Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

OPEN ACCESS

doi.org/10.51891/rease.v12i11.33025

TIRZEPATIDA NA DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA: EFEITOS SOBRE A ESTEATOSE, A ATIVIDADE DA ESTEATO-HEPATITE E A FIBROSE HEPÁTICA

TIRZEPATIDE IN METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE: EFFECTS ON STEATOSIS, STEATOHEPATITIS ACTIVITY, AND LIVER FIBROSIS

TIRZEPATIDA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA: EFECTOS SOBRE LA ESTEATOSIS, LA ACTIVIDAD DE LA ESTEATOHEPATITIS Y LA FIBROSIS HEPÁTICA

Arthur Rodrigo de Alencar Sousa[1]
Herbert Pina Silva Freire[2]
Amanda Santos Alves Freire[3]

RESUMO: A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) pode progredir para esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH) e fibrose. Objetivou-se analisar as evidências sobre os efeitos da tirzepatida na esteatose, na atividade da MASH e na fibrose hepática. Realizou-se uma revisão integrativa, descritiva e qualitativa, baseada exclusivamente na PubMed, abrangendo publicações de 2021 a outubro de 2026. Foram identificados 203 registros; 167 foram excluídos na triagem inicial e 36 encaminhados à avaliação aprofundada. Entre as evidências consultadas, o ensaio SURPASS-3 MRI demonstrou maior redução da gordura hepática com tirzepatida em comparação à insulina degludeca, enquanto o SYNERGY-NASH identificou maiores taxas de resolução histológica da MASH sem agravamento da fibrose em comparação ao placebo. Estudos observacionais relataram melhorias em parâmetros metabólicos e indicadores hepáticos; investigações pré-clínicas sugeriram mecanismos relacionados ao metabolismo lipídico e à inflamação. Contudo, a heterogeneidade metodológica e a escassez de dados prolongados limitam as conclusões sobre regressão sustentada da fibrose e prevenção de complicações. Conclui-se que a tirzepatida apresenta potencial terapêutico para MASLD/MASH, embora sejam necessários estudos clínicos adicionais.

Palavras-chave: Agonismo incretínico dual. Doença hepática gordurosa não alcoólica. Fibrogênese hepática.

ABSTRACT: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) may progress to metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and liver fibrosis. This study aimed to analyze evidence on the effects of tirzepatide on steatosis, MASH activity, and liver fibrosis. A descriptive, qualitative integrative literature review was conducted exclusively in PubMed, covering publications from 2021 to October 2026. A total of 203 records were identified; 167 were excluded during initial screening, and 36 proceeded to further eligibility assessment. Among the evidence examined, the SURPASS-3 MRI trial showed a greater reduction in liver fat with tirzepatide than with insulin degludec, whereas SYNERGY-NASH reported higher rates of histological MASH resolution without worsening of fibrosis compared with placebo. Observational studies reported improvements in metabolic parameters and liver-related indicators; preclinical investigations suggested mechanisms involving lipid metabolism and inflammation. However, methodological heterogeneity and limited

[1] Graduando em Medicina. Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.
[2] Doutor. Coorientador. Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.
[3] Mestra. Orientadora. Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

long-term data constrain conclusions about sustained fibrosis regression and the prevention of liver-related complications. Tirzepatide therefore shows therapeutic potential for MASLD/MASH, although further clinical studies are needed.

Keywords: Dual incretin receptor agonism. Nonalcoholic fatty liver disease. Hepatic fibrogenesis.

RESUMEN: La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) puede progresar a esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) y fibrosis hepática. El objetivo fue analizar las evidencias sobre los efectos de la tirzepatida en la esteatosis, la actividad de la MASH y la fibrosis hepática. Se realizó una revisión integrativa, descriptiva y cualitativa, basada exclusivamente en PubMed, que abarcó publicaciones entre 2021 y octubre de 2026. Se identificaron 203 registros; 167 se excluyeron durante la selección inicial y 36 pasaron a una evaluación más detallada de elegibilidad. Entre las evidencias consultadas, el ensayo SURPASS-3 MRI mostró una mayor reducción de la grasa hepática con tirzepatida que con insulina degludec, mientras que SYNERGY-NASH informó mayores tasas de resolución histológica de la MASH sin empeoramiento de la fibrosis frente a placebo. Los estudios observacionales describieron mejoras en parámetros metabólicos e indicadores hepáticos, y las investigaciones preclínicas sugirieron mecanismos relacionados con el metabolismo lipídico y la inflamación. Sin embargo, la heterogeneidad metodológica y la escasez de datos a largo plazo limitan las conclusiones sobre regresión sostenida de la fibrosis y prevención de complicaciones. Se concluye que la tirzepatida presenta potencial terapéutico para MASLD/MASH, aunque se necesitan estudios clínicos adicionales.

Palabras clave: Agonismo dual de incretinas. Enfermedad del hígado graso no alcohólico. Fibrogénesis hepática.

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* – MASLD) constitui um importante problema de saúde pública, especialmente em decorrência de sua associação com a obesidade, o diabetes mellitus tipo 2 e outras alterações cardiometabólicas. Em 2023, um consenso internacional estabeleceu uma nova nomenclatura para a doença hepática gordurosa não alcoólica, enfatizando a participação dos fatores de risco metabólicos em sua fisiopatologia. A MASLD compreende um espectro de manifestações clínicas e histopatológicas que variam desde a esteatose hepática isolada até a esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* – MASH), caracterizada por inflamação e lesão hepatocelular, com potencial progressão para fibrose avançada, cirrose e carcinoma hepatocelular. Além das complicações hepáticas, a doença está associada ao aumento do risco cardiovascular e da morbimortalidade, evidenciando a necessidade de estratégias terapêuticas capazes de atuar tanto sobre as alterações metabólicas quanto sobre a progressão da lesão hepática (Rinella *et al.*, 2023; EASL; EASD; EASO, 2024).

A fisiopatologia da MASLD é multifatorial e envolve a interação entre resistência à insulina, disfunção do tecido adiposo, alterações no metabolismo lipídico e mecanismos de lesão

celular. A resistência à insulina favorece o aumento da lipólise no tecido adiposo, elevando a disponibilidade de ácidos graxos livres para o fígado, enquanto o desequilíbrio entre síntese, oxidação e exportação de lipídios contribui para o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos. A persistência dessa sobrecarga metabólica pode desencadear lipotoxicidade, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e ativação de vias inflamatórias, favorecendo a progressão da esteatose para MASH. Nos estágios mais avançados, a lesão hepatocelular persistente estimula a ativação das células estreladas hepáticas e a deposição excessiva de componentes da matriz extracelular, contribuindo para o desenvolvimento da fibrose. Embora esses processos estejam inter-relacionados, a esteatose, a atividade inflamatória e a fibrose constituem dimensões distintas da doença, cuja avaliação individualizada é fundamental para compreender sua evolução e a resposta às intervenções terapêuticas (Bansal e Bansal, 2024; Li *et al.*, 2024).

