



ISSN 2674-8169



Qualis B3
CAPES 2021-2024

Latindex



DOI

Google
Acadêmico

Eficácia da semaglutida versus resmetirom no tratamento da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica e da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica: uma revisão integrativa

Yuri Canato Miessa Chagas¹, Julia Yuri Verginassi Koga², Aline Satie Oba Kuniyoshi³, Fabiana Rodrigues Silva Gasparin⁴



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n7p943-963>

Artigo recebido em 23 de Junho e publicado em 23 de Julho de 2026

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: As doenças hepáticas esteatóticas constituem um grave problema de saúde mundial, associadas a comorbidades e desfechos graves evitáveis. **Objetivo:** Comparar indiretamente a eficácia da semaglutida e do resmetirom no tratamento da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica e da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com busca nas bases de dados PubMed, LILACS e Scopus, utilizando descritores controlados e não controlados combinados por operadores booleanos, com filtros para o período de 2020 a 2025 e publicações em língua inglesa. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com ou sem metanálise que investigam os efeitos da semaglutida e/ou resmetirom em população humana adulta com doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica e esteato-hepatite associada à disfunção metabólica. Artigos duplicados, estudos de coorte, estudos experimentais com animais, revisões narrativas, editoriais, resumos de congresso e publicações fora do idioma selecionado foram excluídos. A seleção dos artigos seguiu a metodologia PRISMA com auxílio do software Rayyan, e a qualidade metodológica foi avaliada pela Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials para os ensaios clínicos randomizados e pela A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 para as revisões sistemáticas. **Resultados:** Dos 1.974 trabalhos identificados, 18 foram incluídos: seis ensaios clínicos randomizados e doze revisões sistemáticas com ou sem metanálise. Oito estudos avaliaram exclusivamente o resmetirom, seis avaliaram a semaglutida isoladamente ou em comparação com outros análogos do GLP-1, e quatro avaliaram ambos os fármacos. **Conclusões:** A semaglutida promoveu melhora hepática por mecanismos predominantemente sistêmicos, enquanto o resmetirom atuou por efeitos diretos no fígado. A semaglutida demonstrou resultados mais expressivos na redução das enzimas hepáticas e na resolução da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH) sem piora da fibrose; o

resmetirom mostrou-se superior na melhora do perfil lipídico. Ambos os fármacos foram equivalentes na redução da gordura hepática. Historicamente, o resmetirom destacou-se na redução da fibrose, entretanto dados recentes evidenciam o papel crescente da semaglutida nesse desfecho.

Palavras-chave: Semaglutida, Resmetirom, MASLD, MASH

Efficacy of semaglutide versus resmetirom in the treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: an integrative review

ABSTRACT

Introduction: Steatotic liver diseases constitute a serious global health problem, associated with comorbidities and severe avoidable outcomes. **Objective:** To indirectly compare the efficacy of semaglutide and resmetirom in the treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). **Methods:** This is an integrative literature review with searches in PubMed, LILACS and Scopus databases, using controlled and uncontrolled descriptors combined with Boolean operators, with filters for the period from 2020 to 2025 and publications in English. Randomized clinical trials and systematic reviews with or without meta-analysis investigating the effects of semaglutide and/or resmetirom in adult human populations with MASLD and MASH were included. Duplicate articles, cohort studies, animal experimental studies, narrative reviews, editorials, conference abstracts and publications outside the selected language were excluded. Article selection followed the PRISMA methodology with the aid of Rayyan software, and methodological quality was assessed by the Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials for randomized clinical trials and by the A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 for systematic reviews. **Results:** Of the 1,974 studies identified, 18 were included: six randomized clinical trials and twelve systematic reviews with or without meta-analysis. Eight studies exclusively evaluated resmetirom, six evaluated semaglutide alone or in comparison with other GLP-1 analogues, and four evaluated both drugs. **Conclusions:** Semaglutide promoted hepatic improvement through predominantly systemic mechanisms, while resmetirom acted through direct effects on the liver. Semaglutide demonstrated more expressive results in reducing liver enzymes and resolving MASH without worsening fibrosis; resmetirom proved superior in improving the lipid profile. Both drugs were equivalent in reducing hepatic fat. Historically, resmetirom has stood out in fibrosis reduction; however, recent data highlight the growing role of semaglutide in this outcome.

Keywords: Semaglutide, Resmetirom, MASLD, MASH



Eficácia da semaglutida versus resmetirom no tratamento da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica e da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica: uma revisão integrativa
Chagas et. al.

Instituição afiliada – Unicesumar Maringá

Autor correspondente: Yuri Canato Miessa Chagas yurichagas99@gmail.com

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



INTRODUÇÃO

Em 2023, a mudança de nomenclatura da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) para doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) refletiu o papel central dos fatores metabólicos na patogênese da doença. Da mesma forma, o subtipo mais grave, anteriormente denominado esteato-hepatite não alcoólica (NASH), passou a ser chamado de esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH), caracterizando-se por inflamação e lesão hepatocelular, podendo evoluir para fibrose avançada, cirrose e carcinoma hepatocelular (Rinella et al., 2023). Nesse sentido, na presente revisão, os termos MASLD e MASH serão adotados ao longo de todo o estudo, inclusive em referências que utilizaram a nomenclatura NAFLD e NASH, respectivamente. Epidemiologicamente, a MASLD afeta aproximadamente 38% da população adulta mundial, com projeção de 55,4% até 2040, associada ao crescimento global da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 (Younossi et al., 2025).

