USO DA RETATRUTIDA NO TRATAMENTO DA ESTEATOSE HEPÁTICA E OBESIDADE: REVISÃO INTEGRATIVA

RETATRUTIDE USE IN THE TREATMENT OF METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE (MASLD) AND OBESITY: AN INTEGRATIVE REVIEW

USO DE RETATRUTIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA (MASLD) Y LA OBESIDAD: UNA REVISIÓN INTEGRADORA

10.56238/IIMedCientifica-034

Gabriela Vitória dos Santos
Medicina
Instituição: Universidade Municipal de São Caetano do Sul
E-mail: gabivsnts@gmail.com

Eberson da Silva Rodrigues do Nascimento
Doutor
Instituição: Universidade Federal de Goiás
E-mail: mal.drebersonnascimento@gmal.com

Rafaela Oliveira Vidal Carvalho
Medicina
Instituição: Escola Superior de Ciências da Saúde, Universidade do Distrito Federal
E-mail: drarafaelacarvalhov@gmail.com

Miguel Siqueira Teixeira
Médico Cirurgião Geral
Instituição: Universidade Federal de Santa Maria
E-mail: miguel.sqtx@gmail.com

Paulo Tiago Moura Bezerra
Especialista em Medicina de Família e Comunidade
Instituição: Universidade Maria Auxiliadora
E-mail: tiagouramesh@hotmail.com

Luís Henrique Santiago Vieira
Graduando em Medicina
Instituição: FUNCESI
E-mail: vieira.luissp2@gmail.com

Iza Pereira Bezerra
Pós-graduada em Geriatria
Instituição: Universidade Maria Auxiliadora
E-mail: dra.izapereirabezerra@hotmail.com

Matheus Alvino Liutti de Oliveira Salvadego
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade de Cuiabá
E-mail: matheusalvino.salvadego@hotmail.com

Bruna Gabriela Frizzo Alexandre
Medicina
Instituição: Universidade Luterana do Brasil
E-mail: brunafrizzoa@gmail.com

Silas Basílio do Nascimento
Graduando em Medicina
Instituição: UNESULBAHIA
E-mail: basiliosilas9@gmail.com

Saile Lucyanne de Oliveira Ruy Nascimento
Graduanda em Medicina
Instituição: UNESULBAHIA
E-mail: saileruymed@gmail.com

Marina Moura
Medicina
Instituição: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul
E-mail: marinalovis@gmail.com

Flávio de Oliveira Bastos
Medicina
Instituição: Universidad Autónoma de San Sebastián
E-mail: flavio8002medi@gmail.com

Amanda Lobo de Siqueira
Medicina
Instituição: Universidade do Oeste Paulista
E-mail: amanda.lobo.siqueira@gmail.com

Felipe Mendes Machado
Medicina
Instituição: Universidade Federal de Santa Maria
E-mail: doctorfelipemachado@gmail.com

Igor Paolinelli e Silva
Medicina
Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais
E-mail: igorpaolinelli@gmail.com

Amanda Carolina Galvão de Oliveira
Medicina
Instituição: Universidade Evangélica de Goiás
E-mail: amandacoliveira210@gmail.com

Carlos Arthur Marinho da Silva Beltrão
Medicina
Instituição: Universidade do Estado do Amazonas
E-mail: carlosarthurbeltrao@gmail.com

Hélio Bordoli Amestoy
Medicina
Instituição: Universidade Federal de Santa Maria
E-mail: heliob.amestoy@gmail.com

Renata Karam de Almeida
Médica Pediatra
Instituição: Universidade Federal do Amazonas
E-mail: tetekaram@hotmail.com

Vitória Gabriela Grando
Medicina
Instituição: Centro Universitário FAG
E-mail: grandovitoria@hotmail.com

Tamilis de Azevedo Neves
Medicina
Instituição: Universidade Federal do Pará
E-mail: nevestamilis@gmail.com

Diegomaier Nunes Neri
Medicina
Instituição: Universidad Franz Tamayo
E-mail: contato@diegomaier.com