O manejo da MASLD/MASH fundamenta-se na modificação do estilo de vida, na redução sustentada do peso corporal e no controle das comorbidades metabólicas. Intervenções nutricionais, prática regular de atividade física e estratégias voltadas à melhora da sensibilidade à insulina podem reduzir o acúmulo de gordura hepática e favorecer a recuperação de parâmetros metabólicos associados à progressão da doença. Entretanto, a manutenção da perda ponderal e do controle metabólico representa um desafio para muitos pacientes, particularmente na presença de obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Nesse contexto, o desenvolvimento de terapias farmacológicas capazes de atuar simultaneamente sobre o metabolismo glicêmico, a regulação do apetite e o balanço energético ampliou as possibilidades de tratamento. As diretrizes europeias recomendam uma abordagem individualizada, contemplando o controle dos fatores de risco cardiometabólicos e a utilização de medicamentos baseados em incretinas quando clinicamente indicados para o tratamento da obesidade ou do diabetes mellitus tipo 2 (EASL; EASD; EASO, 2024).

Entre essas alternativas farmacológicas, destaca-se a tirzepatida, um agonista dual dos receptores do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide* – GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (*glucagon-like peptide-1* – GLP-1). Desenvolvida inicialmente para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e posteriormente incorporada ao manejo farmacológico da obesidade, a tirzepatida apresenta efeitos expressivos sobre o controle glicêmico, a redução do peso corporal e a melhora de parâmetros metabólicos. Seu mecanismo de ação envolve o estímulo da secreção de insulina de maneira dependente da glicose, a modulação da secreção de glucagon e a atuação sobre mecanismos relacionados à

saciedade e ao controle da ingestão alimentar. Esses efeitos favorecem a redução da adiposidade e a melhora da homeostase energética, despertando interesse quanto à possibilidade de benefícios adicionais em condições associadas à disfunção metabólica, incluindo a MASLD/MASH (Gastaldelli *et al.*, 2022; Zafer *et al.*, 2025).

O potencial terapêutico da tirzepatida na MASLD/MASH está relacionado, principalmente, à capacidade de modificar fatores metabólicos envolvidos no desenvolvimento e na progressão da lesão hepática. A redução da adiposidade corporal, especialmente visceral, pode diminuir o fluxo de ácidos graxos livres para o fígado, enquanto a melhora da sensibilidade à insulina contribui para a regulação do metabolismo lipídico e para a redução da esteatose. Paralelamente, a diminuição da sobrecarga lipídica pode atenuar processos associados à lipotoxicidade, ao estresse oxidativo e à ativação de vias inflamatórias, potencialmente interferindo nos mecanismos que favorecem a progressão para esteato-hepatite e fibrose. Entretanto, a contribuição de possíveis efeitos hepáticos diretos da tirzepatida, independentemente da perda ponderal e da melhora metabólica sistêmica, permanece insuficientemente esclarecida em seres humanos (Gastaldelli *et al.*, 2022; Zafer *et al.*, 2025).

Nesse cenário, evidências clínicas recentes ampliaram o interesse pela investigação dos efeitos hepáticos da tirzepatida. O ensaio clínico SYNERGY-NASH, conduzido por Loomba *et al.* (2024), demonstrou que o tratamento com tirzepatida durante 52 semanas promoveu taxas superiores de resolução histológica da MASH sem agravamento da fibrose, em comparação ao placebo, em participantes com fibrose hepática moderada ou avançada. O estudo também identificou resultados favoráveis na melhora de pelo menos um estágio de fibrose sem piora da MASH, embora a confirmação da magnitude e da durabilidade desses efeitos dependa de investigações adicionais. Esses achados reforçam a importância de diferenciar a redução da gordura hepática, a resolução da atividade esteato-hepatítica e a regressão da fibrose, uma vez que representam desfechos distintos e não necessariamente concomitantes.

Apesar dos resultados promissores, a interpretação das evidências disponíveis exige cautela diante da heterogeneidade dos delineamentos metodológicos, das populações investigadas e dos instrumentos utilizados para avaliação dos desfechos hepáticos. Estudos pré-clínicos contribuem para a compreensão dos possíveis mecanismos moleculares envolvidos, enquanto investigações observacionais e ensaios clínicos fornecem informações sobre os efeitos metabólicos, bioquímicos e histológicos em seres humanos. Entretanto, alterações em enzimas hepáticas, índices não invasivos de esteatose ou marcadores indiretos de fibrose não devem ser

interpretadas, isoladamente, como comprovação de resolução histológica da MASH ou regressão da fibrose estabelecida. Dessa forma, torna-se relevante integrar criticamente os resultados disponíveis, considerando as diferenças entre os níveis de evidência e as limitações associadas a cada abordagem investigativa (EASL; EASD; EASO, 2024; Loomba *et al.*, 2024; Zafer *et al.*, 2025).

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, as evidências científicas acerca dos efeitos da tirzepatida sobre a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, com ênfase na redução da esteatose, na resolução da esteato-hepatite e na melhora da fibrose hepática, buscando identificar os benefícios terapêuticos demonstrados, os possíveis mecanismos envolvidos e as principais limitações do conhecimento científico disponível.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de analisar as evidências científicas acerca dos efeitos da tirzepatida sobre a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) e a esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH), com ênfase nas alterações da esteatose hepática, da atividade esteato-hepatítica e da fibrose. A escolha desse delineamento fundamentou-se na possibilidade de integrar evidências provenientes de diferentes abordagens metodológicas, permitindo uma compreensão abrangente dos efeitos clínicos e dos possíveis mecanismos biológicos associados à intervenção farmacológica.

O desenvolvimento da revisão foi orientado pela proposta metodológica de Whittemore e Knafl (2005), que compreende cinco etapas: identificação do problema de pesquisa, busca na literatura, avaliação das evidências, análise dos dados e apresentação dos resultados. Essa abordagem possibilita a integração de investigações clínicas e experimentais, desde que sejam consideradas as diferenças metodológicas e as limitações relacionadas à interpretação dos achados.