Atualmente, apenas dois fármacos possuem aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da MASH: o resmetirom, aprovado em março de 2024, agonista seletivo dos receptores THR- β hepáticos; e a semaglutida, aprovada em agosto de 2025, análogo do GLP-1 promovendo redução do peso corporal, melhora glicêmica e diminuição da inflamação hepática (Chen et al., 2025; Bansal et al., 2025).

Entretanto, não existem ensaios clínicos que comparem diretamente os dois fármacos, tornando necessária a síntese e a comparação indireta das evidências disponíveis. Dessa forma, esta revisão integrativa tem como objetivo comparar indiretamente os efeitos da semaglutida e do resmetirom sobre os desfechos hepáticos em adultos com MASLD/MASH sem cirrose.

METODOLOGIA

A presente pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura científica, desenvolvida com o objetivo de sintetizar e comparar indiretamente as evidências disponíveis acerca dos efeitos hepáticos da semaglutida e do resmetirom em adultos com doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), incluindo pacientes com esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH), sem cirrose

hepática estabelecida (fibrose estágio F4). A escolha desse método justifica-se pela possibilidade de integrar evidências provenientes de diferentes delineamentos metodológicos, permitindo análise ampla, crítica e atualizada sobre os efeitos clínicos e farmacológicos dos fármacos investigados.

A elaboração da questão norteadora foi baseada na estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Outcome), definida da seguinte forma: população composta por indivíduos adultos com MASLD ou MASH; intervenção correspondente ao uso de semaglutida ou resmetirom; comparação indireta entre os dois fármacos; e desfechos relacionados às enzimas hepáticas (AST, ALT e GGT), perfil lipídico sérico (LDL e triglicerídeos), redução da gordura hepática avaliada por ressonância magnética com fração de gordura por densidade de prótons (MRI-PDFF), melhora de pelo menos um estágio de fibrose hepática e resolução da MASH sem piora da fibrose. Dessa forma, formulou-se a seguinte pergunta norteadora: “Em adultos com MASLD/MASH não alcoólica e sem cirrose, o uso de semaglutida, em comparação ao resmetirom, promove diferenças nos desfechos hepáticos relacionados às enzimas hepáticas, perfil lipídico, gordura hepática, fibrose e resolução da MASH sem piora da fibrose?”

A busca bibliográfica foi realizada em janeiro de 2026 nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e LILACS. Foram incluídos estudos publicados entre 2020 e 2025, no idioma inglês. A estratégia de busca utilizou descritores controlados e não controlados, combinados por operadores booleanos (AND e OR), incluindo os termos: “semaglutide”, “resmetirom”, “non-alcoholic fatty liver disease”, “NAFLD”, “non-alcoholic steatohepatitis”, “NASH”, “metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease”, “MASLD” e “metabolic dysfunction-associated steatohepatitis”, “MASH”. As estratégias de busca foram adaptadas conforme as especificidades de cada base de dados.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com e sem meta-análise que avaliaram os efeitos clínicos e farmacológicos da semaglutida e/ou do resmetirom em pacientes adultos com MASLD/MASH sem cirrose. Os estudos deveriam abordar pelo menos um dos desfechos de interesse previamente definidos. Foram excluídos estudos envolvendo pacientes com cirrose hepática estabelecida ou esteatose hepática alcoólica, estudos experimentais em animais, revisões narrativas, editoriais, cartas ao editor, resumos de congresso, publicações duplicadas e artigos indisponíveis

na íntegra.

O processo de seleção dos estudos seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), utilizando o software Rayyan para organização e triagem das referências. Inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, seguida da leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis. A seleção e extração dos dados foram conduzidas de forma independente por dois revisores, sendo as divergências resolvidas por consenso.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2) para os ensaios clínicos randomizados e a ferramenta A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2) para revisões sistemáticas e meta-análises. Os dados extraídos foram organizados em tabelas contendo autor/ano, delineamento do estudo, intervenção utilizada, população analisada, principais desfechos e qualidade metodológica.

Por se tratar de uma revisão integrativa baseada em dados secundários disponíveis na literatura científica, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme as normativas vigentes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 18 estudos incluídos foram publicados entre 2021 e 2025, sendo 6 ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fases 1, 2 e 3, incluindo duas extensões abertas (OLE), 10 revisões sistemáticas com meta-análise e 2 revisões sistemáticas sem meta-análise. Os estudos envolveram aproximadamente 65.000 pacientes adultos com MASLD ou MASH, sem cirrose, com sobreposição esperada entre as revisões sistemáticas e os ensaios clínicos incluídos. Em relação às intervenções, 8 estudos avaliaram exclusivamente o resmetirom, 6 avaliaram a semaglutida, isoladamente ou em comparação com outros análogos de GLP-1, e 4 avaliaram ambos os fármacos. Os principais desfechos avaliados foram a resolução da MASH sem piora da fibrose, a melhora de pelo menos 1 estágio de fibrose, a redução de enzimas hepáticas, a melhora do perfil lipídico e a redução da gordura hepática. Os estudos incluídos estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Descrição dos estudos incluídos na revisão