Tatiane da Silva Oliveira Reis
Medicina
Instituição: Universidade Anhembi Morumbi
E-mail: tatianesoliver.reis@gmail.com

RESUMO

A obesidade e a doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease – MASLD) representam importantes desafios de saúde pública mundial, estando associadas ao aumento da morbimortalidade e a elevados custos assistenciais. Nesse contexto, novas terapias farmacológicas têm sido desenvolvidas com o objetivo de promover redução ponderal significativa e melhora dos desfechos metabólicos e hepáticos. A retatrutida, um agonista triplo dos receptores de GLP-1, GIP e glucagon, surge como uma abordagem inovadora devido à sua capacidade de atuar simultaneamente sobre múltiplas vias envolvidas na regulação do metabolismo energético. O objetivo deste estudo foi analisar as evidências científicas disponíveis acerca do uso da retatrutida no tratamento da obesidade e da MASLD. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada a partir de estudos publicados entre 2016 e 2026, identificados nas bases MEDLINE/PubMed e ScienceDirect. Foram incluídos ensaios clínicos, estudos prospectivos, revisões sistemáticas e artigos relevantes relacionados à temática. As evidências analisadas demonstraram que a retatrutida promove perdas ponderais superiores a 24%, além de melhorias significativas em parâmetros metabólicos, glicêmicos e cardiovasculares. Em pacientes com MASLD, observou-se redução expressiva da gordura hepática, superior a 80% nas maiores doses avaliadas, acompanhada de elevadas taxas de normalização do conteúdo lipídico hepático. Em comparação com terapias incretínicas previamente estabelecidas, como semaglutida e tirzepatida, a retatrutida apresentou resultados particularmente promissores. Conclui-se que a retatrutida representa uma das abordagens farmacológicas mais inovadoras atualmente em desenvolvimento para o tratamento da obesidade e da MASLD, embora estudos de longo prazo ainda sejam necessários para confirmar sua eficácia sustentada e segurança clínica.

Palavras-chave: Retatrutida. Obesidade. MASLD. Perda de Peso. Terapia Incretínica.

ABSTRACT

Obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) are major global public health challenges, being associated with increased morbidity, mortality, and healthcare costs. In this context, novel pharmacological therapies have been developed to promote significant weight reduction and improve metabolic and hepatic outcomes. Retatrutide, a triple agonist of the GLP-1, GIP, and glucagon receptors, has emerged as an innovative therapeutic approach due to its ability to simultaneously target multiple pathways involved in energy metabolism regulation. The aim of this study was to analyze the available scientific evidence regarding the use of retatrutide in the treatment of obesity and MASLD. This integrative literature review included studies published between 2016 and 2026, identified through searches in the MEDLINE/PubMed and ScienceDirect databases. Clinical trials, prospective studies, systematic reviews, and relevant publications addressing the topic were included. The analyzed evidence demonstrated that retatrutide promotes weight reductions exceeding 24%, in addition to significant improvements in metabolic, glycemic, and cardiovascular parameters. In patients with MASLD, substantial reductions in liver fat content, exceeding 80% at higher doses, were observed, along with high rates of normalization of hepatic fat levels. Compared with previously established incretin-based therapies, such as semaglutide and tirzepatide, retatrutide showed particularly promising results. In conclusion, retatrutide represents one of the most innovative pharmacological approaches currently under development for the treatment of obesity and MASLD, although long-term studies are still required to confirm its sustained efficacy and clinical safety.

Keywords: Retatrutide. Obesity. MASLD. Weight Loss. Incretin Therapy.