A questão norteadora foi estabelecida da seguinte forma: “Quais são as evidências científicas acerca dos efeitos da tirzepatida sobre a esteatose, a atividade da esteato-hepatite e a fibrose hepática em indivíduos com doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica?”. Para sua estruturação, utilizou-se a estratégia PICO, considerando população, intervenção, comparação e desfechos, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Estratégia PICO aplicada à revisão integrativa

Elemento	Definição no estudo
P – População	Indivíduos com MASLD/MASH ou alterações hepáticas esteatóticas associadas à disfunção metabólica
I – Intervenção	Tratamento com tirzepatida (LY3298176)
C – Comparação	Placebo, ausência de tratamento ou outras intervenções farmacológicas e terapêuticas, quando aplicável
O – Desfechos	Redução da esteatose hepática, resolução da MASH, alterações inflamatórias e melhora da fibrose hepática

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A pesquisa bibliográfica foi delimitada à base PubMed, mantida pela *National Library of Medicine* dos Estados Unidos, considerando o recorte temporal de janeiro de 2021 a 27 de outubro de 2026. A estratégia de recuperação concentrou-se na identificação de publicações relacionadas à tirzepatida e aos desfechos hepáticos de interesse, contemplando as nomenclaturas MASLD, MASH, NAFLD e NASH, além de termos relacionados à esteatose, à inflamação e à fibrose hepática. A exportação bibliográfica disponibilizada para análise reuniu 203 registros, identificados por seus respectivos números PMID. A expressão exata e a data de execução da busca original não foram preservadas nos metadados exportados, constituindo uma limitação para sua reprodução integral.

Foram definidos como critérios de inclusão estudos originais publicados entre 2021 e 27 de outubro de 2026, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que investigassem os efeitos da tirzepatida sobre parâmetros hepáticos relacionados à MASLD/MASH. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos, estudos observacionais retrospectivos e investigações experimentais conduzidas em modelos animais ou celulares. A inclusão de estudos pré-clínicos teve como finalidade complementar a compreensão dos possíveis mecanismos metabólicos, inflamatórios e moleculares associados aos efeitos hepáticos da tirzepatida, sendo seus resultados interpretados separadamente das evidências obtidas em seres humanos.

Foram excluídas publicações duplicadas, revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes clínicas, editoriais, cartas, protocolos sem resultados, relatos de caso e trabalhos que não apresentassem dados originais pertinentes à pergunta norteadora. Também

foram considerados inelegíveis estudos que investigassem exclusivamente outras intervenções farmacológicas ou que não permitissem identificar resultados hepáticos relacionados à tirzepatida. Publicações secundárias derivadas de ensaios clínicos previamente identificados foram classificadas como análises complementares, evitando-se sua contabilização como estudos independentes. Diretrizes e revisões puderam ser utilizadas na fundamentação teórica e na discussão, sem integrar a amostra de pesquisas primárias.

O processo de seleção foi organizado em etapas de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade. Inicialmente, os 203 registros exportados da PubMed foram organizados em planilha eletrônica do Microsoft Excel, contendo informações bibliográficas, ano de publicação, título, delineamento metodológico, DOI, PMID e justificativas das decisões de triagem. A conferência dos identificadores não identificou repetições de PMID no arquivo analisado. A avaliação preliminar dos títulos, resumos e metadados resultou na exclusão de 167 registros, permanecendo 36 publicações para avaliação aprofundada.

As 36 publicações foram classificadas preliminarmente em 17 estudos clínicos, 12 estudos pré-clínicos, cinco análises complementares e duas publicações cuja elegibilidade dependia de esclarecimentos adicionais. As análises secundárias dos ensaios SURPASS-3 MRI e SYNERGY-NASH foram identificadas separadamente, visando evitar a duplicação de populações e a superestimação dos resultados.

Para a sistematização das evidências, foi estruturado um instrumento de extração de dados contemplando autoria, ano de publicação, delineamento, características da população ou modelo experimental, tamanho amostral, intervenção, comparador, duração do acompanhamento, métodos utilizados para avaliação hepática e principais resultados. Também foram considerados aspectos relacionados às limitações metodológicas, aos potenciais fatores de confusão e à possibilidade de sobreposição entre populações investigadas em diferentes publicações.

A apreciação crítica das evidências foi orientada pelas características metodológicas de cada investigação, considerando a presença de randomização, grupos comparadores, adequação dos métodos de mensuração, duração do acompanhamento e natureza dos desfechos avaliados. Nos estudos observacionais, foram consideradas as limitações relacionadas à ausência de randomização e ao confundimento residual. Nos estudos pré-clínicos, a interpretação concentrou-se na adequação dos modelos experimentais e na possibilidade de extrapolação dos

resultados para seres humanos. Não foi atribuída equivalência entre evidências experimentais, associações observacionais e resultados de ensaios clínicos randomizados.

A síntese das evidências foi estruturada de forma descritiva e qualitativa, considerando três eixos temáticos: I) efeitos sobre a esteatose hepática e o metabolismo lipídico; II) efeitos sobre a atividade da esteato-hepatite e os mecanismos inflamatórios; e III) efeitos sobre a fibrose hepática e os indicadores de progressão da doença. Os resultados clínicos e pré-clínicos foram organizados separadamente, permitindo identificar convergências, divergências e lacunas no conhecimento disponível.

Na interpretação dos achados, foi estabelecida distinção entre desfechos histológicos e indicadores indiretos de comprometimento hepático. Medidas obtidas por ressonância magnética, índices de esteatose, biomarcadores séricos e métodos não invasivos de avaliação da fibrose foram analisados conforme suas respectivas aplicações e limitações. A redução de indicadores como FLI, CAP, FIB-4 ou APRI não foi considerada, isoladamente, comprovação de resolução histológica da MASH ou regressão da fibrose hepática.

Não foi realizada metanálise, considerando o delineamento integrativo e a heterogeneidade metodológica das investigações. A análise buscou identificar os benefícios terapêuticos sustentados pelas evidências disponíveis, os possíveis mecanismos envolvidos e as limitações relacionadas à eficácia da tirzepatida sobre a evolução da MASLD/MASH. A utilização exclusiva da PubMed foi reconhecida como uma limitação quanto à abrangência da recuperação bibliográfica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Caracterização das publicações identificadas

A busca bibliográfica realizada na PubMed resultou na exportação de 203 registros relacionados à tirzepatida e aos desfechos hepáticos de interesse. Após a triagem inicial por títulos, resumos e informações bibliográficas, 167 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios preliminares de elegibilidade, permanecendo 36 publicações para avaliação aprofundada. Entre essas publicações, foram identificados 17 estudos clínicos candidatos, 12 investigações pré-clínicas, cinco análises complementares de estudos previamente publicados e duas publicações de elegibilidade condicional.

As investigações clínicas compreenderam ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos, coortes retrospectivas e análises observacionais de grandes bases de dados

assistenciais. Os estudos pré-clínicos utilizaram modelos animais e celulares para investigar os efeitos da tirzepatida sobre o metabolismo lipídico, a inflamação, o estresse oxidativo e os mecanismos relacionados à progressão da doença hepática. Essa diversidade metodológica permitiu examinar diferentes dimensões da MASLD/MASH, embora tenha limitado a comparabilidade direta entre os resultados.