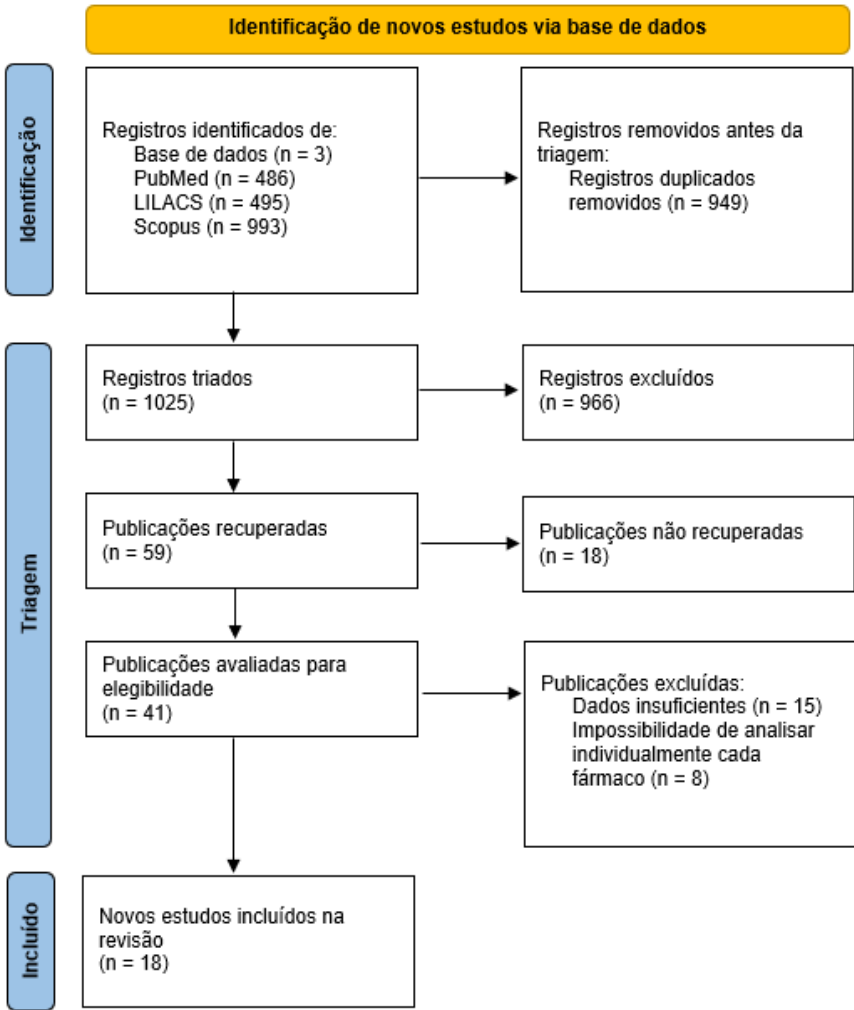
Estudo/ano	Delineamento do estudo	Intervenção	População	Principais achados	Qualidade
Harrison et al. (2024)	ECR, fase 3, 52 semanas.	Resmetirom oral diário 80 mg, 100 mg e placebo.	966 adultos com biópsia de fígado confirmada de MASH e estágios de fibrose F1, F2 ou F3.	Resmetirom se provou efetivo na resolução da MASH sem piora da fibrose. Melhora de pelo menos 1 estágio de fibrose.	RoB-2: baixo risco.
Newsome et al. (2021)	ECR, fase 2, 72 semanas.	Semaglutida subcutânea diária 0,1 mg; 0,2 mg; 0,4 mg ou placebo.	320 pacientes adultos com biópsia confirmada de MASH e com fibrose de fígado estágio F1 até F3.	Semaglutida apresentou uma significativa resolução da MASH, mas não demonstrou significância na melhora de estágios de fibrose.	RoB-2: algumas preocupações.
Harrison et al. (2021)	ECR fase 2 e OLE, ambos com duração 36 semanas.	Resmetirom diário oral de 60 mg, 80 mg, 100 mg e placebo.	Na fase 2 foram analisados 125 pacientes adultos com MASH F1-F3. No OLE foram analisados 31 pacientes que completaram a fase 2, incluindo placebos.	Demonstra que o resmetirom é seguro e eficaz para o tratamento de MASH.	RoB-2: algumas preocupações.
Sanyal et al. (2025)	ECR, fase 3, 72 semanas.	Semaglutida subcutânea semanal de 2,4 mg e placebo.	800 pacientes adultos com biópsia comprovada de MASH F2 ou F3.	Semaglutida melhorou resultados histológicos de pacientes com MASH com fibrose moderada ou avançada.	RoB-2: baixo risco.
Flint et al. (2021)	ECR, fase 1, 72 semanas.	Semaglutida subcutânea diária iniciada 0,05 mg e aumentada a cada 4 semanas para 0,1 mg; 0,2 mg; 0,3 mg e 0,4 mg, respectivamente. A dose diária 0,4 mg mantida da semana 16 até o fim do estudo. Também foi realizado grupo placebo.	67 pacientes adultos obesos e/ou diabéticos com MASLD.	A semaglutida foi eficaz na redução da esteatose hepática, melhorando padrões metabólicos, embora não tenha produzido alteração significativa na rigidez hepática.	RoB-2: algumas preocupações.
Harrison et al. (2023)	ECR, fase 3, 52 semanas.	Resmetirom oral diário de 100 mg, 80 mg ou placebo e 100 mg OLE.	1143 pacientes adultos obesos, T2DM, dislipidemias, hipertensos e hipotireoidismo controlado com	O resmetirom foi bem tolerado e seguro, apresentando efeitos benéficos na redução da gordura hepática e melhora do perfil lipídico.	RoB-2: algumas preocupações.

