos grupos tratados, contra 14% com placebo (SANYAL *et al.*, 2024a). Já a retatrutida (GIP/GLP-1/glucagon) promoveu reduções superiores a 80% na gordura hepática em 24 semanas, embora ainda sem comprovação de benefício histológico sobre MASH ou fibrose (SANYAL *et al.*, 2024b).

Também ganham destaque as terapias combinadas, como efruxifermina associada a agonistas de GLP-1, que apresentou redução da gordura hepática e melhora de marcadores não invasivos. Combinações com terapias hepato-direcionadas, como o resmetirom, são promissoras, mas ainda necessitam de evidências (HARRISON *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

As terapias incretínicas vêm ampliando as possibilidades de tratamento da MASLD/MASH, com resultados promissores não apenas sobre parâmetros metabólicos, mas também sobre desfechos hepáticos. Além dos agonistas do receptor de GLP-1, novas estratégias, como agonistas duplos e triplos, têm demonstrado efeitos favoráveis sobre a resolução da MASH, melhora da fibrose e redução da gordura hepática. Terapias combinadas com agentes hepato-direcionados também surgem como uma possibilidade de abordagem integrada. Entretanto, ainda permanecem dúvidas sobre a contribuição direta das incretinas além da perda de peso e sobre seu impacto em desfechos clínicos de longo prazo. Assim, novos estudos são necessários para avaliar seus efeitos sobre progressão para cirrose, descompensação hepática, carcinoma hepatocelular, transplante e mortalidade, além de definir quais pacientes apresentam maior benefício com estratégias isoladas ou combinadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGULO, P. *et al.* Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology, v. 149, n. 2, p. 389-397.e10, 2015. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.

ARONNE, L.J. *et al.* Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. New England Journal of Medicine, v. 393, n. 1, p. 26-36, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2416394.

ARMSTRONG, M. J. *et al.* 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, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.

BANSAL, S.K., BANSAL, M.B. Pathogenesis of MASLD and MASH – role of insulin resistance and lipotoxicity. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, v. 59, (Suppl. 1), p. S10-S22, 2024. DOI: 10.1111/apt.17930.

BENEDÉ-UBIETO, R., CUBERO, F.J., NEVZOROVA, Y.A. Breaking the barriers: the role of gut homeostasis in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). Gut Microbes, v. 16, n. 1, p. 2331460, 2024. DOI: 10.1080/19490976.2024.2331460.

CHIANG, C.H., *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse events: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology, v. 169, n. 6, p. 1268-1281, 2025. DOI: 10.1053/j.gastro.2025.06.003.

DA SILVA LIMA, N. *et al.* GLP-1 and GIP agonism has no direct actions in human hepatocytes or hepatic stellate cells. Cellular and Molecular Life Sciences, v. 81, n. 1, p. 468, 2024. DOI: 10.1007/s00018-024-05507-6.

DRUCKER, D.J. Efficacy and safety of GLP-1 medicines for type 2 diabetes and obesity. Diabetes Care, v. 47, n. 11, p. 1873-1888, 2024. DOI: 10.2337/dci24-0003.

DRUCKER, D.J., HOLST, J.J. The expanding incretin universe: from basic biology to clinical translation. Diabetologia, v. 66, n. 10, p. 1765-1779, 2023. DOI: 10.1007/s00125-023-05906-7.

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). Journal of Hepatology, v. 81, n. 3, p. 492-542, 2024. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.

FLINT, A. *et al.* Randomised clinical trial: 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. DOI: 10.1111/apt.16608.

HAGSTRÖM, H. *et al.* Natural history and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, v. 9, n. 10, p. 944-956, 2024. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00193-6.

HARRISON, S.A., BEDOSSA, P., GUY, C.D. *et al.* A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. New England Journal of Medicine, v. 390, n. 6, p. 497-509, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000.

HARRISON, S.A. *et al.* Safety and efficacy of efruxifermin in combination with a GLP-1 receptor agonist in patients with NASH/MASH and type 2 diabetes in a randomized phase 2 study. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 23, n. 1, p. 103-113, 2025. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.02.022.

HUANG, M., CHEN, H., WANG, H. *et al.* 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, 2025. DOI: 10.1007/s11739-025-03895-6.

KAKEGAWA, T. *et al.* Favorable liver and skeletal muscle changes in patients with MASLD and T2DM receiving glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A prospective cohort study. Medicine (Baltimore), v. 103, n. 23, 2024. DOI: 10.1097/MD.0000000000038444.

LEITH, D., LIN, Y.Y., BRENNAN, P. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and type 2 diabetes: a deadly synergy. touchREVIEWS in Endocrinology, v. 20, n. 2, p. 5-9, 2024. DOI: 10.17925/EE.2024.20.2.2.

LOOMBA, R., ABDELMALEK, M.F., ARMSTRONG, M.J. *et al.* Semaglutide 2·4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Gastroenterology & Hepatology, v. 8, n. 6, p. 511-522, 2023. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00068-7.

LOOMBA, R., HARTMAN, M.L., LAWITZ, E.J. *et al*. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. New England Journal of Medicine, v. 391, n. 4, p. 299-310, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2401943.

MILLER, D.M., MCCAULEY, K.F., DUNHAM-SNARY, K.J. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): Mechanisms, Clinical Implications and Therapeutic Advances. Endocrinology, Diabetes & Metabolism, v. 8, n. 6, p. e70132, 2025. DOI: 10.1002/edm2.70132.

MIN, J.S. *et al.* A comprehensive review on the pharmacokinetics and drug-drug interactions of approved GLP-1 receptor agonists and a dual GLP-1/GIP receptor agonist. Drug Design, Development and Therapy, v. 19, p. 3509-3537, 2025. DOI: 10.2147/DDDT.S506957.

NEWSOME, P.N., BUCHHOLTZ, K., CUSI, K. *et al.* A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. New England Journal of Medicine, v. 384, n. 12, p. 1113-1124, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395.

RINELLA, M.E., LAZARUS, J.V., RATZIU, V. *et al.* A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Journal of Hepatology, v. 79, n. 6, p. 1542-1556, 2023. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.

SANYAL, A.J. *et al.* A phase 2 randomized trial of survodutide in MASH and fibrosis. New England Journal of Medicine, v. 391, p. 311-319, 2024a. DOI: 10.1056/NEJMoa2401755.

SANYAL, A.J. *et al.* Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. Nature Medicine, v. 30, n. 7, p. 2037-2048, 2024b. DOI: 10.1038/s41591-024-03018-2.

SANYAL, A.J., NEWSOME, P., KLIERS, I. *et al.* Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. New England Journal of Medicine, v. 392, n. 21, p. 2089-2099, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2413258.

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, v. 10, n. 2, p. e0871, 2026. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000871.

TARGHER, G., BYRNE, C.D., TILG, H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. Gut, v. 73, n. 4, p. 691-702, 2024. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330595.

WILDING, J.P.H., BATTERHAM, R.L., DAVIES, M. *et al.* Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 24, n. 8, p. 1553-1564, 2022. DOI: 10.1111/dom.14725.

YABUT, J.M., DRUCKER, D.J. Glucagon-like peptide-1 receptor-based therapeutics for metabolic liver disease. Endocrine Society, v. 44, n. 1, p. 14-32, 2023. DOI: 10.1210/endrev/bnac018.