Foram identificadas publicações derivadas dos ensaios SURPASS-3 MRI e SYNERGY-NASH, incluindo análises exploratórias e avaliações de subgrupos. Essas publicações foram consideradas fontes complementares de informação, evitando-se a interpretação de seus resultados como provenientes de populações independentes. Também foram observadas possíveis sobreposições entre coortes retrospectivas que utilizaram registros da rede TriNetX, aspecto considerado na interpretação das evidências.

A análise foi organizada em três eixos: efeitos sobre a esteatose hepática e o metabolismo lipídico; efeitos sobre a atividade da esteato-hepatite e os mecanismos inflamatórios; e efeitos sobre a fibrose hepática e os indicadores de progressão da doença. As evidências clínicas e pré-clínicas foram apresentadas separadamente, respeitando as diferenças entre os desfechos avaliados e os níveis de evidência proporcionados pelos diferentes delineamentos.

Quadro 2 – Síntese das principais evidências clínicas identificadas na PubMed

Autores	Delineamento e população	Principais resultados
Gastaldelli et al. (2022)	Ensaio randomizado, SURPASS-3 MRI; 296 participantes	Maior redução de gordura hepática por ressonância magnética em comparação à insulina degludeca
Loomba et al. (2024)	Ensaio randomizado, SYNERGY-NASH; 190 participantes	Resolução histológica da MASH e melhora de pelo menos um estágio de fibrose
Schiavo et al. (2025)	Intervenção clínica; 60 participantes	Melhora do CAP e da rigidez hepática com tirzepatida associada a intervenções dietéticas
Arai et al. (2025)	Estudo prospectivo piloto; 16 participantes	Redução do CAP, das enzimas hepáticas e de indicadores não invasivos de fibrose
Okuma (2025)	Coorte retrospectiva; 54 participantes	Redução do peso, da HbA1c, do FLI e do FIB-4
Galasso et al. (2026)	Estudo observacional multicêntrico	Melhora de indicadores de esteatose, inflamação e metabolismo

Autores	Delineamento e população	Principais resultados
Wu et al. (2026)	Coorte retrospectiva pareada; 23.106 por grupo	Menor risco associado de eventos hepáticos adversos versus inibidores de SGLT2
Khalil et al. (2026)	Coorte retrospectiva pareada; 43.743 por grupo	Menor risco associado de eventos hepáticos adversos versus inibidores de SGLT2
Banerjee et al. (2026)	Emulação retrospectiva de ensaio clínico	Ausência de diferença significativa em eventos hepáticos versus semaglutida

Fonte: Elaborado pelos autores a partir das publicações identificadas na PubMed (2026).

Nota: O quadro apresenta estudos clínicos selecionados para discussão, não a totalidade das 36 publicações em avaliação de elegibilidade.

3.2 Efeitos da tirzepatida sobre a esteatose hepática

A redução da gordura hepática constituiu um dos achados mais consistentes entre os estudos clínicos analisados. No subestudo SURPASS-3 MRI, Gastaldelli *et al.* (2022) investigaram os efeitos da tirzepatida em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, utilizando a ressonância magnética para quantificar o conteúdo de gordura hepática. Após 52 semanas, observou-se redução absoluta de 8,09 pontos percentuais nos grupos combinados de tirzepatida nas doses de 10 e 15 mg, em comparação com 3,38 pontos percentuais no grupo tratado com insulina degludeca. A diferença estimada entre as intervenções foi de -4,71 pontos percentuais (IC95%: -6,72 a -2,70; p<0,0001), evidenciando maior redução da gordura hepática no grupo submetido à intervenção incretínica.

Esses resultados apresentam relevância clínica porque o acúmulo de lipídios nos hepatócitos constitui uma manifestação central da MASLD e está diretamente relacionado às alterações do metabolismo energético e à resistência à insulina. A melhora da homeostase glicêmica e a redução da adiposidade corporal podem diminuir a disponibilidade de ácidos graxos livres para o fígado, contribuindo para a atenuação da sobrecarga lipídica. Entretanto, a associação entre perda ponderal e redução da esteatose não permite determinar, isoladamente, a existência de um efeito farmacológico hepático direto e independente das alterações metabólicas sistêmicas.

Resultados semelhantes foram descritos em investigações observacionais. Okuma (2025), ao avaliar 54 pacientes japoneses com diabetes mellitus tipo 2 e MASLD, observou reduções significativas do peso corporal, da hemoglobina glicada e do índice de esteatose

hepática após seis meses de substituição de agonistas do receptor GLP-1 por tirzepatida. Galasso *et al.* (2026) também identificaram melhora de parâmetros antropométricos, glicêmicos e hepáticos em pacientes com obesidade e MASLD após três meses de tratamento, incluindo redução do *Fatty Liver Index* (FLI) e de marcadores relacionados à inflamação sistêmica.

A convergência desses resultados sugere associação entre a melhora metabólica promovida pela tirzepatida e a redução dos indicadores de esteatose. Contudo, os estudos observacionais apresentam limitações importantes, particularmente pela ausência de randomização, pelo acompanhamento relativamente curto e pela utilização de indicadores indiretos de gordura hepática. O FLI, por exemplo, é calculado a partir de parâmetros antropométricos e laboratoriais, podendo variar em decorrência da própria perda ponderal e das alterações metabólicas observadas durante o tratamento. Dessa maneira, sua redução não deve ser interpretada como comprovação isolada de resolução histológica da doença.

Arai *et al.* (2025), em estudo prospectivo piloto envolvendo 16 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e MASLD, dos quais 13 completaram 48 semanas de acompanhamento, identificaram diminuição do parâmetro de atenuação controlada (CAP), além de melhorias nas enzimas hepáticas e em indicadores metabólicos. Embora os resultados tenham indicado evolução favorável, a ausência de grupo comparador e o pequeno tamanho amostral restringem a atribuição causal dos benefícios exclusivamente à tirzepatida.

Em investigação conduzida por Schiavo *et al.* (2025), 60 participantes com MASLD foram distribuídos entre duas estratégias dietéticas associadas ao uso de tirzepatida. Ambos os grupos apresentaram redução do CAP e da rigidez hepática, com resultados mais pronunciados entre os participantes submetidos à intervenção cetogênica de baixa energia. Entretanto, como a tirzepatida foi administrada nos dois grupos, o delineamento não permitiu distinguir integralmente os efeitos do medicamento daqueles relacionados à intervenção nutricional.

Em conjunto, esses resultados sustentam a existência de efeitos favoráveis da tirzepatida sobre a esteatose hepática, com maior consistência quando avaliados por métodos quantitativos de imagem. Entretanto, a heterogeneidade dos instrumentos empregados exige cautela na comparação dos resultados, especialmente ao considerar conjuntamente medidas diretas da fração de gordura hepática e indicadores indiretos de risco ou intensidade da esteatose.