			MASH e sem cirrose.		
Udaikumar et al. (2025)	Revisão sistemática envolvendo 14 estudos: ensaios clínicos randomizados controlados (ECR) de fase 2 e 3, ensaios cruzados e análises post-hoc, com durações de tratamento variando de 36 a 72 semanas.	Resmetirom diário de 80 mg e 100 mg, semaglutida semanal de 0,1 mg até 2,4 mg e placebo.	4500 pacientes adultos diabéticos e obesos com diferentes estágios de fibrose (F0-F4).	Resmetirom e semaglutida se mostraram promissor para o tratamento de MASH e esteatose hepática.	AMSTAR-2: criticamente baixa.
Zhu et al. (2023)	Revisão sistemática e meta análise envolvendo 3 ECR com duração de 48 até 72 semanas.	Semaglutida diária de 0,1 mg; 0,2 mg e 0,4 mg, semanal de 2,4 mg e placebo.	458 pacientes adultos pacientes com MASLD e MASH apresentando ou não diabetes.	Semaglutida é efetiva para o tratamento de MASLD sendo segura e bem tolerada.	AMSTAR-2: alta.
Hashim et al. (2024)	Revisão sistemática e meta análise envolvendo 3 ECR fases 2 e 3.	Resmetirom 80 mg e placebo.	1415 pacientes adultos com MASH sem cirrose.	Resmetirom é uma opção terapêutica para o tratamento de MASH com benefícios na redução de gordura hepática e melhora de parâmetros histológicos.	AMSTAR-2: baixa.
Mazhar et al. (2024)	Revisão sistemática e meta análise envolvendo 4 ECR.	Resmetirom e placebo.	1444 pacientes adultos com MASH, sem cirrose.	Resmetirom é eficaz para o tratamento de MASH, demonstrando notável melhora no MRI-PDFF, resolução da MASH sem piora da fibrose e diminuição de marcadores hepáticos.	AMSTAR-2: moderada.
Mantovani et al. (2025)	Revisão sistemática e meta análise envolvendo 13 ECR fase 2 ou 3, duração de 26 até 72 semanas.	Exenatida, liraglutida, duraglutida, semaglutida ou placebo.	1811 pacientes adultos com sobre peso ou obesos com MASLD ou MASH, sem cirrose, possuindo ou não diabetes mellitus tipo 2.	Suporta a efetividade de análogos de GLP-1, principalmente a semaglutida 2,4 mg semanal, na redução da gordura hepática, resolução da MASH e melhora da fibrose.	AMSTAR-2: alta.
Raja et al. (2024)	Revisão sistemática e meta análise envolvendo 3	Resmetirom oral diário de 100 mg, 80 mg ou placebo.	2231 pacientes adultos obesos com MASH e fibrose sem cirrose.	Resmetirom foi eficaz na redução da gordura hepática, resolução da MASH sem piora da	AMSTAR-2: moderada.

	ECR com duração de 24 até 52 semanas.			fibrose, melhora da fibrose e desfechos secundários, tendo sua segurança demonstrada.	
Souza et al. (2025)	Revisão sistemática e meta análise envolvendo 29 ECR, fases 2-4, com duração de 24 até 72 semanas.	Diversas intervenções farmacológicas para a resolução da MASH e melhora da fibrose.	9324 pacientes adultos com sobre peso, obesos ou diabéticos com biópsia comprovada de MASH sem cirrose.	Evidências da eficácia de terapias para resolução da MASH e regressão da fibrose.	AMSTAR-2: moderada.
Bittla et al. (2024)	Revisão sistemática envolvendo 6 estudos (ECR e revisões sistemáticas).	Resmetirom oral diário e placebo.	2272 pacientes adultos com MASLD ou MASH sem cirrose.	Resmetirom possui um forte potencial para o tratamento de MASH, diminuindo fatores de risco cardiovascular e melhorando os desfechos dos pacientes.	AMSTAR-2: criticamente baixa;
Talha et al. (2025)	Revisão sistemática e meta análise envolvendo 3 ECR.	Resmetirom oral diário 80 mg, 100 mg e placebo.	2231 pacientes adultos com biópsia de MASH confirmada.	Resmetirom se provou eficaz na melhora da fibrose, gordura hepática, perfil lipídico e enzimas hepáticas, demonstrando efeitos colaterais leves.	AMSTAR-2: alta.
Wang et al. (2025)	Revisão sistemática e meta análise envolvendo 25 ECR.	Exenatida, liraglutida, lixisenatida, albiglutida, dulaglutida, semaglutida, tirzepatida, efinopegdutada, survodutida, retatrutida, placebo e intervenções ativas.	2600 pacientes adultos com MASLD ou MASH com biópsia confirmada ou exames de imagem.	Análogos de GLP-1 diminuem a deposição de gordura no fígado e melhoram histologicamente a esteatose, inflamação lobular e dano em hepatócitos sem piorar a fibrose na MASLD e MASH.	AMSTAR-2: alta.
Suvarna et al. (2024)	Revisão sistemática e meta análise envolvendo 3 ECR.	Resmetirom oral diário de 80 mg, 100 mg e placebo.	2265 pacientes adultos com biópsia confirmada de MASH sem cirrose.	Resmetirom demonstrou melhora em parâmetros hepáticos, sendo um avanço para o manejo da MASH.	AMSTAR-2: baixa.
Kan et al. (2025)	Revisão sistemática e meta análise envolvendo 22 ECR, duração de	Semaglutida subcutânea semanal, sendo a maior dose semanal 2,8 mg.	32013 pacientes adultos com MASH e obesos e T2DM que relataram marcadores de	Semaglutida demonstrou melhora significativa na resolução histológica da MASH, melhora de	AMSTAR-2: alta.

	12 até 104 semanas.		lesão hepática.	marcadores de dano hepático e parâmetros metabólicos, principalmente em maiores doses.	
--	---------------------	--	-----------------	--	--

Figura 1. Fluxograma PRISMA (2020) adaptado.



Fonte: PAGE et al. (2021), adaptado pelos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Enzimas hepáticas:

A redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas, principalmente AST e ALT, representa um indicativo direto de melhora da função hepática e redução da inflamação (Raja et al., 2024). Entretanto, é importante destacar que os níveis enzimáticos hepáticos são considerados desfechos secundários e não substituem a biópsia hepática, considerada padrão ouro para definição da resolução da MASLD ou MASH (Kan et al., 2025).