RESUMEN
La obesidad y la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease – MASLD) representan importantes desafíos de salud pública mundial, estando asociadas al aumento de la morbimortalidad y a elevados costos asistenciales. En este contexto, nuevas terapias farmacológicas han sido desarrolladas con el objetivo de promover reducciones significativas de peso y mejoría de los resultados metabólicos y hepáticos. La retatrutida, un agonista triple de los receptores de GLP-1, GIP y glucagón, surge como un enfoque innovador debido a su capacidad de actuar simultáneamente sobre múltiples vías involucradas en la regulación del metabolismo energético. El objetivo de este estudio fue analizar las evidencias científicas disponibles sobre el uso de retatrutida en el tratamiento de la obesidad y MASLD. Se trata de una revisión integradora de la literatura realizada a partir de estudios publicados entre 2016 y 2026, identificados en las bases MEDLINE/PubMed y ScienceDirect. Se incluyeron ensayos clínicos, estudios prospectivos, revisiones sistemáticas y artículos relevantes relacionados con la temática. Las evidencias analizadas demostraron que la retatrutida promueve pérdidas de peso superiores al 24%, además de mejoras significativas en parámetros metabólicos, glucémicos y cardiovasculares. En pacientes con MASLD, se observó reducción expresiva de la grasa hepática, superior al 80% en las dosis más altas evaluadas, acompañada de altas tasas de normalización del contenido lipídico hepático. En comparación con terapias incretínicas previamente establecidas, como semaglutida y tirzepatida, la retatrutida mostró resultados particularmente prometedores. Se concluye que la retatrutida representa uno de los enfoques farmacológicos más innovadores actualmente en desarrollo para el tratamiento de la obesidad y MASLD, aunque aún son necesarios estudios a largo plazo para confirmar su eficacia sostenida y seguridad clínica.

Palabras clave: Retatrutida. Obesidad. MASLD. Pérdida de Peso. Terapia Incretínica.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade representa atualmente um dos maiores desafios para a saúde pública global, sendo reconhecida como uma doença crônica, multifatorial e progressiva, associada a importantes repercussões metabólicas, cardiovasculares e inflamatórias. Nas últimas décadas, o aumento expressivo de sua prevalência tem sido acompanhado pelo crescimento de diversas condições crônicas não transmissíveis, incluindo diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias e doenças hepáticas metabólicas. Além de comprometer significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados, a obesidade está associada ao aumento da morbimortalidade e dos custos relacionados à assistência em saúde, configurando-se como uma condição de elevada relevância epidemiológica e clínica. Nesse cenário, a busca por estratégias terapêuticas capazes de promover perda ponderal sustentada e melhora global do perfil metabólico tornou-se uma das principais prioridades da medicina contemporânea (WILDING *et al.*, 2021; JASTREBOFF *et al.*, 2022).

Entre as principais complicações associadas ao excesso de adiposidade destaca-se a doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease – MASLD), terminologia atualmente adotada para substituir a antiga denominação de doença hepática gordurosa não alcoólica. Considerada uma das doenças hepáticas crônicas mais prevalentes no mundo, a MASLD caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de gordura no fígado em indivíduos com alterações metabólicas subjacentes, apresentando estreita relação com obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica. A progressão da doença pode culminar em esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH), fibrose avançada, cirrose e carcinoma hepatocelular. Evidências prospectivas demonstram que a gravidade da fibrose constitui o principal determinante prognóstico da doença, estando associada ao aumento substancial do risco de complicações hepáticas e mortalidade, o que reforça a necessidade de intervenções terapêuticas eficazes capazes de atuar sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos em sua progressão (SANYAL *et al.*, 2021).

Embora mudanças no estilo de vida permaneçam como a base do tratamento da obesidade e da MASLD, a obtenção e a manutenção de perdas ponderais clinicamente significativas continuam representando um importante desafio na prática clínica. Nos últimos anos, os avanços no conhecimento da fisiologia das incretinas impulsionaram o desenvolvimento de terapias farmacológicas capazes de atuar simultaneamente sobre múltiplas vias metabólicas envolvidas na regulação do peso corporal e da homeostase energética. Nesse contexto, agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo

1 (GLP-1) demonstraram resultados expressivos na redução do peso corporal e na melhora de parâmetros cardiometabólicos. Estudos conduzidos com semaglutida evidenciaram perdas ponderais relevantes, acompanhadas de benefícios metabólicos consistentes, enquanto investigações em pacientes com esteato-hepatite demonstraram aumento significativo das taxas de resolução da doença hepática, consolidando o papel dessa classe terapêutica no manejo das doenças metabólicas associadas à obesidade (WILDING *et al.*, 2021; NEWSOME *et al.*, 2021).