3.3 Efeitos sobre a atividade da esteato-hepatite e sua resolução histológica

A principal evidência clínica relacionada à resolução da MASH foi identificada no ensaio SYNERGY-NASH, conduzido por Loomba *et al.* (2024). Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que incluiu 190 participantes com MASH confirmada por biópsia e fibrose hepática nos estágios F2 ou F3. Os participantes receberam tirzepatida nas doses de 5, 10 ou 15 mg, ou placebo, durante 52 semanas.

A resolução da MASH sem agravamento da fibrose ocorreu em 44%, 56% e 62% dos participantes tratados com tirzepatida nas doses de 5, 10 e 15 mg, respectivamente, em comparação com 10% no grupo placebo. As diferenças foram estatisticamente significativas para todas as doses investigadas ($p<0,001$), demonstrando benefício histológico sobre a atividade da esteato-hepatite. Dos 190 participantes randomizados, 157 apresentaram biópsias hepáticas avaliáveis ao final do acompanhamento, sendo os dados ausentes considerados por meio de procedimentos de imputação na análise principal.

Esses achados representam um avanço importante em relação aos estudos que investigaram exclusivamente marcadores bioquímicos ou medidas indiretas da doença hepática. A avaliação histológica permite identificar alterações características da esteato-hepatite, incluindo balonização hepatocelular e inflamação lobular, oferecendo maior especificidade para a investigação da resolução da MASH.

Entretanto, apesar da magnitude dos resultados favoráveis, o ensaio foi conduzido em fase 2, com duração de 52 semanas e população selecionada com fibrose moderada ou avançada. Dessa maneira, a generalização dos resultados para indivíduos com outros estágios de doença, especialmente cirrose estabelecida, permanece limitada.

A análise posterior de Hartman *et al.* (2025), derivada do mesmo ensaio, identificou benefícios na resolução da MASH em diferentes subgrupos definidos por características demográficas, metabólicas, histológicas e laboratoriais. Esses achados sugerem consistência da resposta terapêutica, embora a análise exploratória e o número reduzido de participantes em determinados subgrupos impeçam conclusões definitivas sobre diferenças de eficácia entre perfis clínicos específicos.

Caussy *et al.* (2025), também utilizando dados do SYNERGY-NASH, investigaram a relação entre as respostas metabólicas e histológicas durante o tratamento. Os resultados identificaram associação entre a resolução da MASH, maiores reduções do peso corporal, melhora do controle glicêmico e diminuição da gordura hepática. Essas associações reforçam a

hipótese de que parte dos benefícios histológicos observados possa ser mediada pelas alterações metabólicas sistêmicas produzidas pela tirzepatida.

Entretanto, por se tratar de análise secundária e exploratória, não é possível determinar definitivamente a contribuição independente da redução ponderal, do controle glicêmico ou de possíveis mecanismos hepáticos diretos para a resolução da esteato-hepatite. Além disso, as publicações de Hartman *et al.* (2025) e Caussy *et al.* (2025) derivam da mesma população investigada por Loomba *et al.* (2024), não devendo ser interpretadas como confirmações provenientes de novos ensaios clínicos independentes.

3.4 Efeitos sobre a fibrose hepática

A fibrose hepática constitui um dos principais indicadores prognósticos da MASLD/MASH, estando relacionada ao risco de progressão para cirrose, descompensação hepática e outras complicações clínicas. Por esse motivo, sua avaliação representa um aspecto fundamental na investigação da eficácia de intervenções farmacológicas destinadas ao tratamento da doença.

No ensaio SYNERGY-NASH, Loomba *et al.* (2024) identificaram melhora de pelo menos um estágio de fibrose sem agravamento da MASH em 55%, 51% e 51% dos participantes tratados com tirzepatida nas doses de 5, 10 e 15 mg, respectivamente, em comparação com 30% no grupo placebo. Embora os resultados tenham favorecido o tratamento farmacológico, não foi observada relação dose-resposta progressiva para esse desfecho, diferentemente do padrão identificado na resolução da MASH.

Essa distinção demonstra que a melhora da atividade esteato-hepatítica e a regressão da fibrose não representam fenômenos necessariamente simultâneos. A redução da inflamação hepatocelular pode ocorrer em intervalos relativamente curtos, enquanto a remodelação da matriz extracelular e a regressão da fibrose estabelecida dependem de processos biológicos complexos, potencialmente associados a maior tempo de acompanhamento.

Os estudos observacionais também identificaram alterações favoráveis em indicadores relacionados ao risco de fibrose. Okuma (2025) observou redução do FIB-4 após a substituição de agonistas do receptor GLP-1 por tirzepatida, enquanto Arai *et al.* (2025) identificaram diminuição de indicadores séricos e da rigidez hepática durante o acompanhamento prospectivo.

Entretanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, pois o FIB-4 utiliza idade, aminotransferases e contagem de plaquetas, enquanto a rigidez hepática pode ser

influenciada por processos inflamatórios e outras condições que não representam necessariamente alterações estruturais permanentes da fibrose. Dessa forma, a redução desses indicadores não equivale, isoladamente, à demonstração de regressão histológica.

A ausência de avaliações histológicas sistemáticas na maioria dos estudos observacionais constitui uma limitação relevante. Embora os resultados sugiram melhora de indicadores associados ao comprometimento hepático, a evidência clínica mais direta de modificação da fibrose permanece concentrada no ensaio SYNERGY-NASH.

3.5 Associação entre tirzepatida e desfechos hepáticos de longo prazo

Além das alterações metabólicas e histológicas, estudos observacionais recentes investigaram associações entre a utilização da tirzepatida e a ocorrência de eventos hepáticos adversos maiores (*major adverse liver outcomes* – MALO), incluindo complicações relacionadas à cirrose e ao carcinoma hepatocelular.

Wu *et al.* (2026), em coorte retrospectiva multicêntrica baseada na rede TriNetX, compararam indivíduos com MASLD que iniciaram tirzepatida ou inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2). Após pareamento por escore de propensão, foram analisados 23.106 participantes em cada grupo. O tratamento com tirzepatida esteve associado a menor risco de eventos hepáticos adversos maiores (HR: 0,66; IC95%: 0,54–0,80), além de resultados favoráveis em desfechos cardiovasculares e mortalidade.

Khalil *et al.* (2026), em outra investigação multicêntrica retrospectiva, identificaram associação entre o uso de tirzepatida e menor ocorrência de eventos hepáticos adversos maiores no primeiro ano de acompanhamento, em comparação com inibidores de SGLT2 (HR: 0,379; IC95%: 0,315–0,456). Apesar da magnitude dessas associações, ambas as investigações utilizaram registros eletrônicos de saúde, estando sujeitas a confundimento residual, diferenças na seleção dos participantes e possíveis sobreposições entre populações extraídas da mesma rede de dados.