Ao analisar os efeitos da semaglutida sobre o perfil enzimático hepático, a meta-análise realizada por Zhu et al. (2023) demonstrou reduções médias significativas ($p < 0,001$), em comparação ao placebo, nos níveis de ALT (-14,06 U/L) e AST (-11,44 U/L), evidenciando sua efetividade na redução da inflamação hepática. Dados mais recentes provenientes do ensaio clínico randomizado fase 3 ESSENCE, com duração de 72 semanas (Sanyal et al., 2025), revelaram que pacientes com MASH tratados com semaglutida 2,4 mg semanal apresentaram redução de -31,1 U/L de ALT, -22,2 U/L de AST e -29,8 U/L de GGT, enquanto o grupo placebo apresentou reduções de -12,7 U/L, -8,1 U/L e -9 U/L, respectivamente ($p < 0,001$). Segundo Udaikumar et al. (2025), essa redução enzimática resulta da combinação entre o controle glicêmico e as propriedades anti-inflamatórias da semaglutida, incluindo redução do estresse oxidativo e inibição de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 e IL-6, além de sua efetividade na redução da gordura hepática (Flint et al., 2021).

Em relação ao resmetirom, a meta-análise de Suvarna et al. (2024) também destacou sua efetividade na redução das enzimas hepáticas em pacientes com MASH. Em comparação ao placebo, a dose de 80 mg promoveu reduções médias de -16,73 U/L para ALT, -11,29 U/L para AST e -25,4 U/L para GGT, enquanto a dose de 100 mg apresentou resultados semelhantes, com reduções de -18,29 U/L, -11,29 U/L e -22,37 U/L, respectivamente. Ao analisar os dados mais recentes do ensaio clínico randomizado fase 3 MAESTRO, Harrison et al. (2024) demonstrou que, após 48 semanas de tratamento, o grupo que recebeu resmetirom 100 mg apresentou os melhores resultados, com reduções de -18,69 U/L para ALT, -12,02 U/L para AST e -26,98 U/L para GGT, enquanto o grupo placebo não apresentou alterações significativas. O resmetirom reduz as enzimas hepáticas por meio da modulação da lipofagia, mitofagia e mitogênese nos hepatócitos, além de restaurar o metabolismo lipídico comprometido via receptores THR- β , promovendo melhora da beta-oxidação e da biogênese mitocondrial e contribuindo para a redução do microambiente inflamatório hepático na MASH (Raja et al., 2024).

Com base nas evidências disponíveis, tanto a semaglutida quanto o resmetirom demonstraram reduções significativas das enzimas hepáticas em pacientes com MASH, um desfecho relevante em todo o espectro da MASLD. Na comparação indireta, a semaglutida apresentou reduções numéricas maiores, atuando predominantemente de forma sistêmica, enquanto o resmetirom exerce ação mais direcionada ao metabolismo hepático. Dessa forma, a escolha entre os fármacos deve considerar o perfil clínico individual do paciente e as comorbidades associadas.

Perfil lipídico:

A dislipidemia é uma das principais comorbidades associadas à MASLD/MASH, contribuindo diretamente para o elevado risco metabólico dessa população (Bittla et al.,

2024). Nesse contexto, a capacidade da semaglutida e do resmetirom de modular o perfil lipídico representa um desfecho clinicamente relevante para o tratamento da doença hepática.

No estudo ESSENCE, a semaglutida demonstrou eficácia na melhora do perfil lipídico dos pacientes na dose de 2,4 mg ao longo de 72 semanas (Sanyal et al., 2025). Conforme analisado por Kan et al. (2025), o medicamento promoveu redução significativa dos triglicerídeos (-0,53 mmol/L), do colesterol LDL (-0,03 mmol/L) e do colesterol VLDL (-0,55 mmol/L), além de aumento efetivo do colesterol HDL em 0,67 mmol/L. Entretanto, essa melhora no perfil lipídico ocorre de forma indireta, uma vez que a semaglutida, como agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), atua favorecendo o controle glicêmico e da obesidade por meio da redução da resistência insulínica e do estímulo à beta-oxidação mitocondrial (Flint et al., 2021). Dessa forma, o fármaco contribui para o manejo das disfunções metabólicas que não apenas desencadeiam a lipotoxicidade associada à MASH, mas também participam do desenvolvimento do perfil dislipidêmico frequentemente observado nesses pacientes (Sanyal et al., 2025).

O resmetirom, por sua vez, atua também no controle do perfil dislipidêmico, porém de maneira direta, diferentemente da semaglutida, por ser um agonista seletivo dos receptores THR- β hepáticos. Conforme evidenciado no estudo MAESTRO, na MASH ocorre comprometimento da função desses receptores, levando à diminuição da beta-oxidação mitocondrial e consequente desenvolvimento de esteatose associada à lipotoxicidade (Harrison et al., 2024). Com o tratamento utilizando resmetirom, observa-se restauração parcial dessa função hepática, promovendo melhora significativa da inflamação subjacente e importante redução de lipídios e lipoproteínas aterogênicas, considerados fatores relevantes de risco metabólico na MASH (Harrison et al., 2024). Segundo Suvarna et al. (2024), o fármaco apresentou melhora significativa e dose-dependente do perfil lipídico, promovendo redução superior a 12 mg/dL nos triglicerídeos com a dose de 80 mg e superior a 15 mg/dL com a dose de 100 mg. Em relação ao colesterol LDL, observou-se redução superior a 20 mg/dL com a dose de 80 mg e superior a 23 mg/dL com a dose de 100 mg.

Dessa forma, ambos os fármacos demonstraram eficácia no controle do perfil lipídico em pacientes com MASLD/MASH. Na comparação indireta, a semaglutida mostrou-se mais indicada para pacientes que apresentam, além da dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 e/ou obesidade, devido aos seus amplos efeitos metabólicos sistêmicos. Já o resmetirom destaca-se pela ação direta no metabolismo lipídico hepático via receptores THR- β , sendo particularmente relevante para pacientes com dislipidemia predominante.

Redução da gordura hepática:

A MASLD é definida pela presença de mais de 5% de gordura hepática, frequentemente associada a comorbidades metabólicas como diabetes mellitus tipo 2, obesidade e dislipidemia, sendo expressão de um tecido adiposo hepático disfuncional (Hashim et al., 2024). A MASH representa o estágio mais avançado desse espectro, caracterizado por inflamação e dano hepatocelular, podendo evoluir com progressão da fibrose e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (Harrison et al., 2023).

Com base no estudo ESSENCE, o uso de 2,4 mg de semaglutida semanal resultou em perda de gordura corporal e hepática expressiva, crucial para a resolução da MASH (Sanyal et al., 2025). Conforme Mantovani et al. (2025), por intermédio de MRI-PDFF, o tratamento com análogos de GLP-1 por até 26 semanas revelou uma redução média agrupada de -4,50% no conteúdo total de tecido adiposo hepático, que corresponde à redução percentual média relativa de -35%, com destaque para a semaglutida, responsável por uma redução maior ou igual a 30% de gordura hepática ao longo de 72 semanas. Esse resultado é alcançado por mais de 70% dos pacientes no decorrer do tratamento (Flint et al., 2021). Em 72 semanas, os pacientes tiveram redução média de 10,5% do peso corporal, contribuindo diretamente para a diminuição da gordura hepática e da inflamação subsequente (Sanyal et al., 2025).

No estudo MAESTRO, o resmetirom mostrou-se significativamente eficaz na redução da gordura hepática em pacientes com MASH (Harrison et al., 2024). De acordo com Bittla et al. (2024), por meio do MRI-PDFF, o uso do fármaco resultou na redução mínima de 20% do tecido adiposo hepático. Em sintonia, Talha et al. (2025) revelou que a dose do medicamento mostrou-se determinante para os resultados, em que 80 mg levaram a uma redução de 26,7% enquanto 100 mg levaram a 37,9%. O tratamento também promoveu diminuição do volume hepático desde a semana 16, com sustentação do efeito até a semana 52, por meio do recondicionamento da beta-oxidação dos ácidos graxos e da função mitocondrial, reduzindo diretamente a esteatose e a lipotoxicidade (Harrison et al., 2024).

Nesse sentido, tanto a semaglutida quanto o resmetirom demonstraram eficácia na redução da gordura hepática em pacientes com MASLD/MASH, com resultados semelhantes entre os dois fármacos. Na comparação indireta, a semaglutida se mostrou mais indicada para pacientes que apresentam, além da MASH, diabetes mellitus tipo 2 e/ou obesidade, dados seus amplos efeitos metabólicos sistêmicos. O resmetirom, por

sua ação direta no metabolismo hepático, representa uma opção relevante para pacientes com dislipidemia e esteatose predominantes, podendo ser associado a mudanças no estilo de vida para potencializar a redução da gordura hepática.

Melhora de estágios de fibrose:

Uma parcela significativa dos pacientes com MASLD evolui para MASH com diferentes graus de fibrose, aumentando o risco de cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (HCC) (Suvarna et al., 2024). Nos estágios mais avançados de fibrose (F2 e F3), especialmente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), o risco de desfechos graves torna-se ainda maior (Harrison et al., 2023).

Nos primeiros estudos com semaglutida para fibrose hepática, o ECR fase 2 de Newsome et al. (2021) demonstrou que a dose diária de 0,4 mg não promoveu redução significativa da fibrose ($p=0,48$), embora 43% dos pacientes tratados tenham apresentado melhora de pelo menos um estágio de fibrose, em comparação a 33% no placebo. Posteriormente, no estudo fase 3 MAESTRO, o resmetirom 100 mg diário demonstrou melhora significativa da fibrose ($p<0,001$), com redução de pelo menos um estágio em 25,9% dos pacientes, contra 14,2% no placebo (Harrison et al., 2024). Entretanto, dados mais recentes do ECR fase 3 ESSENCE demonstraram que a semaglutida 2,4 mg semanal também promoveu melhora significativa da fibrose ($p<0,001$), com redução de pelo menos um estágio em 32,7% dos pacientes, comparado a 22,4% no placebo (Sanyal et al., 2025).

A semaglutida, como análogo de GLP-1, melhora a fibrose principalmente por mecanismos indiretos, incluindo redução do peso corporal, melhora da glicemia e do perfil lipídico, diminuição da esteatose e efeitos anti-inflamatórios sistêmicos (Kan et al., 2025). Dessa forma, atua simultaneamente sobre a doença hepática e as comorbidades metabólicas associadas, como obesidade e T2DM (Sanyal et al., 2025). Em contraste, o resmetirom exerce ação mais direta sobre a fibrose por meio da melhora do metabolismo lipídico e da redução da lipotoxicidade hepática (Talha et al., 2025). Na MASH, os receptores THR- β encontram-se comprometidos, favorecendo disfunção mitocondrial, redução da beta-oxidação e progressão da fibrose (Mazhar et al., 2024).