A interpretação desses resultados deve considerar que o pareamento por escore de propensão reduz diferenças entre características observáveis dos grupos, mas não elimina necessariamente vieses relacionados a fatores não mensurados. Além disso, a duração relativamente limitada do acompanhamento restringe conclusões sobre a prevenção de complicações decorrentes da evolução prolongada da MASLD/MASH.

Resultados distintos foram identificados por Banerjee *et al.* (2026), que compararam tirzepatida e semaglutida injetável em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e diabetes

mellitus tipo 2. Não foi observada diferença estatisticamente significativa no risco de eventos hepáticos adversos maiores entre os tratamentos (HR: 1,04; IC95%: 0,88–1,23). No subgrupo com MASLD, os resultados permaneceram semelhantes (HR: 1,03; IC95%: 0,75–1,42).

Essa ausência de diferença significativa demonstra que os resultados favoráveis da tirzepatida em comparações com determinadas classes terapêuticas não devem ser interpretados como evidência de superioridade universal sobre outros medicamentos. Também reforça a necessidade de considerar as características dos comparadores, das populações e dos desfechos avaliados.

Portanto, embora as investigações observacionais sugiram possíveis benefícios da tirzepatida sobre eventos hepáticos clinicamente relevantes, sua eficácia na prevenção de cirrose, descompensação hepática, carcinoma hepatocelular e mortalidade relacionada à doença hepática ainda necessita de confirmação por estudos prospectivos adequadamente delineados.

3.6 Evidências pré-clínicas e mecanismos moleculares

Os estudos pré-clínicos identificados contribuíram para a compreensão dos possíveis mecanismos biológicos envolvidos nos efeitos hepáticos da tirzepatida. As investigações abrangeram diferentes modelos animais e celulares, contemplando alterações do metabolismo lipídico, da função mitocondrial, da resposta inflamatória e dos processos relacionados à fibrogênese.

Quadro 3 – Síntese das principais evidências pré-clínicas identificadas na PubMed

Autores	Modelo experimental	Principais resultados
Jeong et al. (2024)	Camundongos com MASLD/MASH experimental	Atenuação da esteato-hepatite, fibrose e tumorigênese hepática
Al-Sabah et al. (2024)	Ratos obesos	Redução de adiposidade e acúmulo hepático de lipídios
Hu et al. (2025)	Camundongos diabéticos	Modulação da microbiota intestinal e do metabolismo dos ácidos biliares
Li et al. (2025)	Camundongos com esteatose induzida por dieta	Redução da expressão de CD36 e OBP2A

Autores	Modelo experimental	Principais resultados
Liang et al. (2025)	Camundongos; análises multiômicas	Alterações do metabolismo lipídico e das funções mitocondrial e lisossômica
Wu et al. (2025)	Células HepG2 e camundongos	Modulação da sinalização AMPK/NF-κB, esteatose e inflamação
Marcondes-de-Castro et al. (2026)	Camundongos com obesidade, diabetes e deficiência estrogênica	Redução de esteatose, inflamação e alterações relacionadas à fibrose
Pan et al. (2026)	Camundongos com MASLD induzida por dieta	Modulação do eixo CCL2/CCR2 e da via PI3K-AKT
Palikhe et al. (2026)	Camundongos com heterozigose de Brca1	Melhora da esteatose em modelo genético específico
He et al. (2026)	Modelos animais e celulares	Modulação da sinalização Dectin-1/Syk/NF-κB em macrófagos

Fonte: Elaborado pelos autores a partir das publicações identificadas na PubMed (2026).

Nota: Seleção de estudos mecanísticos para síntese descritiva; a elegibilidade integral permanece sujeita à conferência documental.

Li *et al.* (2025) identificaram redução do acúmulo de lipídios hepáticos associada à diminuição da expressão de CD36 e OBP2A, proteínas relacionadas ao transporte e à regulação metabólica de lipídios. Liang *et al.* (2025), por meio da integração de análises metabolômicas, lipidômicas e proteômicas, observaram alterações em componentes associados à captação de ácidos graxos, ao transporte de colesterol e à função mitocondrial e lisossômica.

Esses achados indicam que a resposta experimental à tirzepatida pode envolver diferentes processos relacionados à homeostase lipídica. Entretanto, a identificação de alterações na expressão de proteínas ou genes não demonstra, isoladamente, que esses mecanismos constituam a causa direta dos efeitos clínicos observados em seres humanos.

A participação de vias inflamatórias também foi identificada em diferentes modelos experimentais. Wu *et al.* (2025) observaram redução da esteatose e de marcadores inflamatórios, associada à modulação da sinalização AMPK/NF-κB. Pan *et al.* (2026), em experimento com 32 camundongos distribuídos em quatro grupos, identificaram redução da esteatose e de mediadores inflamatórios, acompanhada por alterações no eixo CCL2/CCR2 e na via PI3K-

AKT. He *et al.* (2026) também observaram modulação de mecanismos inflamatórios envolvendo macrófagos e a sinalização Dectin-1/Syk/NF-κB.

Esses resultados sugerem participação de múltiplas vias na resposta hepática à tirzepatida. Entretanto, os achados não permitem determinar qual dessas vias apresenta maior relevância clínica nem estabelecer que seus efeitos sejam independentes da perda ponderal e das alterações metabólicas sistêmicas.

Jeong *et al.* (2024), utilizando um modelo murino capaz de reproduzir diferentes estágios da MASLD, observaram atenuação da esteato-hepatite, da fibrose e da tumorigênese hepática após intervenções que incluíram a administração de tirzepatida. Embora esses resultados ampliem as hipóteses relacionadas ao potencial hepatoprotetor do medicamento, a prevenção de tumores em modelos animais não pode ser extrapolada diretamente para a redução do risco de carcinoma hepatocelular em seres humanos.

Marcondes-de-Castro *et al.* (2026) identificaram resultados favoráveis sobre a esteatose, a inflamação e a fibrose em camundongos com obesidade, diabetes e deficiência estrogênica. Os efeitos foram associados a alterações na sinalização AMPK/mTOR e em mecanismos relacionados à homeostase metabólica. Contudo, as características específicas desse modelo experimental restringem a generalização dos resultados para populações humanas com perfis metabólicos e hormonais distintos.

Em conjunto, os estudos pré-clínicos reforçam a plausibilidade biológica dos efeitos hepáticos associados à tirzepatida, mas apresentam heterogeneidade quanto às espécies utilizadas, aos mecanismos de indução da doença, às doses administradas e aos tempos de tratamento. Por esse motivo, suas conclusões devem ser consideradas complementares às evidências clínicas, sem equivalência direta aos resultados obtidos em ensaios randomizados com participantes humanos.