Estudos indicam que doses mais elevadas de resmetirom, especialmente 100 mg, estão associadas a maior redução da fibrose (Bittla et al., 2024).

Além da biópsia hepática, biomarcadores séricos de colágeno tipo 3 (PRO-C3 e C3M) e elastografia transitória por FibroScan (VCTE) também foram utilizados para avaliação da fibrose (Flint et al., 2021; Bittla et al., 2024). Segundo Udaikumar et al. (2025), tanto a semaglutida quanto o resmetirom reduziram os níveis de PRO-C3 e a rigidez hepática avaliada por VCTE, embora os resultados da semaglutida não tenham atingido significância estatística. Contudo, essa revisão não incluiu os resultados mais recentes do estudo ESSENCE, que demonstrou eficácia significativa da semaglutida 2,4 mg sobre a fibrose (Sanyal et al., 2025).

Embora não seja o foco principal desta revisão, é importante destacar que nem a semaglutida nem o resmetirom demonstraram eficácia no tratamento de pacientes com cirrose já estabelecida (Kan et al., 2025; Talha et al., 2025).

Resolução da MASH sem piora da fibrose:

A resolução da MASH sem piora da fibrose representa um dos principais desfechos histológicos utilizados para demonstrar a eficácia terapêutica de fármacos no tratamento da MASLD/MASH (Kan et al., 2025). Esse desfecho corresponde ao desaparecimento da esteato-hepatite, caracterizado pela eliminação ou redução significativa da inflamação e da lesão hepatocelular, com manutenção ou melhora da fibrose hepática (Souza et al., 2025).

Diferentemente da melhora da fibrose, cuja eficácia da semaglutida foi demonstrada mais recentemente, principalmente no estudo ESSENCE (Sanyal et al., 2025), a resolução da MASH sem piora da fibrose já vinha sendo observada desde os primeiros estudos com o fármaco, conforme apontado pela meta-análise de Wang et al. (2025). Segundo Kan et al. (2025), a semaglutida apresentou risco relativo (RR) de 1,98 para resolução da MASH sem piora da fibrose em comparação ao placebo. Em um dos primeiros ECRs sobre o tema, Newsome et al. (2021) demonstraram que, após 72 semanas, 59% dos pacientes tratados com semaglutida diária 0,4 mg, atingiram resolução da MASH sem piora da fibrose, comparado a 17% no grupo placebo ($p < 0,001$).

Mais recentemente, o ECR fase 3 ESSENCE demonstrou manutenção desse benefício, com resolução da MASH sem piora da fibrose em 62,9% dos pacientes tratados com semaglutida 2,4 mg semanal, comparado a 34,3% no placebo ($p<0,001$) (Sanyal et al., 2025). Essa melhora ocorre predominantemente por mecanismos indiretos, incluindo perda de peso, melhora glicêmica, redução da lipotoxicidade e da inflamação hepática, além de efeitos anti-inflamatórios locais relacionados à modulação de citocinas e melhora da beta-oxidação, apesar da baixa expressão de receptores de GLP-1 no fígado (Zhu et al., 2023).

De maneira semelhante, o resmetirom também demonstrou eficácia na resolução da MASH sem piora da fibrose (Bittla et al., 2024). A meta-análise de Mazhar et al. (2024) revelou odds ratio (OR) de 2,41 ($p=0,04$) para esse desfecho em comparação ao placebo. No ECR fase 2 de Harrison et al. (2021), com duração de 36 semanas, aproximadamente 53% dos pacientes utilizando resmetirom nas doses de 60 mg e 80 mg apresentaram resolução da MASH sem piora da fibrose, com melhores resultados observados em doses mais elevadas. Posteriormente, no ECR fase 3 MAESTRO, Harrison et al. (2024) demonstraram melhora significativa ($p<0,001$) desse desfecho em 25,9% dos pacientes tratados com 80 mg, 29,9% com 100 mg e 9,7% no grupo placebo. O resmetirom promove esses efeitos por meio da ativação dos receptores THR- β hepáticos, modulando processos relacionados ao metabolismo lipídico, inflamação e fibrogênese (Raja et al., 2024).

Dessa forma, ambos os fármacos demonstraram eficácia na resolução da MASH sem piora da fibrose. Na comparação indireta, a semaglutida apresentou taxas numericamente superiores, especialmente nos estudos mais recentes de fase 3, mostrando-se particularmente relevante em pacientes com comorbidades metabólicas associadas. O resmetirom, por outro lado, destaca-se pela ação direta sobre o metabolismo hepático.

Limitações:

Este trabalho possui diversas limitações. A principal delas é a ausência de ensaios clínicos que comparem diretamente a semaglutida e o resmetirom, tornando todas as comparações realizadas de natureza indireta. Além disso, a inclusão de distintos

modelos de estudos, com diferentes populações, doses administradas, desfechos analisados e metodologias estatísticas, impossibilitou uma análise direta de todos os dados disponíveis. Adicionalmente, a escassez de estudos sobre a eficácia da semaglutida especificamente na melhora da fibrose hepática impossibilitou uma comparação mais robusta entre os dois fármacos nesse desfecho. Por fim, a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, realizada por meio das ferramentas RoB 2 e AMSTAR-2, evidenciou heterogeneidade no rigor metodológico entre os estudos, sendo incluídos alguns estudos com baixas classificações, o que pode ter influenciado a magnitude e a confiabilidade de alguns dos resultados apresentados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a semaglutida promove melhora da MASLD/MASH por efeitos predominantemente sistêmicos, enquanto o resmetirom atua por ação direta no fígado. Na comparação indireta das variáveis analisadas, a semaglutida demonstrou resultados mais evidentes na redução das enzimas hepáticas e na resolução da MASH sem piora da fibrose. O resmetirom, por sua vez, revelou dados mais expressivos na melhora do perfil lipídico, enquanto ambos os fármacos atingiram resultados semelhantes na redução da gordura hepática. Em relação à melhora de pelo menos 1 estágio de fibrose, historicamente o resmetirom se mostrou mais eficaz, entretanto, dados mais recentes do ECR fase 3 ESSENCE demonstraram eficácia significativa da semaglutida nesse desfecho, tornando a comparação entre os dois fármacos menos clara nesse ponto. Nesse contexto, futuros estudos que avaliem diretamente a semaglutida e o resmetirom seriam de grande relevância. Além disso, a investigação de terapias combinadas entre os dois fármacos poderia ampliar os desfechos atingidos no tratamento de pacientes com MASLD/MASH, unindo os benefícios sistêmicos da semaglutida à ação hepática direta do resmetirom.

REFERÊNCIAS

BANSAL, Meena B. et al. Semaglutide therapy for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: November 2025 updates to AASLD practice guidance. **Hepatology**, Philadelphia, nov. 2025. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001608.

BITTLA, Parikshit et al. Resmetirom: a systematic review of the revolutionizing approach to non-alcoholic steatohepatitis treatment focusing on efficacy, safety, cost-effectiveness, and impact on quality of life. **Cureus**, Palo Alto, v. 16, n. 9, e69919, set. 2024. DOI: 10.7759/cureus.69919.

CHEN, Vincent L. et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. **Hepatology**, Philadelphia, v. 81, p. 312-320, jan. 2025. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001112.

FLINT, Anne 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**, Oxford, v. 54, n. 9, p. 1150-1161, nov. 2021. DOI: 10.1111/apt.16608.

HARRISON, Stephen A. et al. Effects of resmetirom on noninvasive endpoints in a 36-week phase 2 active treatment extension study in patients with NASH. **Hepatology Communications**, Hoboken, v. 5, n. 4, p. 573-588, abr. 2021. DOI: 10.1002/hep4.1657.

HARRISON, Stephen A. et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **Nature Medicine**, Nova York, v. 29, n. 11, p. 2919-2928, nov. 2023. DOI: 10.1038/s41591-023-02603-1.

HARRISON, Stephen A. et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 390, n. 6, p. 497-509, fev. 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000.

HASHIM, Hashim Talib et al. Unveiling resmetirom: a systematic review and meta-analysis on its impact on liver function and safety in non-alcoholic steatohepatitis treatment. **JGH Open**, Melbourne, v. 8, n. 9, e70025, set. 2024. DOI: 10.1002/jgh3.70025.

KAN, Ranran et al. The impact of semaglutide on liver outcomes in patients with or at risk of MASH: a dose and duration response meta-analysis of randomized trials.

Diabetology & Metabolic Syndrome, London, v. 17, n. 439, nov. 2025. DOI:

10.1186/s13098-025-01995-z.

MANTOVANI, Alessandro et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve MASH and liver fibrosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Liver**

International, Hoboken, v. 45, n. 9, e70256, set. 2025. DOI: 10.1111/liv.70256.

MAZHAR, Saad et al. Efficacy and safety of resmetirom among patients with non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Medicine & Surgery**, London, v. 86, n. 9, p. 5447-5454, set. 2024. DOI:

10.1097/MS9.0000000000002314.

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

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, Londres, v. 372, n. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

RAJA, Adarsh et al. Safety and efficacy of resmetirom in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Medicine & Surgery**, London, v. 86, n. 7, p. 4130-4138, jul. 2024. DOI:

10.1097/MS9.0000000000002195.

RINELLA, Mary E. et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. **Hepatology**, Hoboken, v. 78, n. 6, p. 1966-1986, dez. 2023. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520.

SANYAL, Arun J. et al. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction–associated steatohepatitis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 392, n. 21, p. 2089-2099, jun. 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2413258.

SOUZA, Matheus et al. Comparison of pharmacological therapies in metabolic dysfunction–associated steatohepatitis for fibrosis regression and MASH resolution: systematic review and network meta-analysis. **Hepatology**, Philadelphia, v. 82, p. 1523-1533, 2025. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001254.

SUVARNA, Renuka; SHETTY, Sahana; PAPPACHAN, Joseph M. Efficacy and safety of resmetirom, a selective thyroid hormone receptor- β agonist, in the treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): a systematic review



and meta-analysis. **Scientific Reports**, London, v. 14, e19790, ago. 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-70242-8.

TALHA, Muhammad et al. Efficacy and safety of resmetirom for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a GRADE assessed systematic review and meta-analysis. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, Philadelphia, v. 37, n. 3, p. 247-256, mar. 2025. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002892.

UDAIKUMAR, Jahnavi et al. The comparative safety and efficacy of resmetirom and semaglutide in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): a systematic review. **Pharmacoepidemiology**, Basel, v. 4, n. 3, e14, jun. 2025. DOI: 10.3390/pharma4030014.

WANG, Yahao et al. Efficacy of GLP-1-based therapies on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Washington, v. 110, n. 10, p. 2964-2979, out. 2025. DOI: 10.1210/clinem/dgaf336.

YOUNOSSI, Zobair M.; KALLIGEROS, Markos; HENRY, Linda. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. **Clinical and Molecular Hepatology**, Seoul, v. 31, supl., p. S32-S50, fev. 2025. DOI: 10.3350/cmh.2024.0431.

ZHU, Kai et al. Efficacy and safety of semaglutide in non-alcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 29, n. 37, p. 5327-5338, out. 2023. DOI: 10.3748/wjg.v29.i37.5327.