3.7 Limitações das evidências e implicações clínicas

A análise integrativa evidenciou importantes limitações metodológicas no conjunto das publicações identificadas. Entre elas, destacaram-se a heterogeneidade dos delineamentos, as diferenças entre as populações investigadas, a diversidade dos comparadores e a utilização de diferentes métodos para avaliação dos desfechos hepáticos.

A principal evidência sobre a resolução histológica da MASH e a melhora da fibrose foi proveniente de um ensaio clínico de fase 2, enquanto grande parte das informações adicionais

foi obtida por estudos observacionais ou pré-clínicos. Essa concentração das evidências histológicas em uma população relativamente restrita limita a generalização dos resultados, particularmente para pacientes com cirrose, outras condições hepáticas concomitantes ou diferentes perfis de risco metabólico.

Outra limitação importante relaciona-se à utilização de indicadores indiretos de esteatose e fibrose. Embora métodos não invasivos apresentem utilidade na avaliação clínica e no acompanhamento da doença, sua interpretação exige considerar a possibilidade de interferência de alterações metabólicas, inflamatórias e laboratoriais. Consequentemente, melhorias em FLI, CAP, FIB-4, APRI ou rigidez hepática não devem ser automaticamente equiparadas à resolução histológica da MASH ou à regressão da fibrose estabelecida.

Também se destaca a necessidade de investigar a contribuição relativa dos efeitos metabólicos sistêmicos e dos possíveis mecanismos hepáticos diretos da tirzepatida. A redução ponderal, a melhora da sensibilidade à insulina e a diminuição da adiposidade visceral constituem mecanismos plausíveis para a redução da esteatose e da atividade inflamatória. Entretanto, a participação independente de vias celulares hepáticas específicas permanece insuficientemente esclarecida em humanos.

Adicionalmente, os estudos observacionais baseados em grandes bancos de dados assistenciais, embora permitam investigar desfechos clínicos em populações numerosas, apresentam limitações relacionadas à qualidade dos registros, à identificação das exposições farmacológicas, ao confundimento residual e à possível sobreposição entre coortes. Essas características restringem a interpretação causal das associações observadas.

A avaliação da segurança também deve integrar a interpretação dos benefícios. No ensaio SYNERGY-NASH, os eventos adversos mais frequentes entre os participantes tratados com tirzepatida foram gastrointestinais, predominantemente de intensidade leve ou moderada. A análise da relação entre eficácia, tolerabilidade e manutenção do tratamento permanece importante, sobretudo para pacientes que necessitam de acompanhamento prolongado.

Por fim, deve-se reconhecer a limitação metodológica decorrente da utilização exclusiva da PubMed para identificação das publicações. Embora essa base apresente ampla cobertura biomédica, a ausência de buscas complementares em outras bases pode resultar na não identificação de investigações relevantes. Além disso, a confirmação definitiva da elegibilidade depende da avaliação integral dos trabalhos candidatos e da documentação das decisões individuais de inclusão ou exclusão.

3.8 Síntese integrativa dos achados

A análise das evidências identificadas sugere que a tirzepatida apresenta efeitos favoráveis sobre diferentes dimensões da MASLD/MASH, especialmente quanto à redução da gordura hepática e à resolução histológica da esteato-hepatite. A melhora da esteatose foi demonstrada por métodos quantitativos de imagem e acompanhada por resultados favoráveis em indicadores metabólicos e não invasivos em estudos observacionais.

A resolução da MASH apresentou evidência clínica relevante no ensaio SYNERGY-NASH, enquanto a melhora da fibrose foi observada em parte dos participantes tratados, embora sua magnitude e durabilidade ainda necessitem de confirmação. As investigações pré-clínicas sugeriram mecanismos relacionados à regulação do metabolismo lipídico, à função mitocondrial e à modulação de vias inflamatórias, oferecendo suporte à plausibilidade biológica dos resultados clínicos.

Entretanto, os achados não permitem concluir que todos os benefícios hepáticos sejam independentes da perda ponderal e do controle metabólico. Tampouco demonstram, de maneira definitiva, redução sustentada da progressão para cirrose, carcinoma hepatocelular ou mortalidade relacionada à doença hepática.

Dessa forma, a tirzepatida apresenta potencial terapêutico relevante no contexto da MASLD/MASH, particularmente em indivíduos com obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Seu papel específico na modificação da história natural da doença hepática, entretanto, permanece dependente de investigações clínicas adicionais, com acompanhamento prolongado, avaliação histológica padronizada e mensuração de desfechos clinicamente relevantes.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa da literatura permitiu identificar evidências científicas favoráveis aos efeitos da tirzepatida sobre diferentes dimensões da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), especialmente quanto à redução da esteatose hepática, à resolução histológica da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH) e à melhora de indicadores relacionados à fibrose. Os resultados demonstraram que os benefícios hepáticos associados ao tratamento estão frequentemente acompanhados de redução ponderal, melhora do controle glicêmico e modificações favoráveis no metabolismo lipídico, reforçando a relação entre a disfunção metabólica e a progressão da doença hepática.

As evidências clínicas mais consistentes foram provenientes dos ensaios SURPASS-3 MRI e SYNERGY-NASH, que demonstraram, respectivamente, redução quantitativa da gordura hepática e benefícios histológicos na resolução da MASH. Embora também tenham sido observados resultados favoráveis sobre a melhora da fibrose, a magnitude, a durabilidade e a relevância clínica desses efeitos ainda necessitam de confirmação em ensaios clínicos mais amplos e com acompanhamento prolongado. Os estudos observacionais complementaram esses achados ao identificar melhorias em indicadores hepáticos e possíveis associações com a redução de eventos adversos, embora seus delineamentos não permitam estabelecer relações causais definitivas.

As investigações pré-clínicas contribuíram para a compreensão dos possíveis mecanismos relacionados aos efeitos da tirzepatida, incluindo a modulação do metabolismo lipídico, da função mitocondrial e de vias de sinalização envolvidas na inflamação e na lesão hepatocelular. Entretanto, a contribuição independente desses mecanismos para os benefícios observados em seres humanos permanece insuficientemente esclarecida, especialmente diante da influência da perda ponderal e das alterações metabólicas sistêmicas.

Entre as principais limitações das evidências analisadas, destacaram-se a heterogeneidade metodológica, a utilização de indicadores indiretos de comprometimento hepático, a possibilidade de sobreposição entre populações de estudos observacionais e a concentração das evidências histológicas em um número restrito de ensaios clínicos. Adicionalmente, a utilização exclusiva da PubMed e as limitações documentais da seleção bibliográfica restringem a abrangência e a reprodutibilidade integral desta revisão.

Conclui-se que a tirzepatida apresenta potencial terapêutico relevante no contexto da MASLD/MASH, particularmente em pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2, com evidências clínicas de redução da gordura hepática e resolução histológica da esteato-hepatite. Contudo, sua eficácia na regressão sustentada da fibrose e na prevenção de complicações hepáticas de longo prazo ainda requer maior consolidação científica. Nesse sentido, são necessários estudos prospectivos, randomizados e multicêntricos, com acompanhamento prolongado e avaliação padronizada de desfechos histológicos e clínicos, para definir com maior precisão seu papel no tratamento da doença hepática associada à disfunção metabólica.

REFERÊNCIAS

AL-SABAH, S. et al. Effect of Dual Glucagon-Like Peptide 1/Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonist (Tirzepatide) versus Bariatric Surgery on Weight Loss and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Medical Principles and Practice**, v. 33, n. 5, p. 478-490, 2024. DOI: https://doi.org/10.1159/000540534.

ARAI, T. et al. Effect of Tirzepatide Treatment on Hepatic Biomarkers in Patients With Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. **Hepatology Research**, v. 55, n. 10, p. 1346-1352, 2025. DOI: https://doi.org/10.1111/hepr.14241.

BANERJEE, M. et al. Major Adverse Liver Outcomes With Tirzepatide and Injectable Semaglutide in Adults With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes. **Obesity**, v. 34, n. 10, p. 1958-1966, 2026. DOI: https://doi.org/10.1002/oby.70277.

BANSAL, S. K.; BANSAL, M. B. Pathogenesis of MASLD and MASH – role of insulin resistance and lipotoxicity. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 59, supl. 1, p. S10-S22, 2024. DOI: https://doi.org/10.1111/apt.17930.

CAUSSY, C. et al. Relationship Between Metabolic and Histological Responses in People With Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis With and Without Type 2 Diabetes: Participant-Level Exploratory Analysis of the SYNERGY-NASH Trial With Tirzepatide. **Diabetes Care**, v. 48, n. 12, p. 2074-2083, 2025. DOI: https://doi.org/10.2337/dc25-1306.

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: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031.

GALASSO, M. et al. Tirzepatide and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in obesity: a real-world multicenter study. **Frontiers in Endocrinology**, v. 17, p. 1855886, 2026. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2026.1855886.

GASTALDELLI, A. et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 10, n. 6, p. 393-406, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00070-5.

HARTMAN, M. L. et al. Consistent improvements in liver histology across subgroups in a post hoc analysis of the SYNERGY-NASH trial with tirzepatide. **JHEP Reports**, v. 7, n. 8, p. 101472, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101472.

HE, Y. et al. Tirzepatide alleviates hepatic steatosis and inflammation in MASLD partly through suppression of macrophage Dectin-1/Syk/NF-κB signaling. **European Journal of Pharmacology**, v. 1037, p. 179418, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2026.179418.

HU, W. et al. Dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide alleviates hepatic steatosis and modulates gut microbiota and bile acid metabolism in diabetic mice. **International Immunopharmacology**, v. 147, p. 113937, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113937.

JEONG, B. K. et al. A male mouse model for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and hepatocellular carcinoma. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 6506, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-024-50660-y.

KHALIL, I. et al. Efficacy of tirzepatide versus SGLT2 inhibitors in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): a multicenter propensity-matched real-world study. **Hepatology International**, v. 20, n. 4, p. 1095-1115, 2026. DOI: https://doi.org/10.1007/s12072-026-11122-3.

LI, Y. et al. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. **Lipids in Health and Disease**, v. 23, n. 1, artigo 117, 2024. DOI: https://doi.org/10.1186/s12944-024-02108-x.

LI, Y. et al. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, alleviates metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by reducing the expression of CD36 and OBP2A. **Genes & Diseases**, v. 12, n. 6, p. 101761, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gendis.2025.101761.

LIANG, J. et al. Exploring the molecular mechanisms of tirzepatide in alleviating metabolic dysfunction-associated fatty liver in mice through integration of metabolomics, lipidomics, and proteomics. **Lipids in Health and Disease**, v. 24, n. 1, p. 8, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s12944-024-02416-2.

LOOMBA, R. et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 391, n. 4, p. 299-310, 2024. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401943.

MARCONDES-DE-CASTRO, I. A. et al. Tirzepatide attenuates estrogen deficiency-induced metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease progression by reducing steatosis, inflammation, and fibrosis in obese-diabetic mice. **Menopause**, v. 33, n. 4, p. 460-470, 2026. DOI: https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002683.

OKUMA, H. Effects of Tirzepatide on Patients With Type 2 Diabetes and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Retrospective Cohort Study. **Cureus**, v. 17, n. 5, p. e83712, 2025. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.83712.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, artigo n71, 2021. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.n71.

PALIKHE, S. et al. Brca1 heterozygosity leads to hepatic steatosis in male and female mice despite sexually dimorphic effects on systemic metabolism. **Metabolism,** v. 184, p. 156758, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2026.156758. Publicação eletrônica antecipada: 2 set. 2026; edição de nov. 2026.

PAN, Y. et al. Dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide ameliorates hepatic steatosis and inflammatory responses in a MASLD mouse model associated with the CCL2/CCR2 axis.

BMC Gastroenterology, v. 26, n. 1, p. 497, 2026. DOI: https://doi.org/10.1186/s12876-026-04986-0.

RINELLA, M. E. et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 77, n. 5, p. 1797-1835, 2023a. DOI: https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323.

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

SCHIAVO, L. et al. Beyond Weight Loss: Comparative Effects of Tirzepatide Plus Low-Energy Ketogenic Versus Low-Calorie Diet on Hepatic Steatosis and Stiffness in MASLD. **Nutrients**, v. 17, n. 15, p. 2409, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/nu17152409.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

WU, P. et al. Tirzepatide alleviates non-alcoholic fatty liver disease by regulating lipid metabolism through activation of the AMPK/NF-κB signaling pathway. **American Journal of Translational Research**, v. 17, n. 12, p. 9555-9565, 2025. DOI: https://doi.org/10.62347/SNZK2023.

WU, J. Y. et al. Tirzepatide versus SGLT2 inhibitors for MASLD: a multi-institutional propensity score-matched cohort study. **Hepatology International**, v. 20, n. 2, p. 292-302, 2026. DOI: https://doi.org/10.1007/s12072-025-11021-z.

ZAFER, M. et al. Review Article: GLP-1 Receptor Agonists and Glucagon/GIP/GLP-1 Receptor Dual or Triple Agonists-Mechanism of Action and Emerging Therapeutic Landscape in MASLD. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 61, n. 12, p. 1872-1888, 2025. DOI: https://doi.org/10.1111/apt.70196.