Posteriormente, o desenvolvimento de agonistas duplos dos receptores de GIP e GLP-1 ampliou ainda mais as perspectivas terapêuticas nessa área. A tirzepatida destacou-se por promover reduções de peso superiores às observadas com agonistas isolados de GLP-1, estabelecendo um novo paradigma para o tratamento farmacológico da obesidade. A partir desses avanços, surgiu a retatrutida (LY3437943), uma molécula inovadora que combina a ativação dos receptores de GLP-1, GIP e glucagon em uma única estrutura farmacológica. Evidências experimentais demonstraram que a associação desses três mecanismos promove efeitos complementares sobre saciedade, ingestão alimentar, controle glicêmico, metabolismo lipídico e gasto energético. Estudos clínicos recentes revelaram perdas ponderais superiores a 24% após 48 semanas de tratamento, além de melhorias substanciais em múltiplos marcadores metabólicos, resultados que posicionam a retatrutida entre as terapias mais promissoras atualmente em desenvolvimento para o tratamento da obesidade (COSKUN *et al.*, 2022; JASTREBOFF *et al.*, 2023).

Além dos efeitos sobre o peso corporal, evidências recentes sugerem que a retatrutida pode exercer impacto direto sobre a fisiopatologia da MASLD. Em pacientes com doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica, o tratamento foi associado a reduções expressivas da gordura hepática, com diminuições superiores a 80% em algumas doses avaliadas, bem como elevadas taxas de normalização do conteúdo lipídico hepático. Esses achados indicam que os benefícios da terapia podem transcender a perda ponderal isolada, contribuindo para a melhora do ambiente metabólico e hepático subjacente à progressão da doença. Considerando a relevância crescente da obesidade e da MASLD como problemas de saúde pública e o surgimento de evidências recentes sobre a eficácia da retatrutida, torna-se fundamental reunir e analisar criticamente os conhecimentos disponíveis acerca dessa nova abordagem terapêutica. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre o uso da retatrutida no tratamento da esteatose hepática e da obesidade, sintetizando as evidências relacionadas aos seus mecanismos de ação, eficácia clínica, impacto metabólico e potenciais perspectivas futuras.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca do uso da retatrutida no tratamento da obesidade e da doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease – MASLD). A revisão integrativa foi escolhida por possibilitar a incorporação de estudos com diferentes delineamentos metodológicos, permitindo uma compreensão ampla e atualizada sobre a temática investigada.

A estratégia de busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, ScienceDirect e bibliotecas eletrônicas vinculadas à literatura biomédica internacional, contemplando publicações disponíveis entre janeiro de 2016 e junho de 2026. Foram utilizados descritores em inglês combinados por operadores booleanos AND e OR, incluindo os termos: “retatrutide”, “LY3437943”, “obesity”, “weight loss”, “metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease”, “MASLD”, “nonalcoholic fatty liver disease”, “NAFLD”, “metabolic dysfunction-associated steatohepatitis”, “MASH”, “GLP-1 receptor agonist”, “GIP” e “glucagon receptor agonist”. As estratégias de busca foram adaptadas de acordo com as especificidades de cada base consultada.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos científicos originais, ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos, estudos observacionais e revisões sistemáticas publicados em periódicos indexados e revisados por pares; estudos disponibilizados integralmente em língua inglesa; pesquisas que abordassem diretamente a utilização da retatrutida ou discutissem seu papel terapêutico no contexto da obesidade, da MASLD e das doenças metabólicas associadas. Como critérios de exclusão, foram considerados editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos, protocolos de pesquisa, estudos experimentais sem aplicabilidade clínica direta, publicações duplicadas e artigos que não apresentassem relação com o objetivo proposto.

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e leitura crítica dos estudos identificados, a amostra final foi composta por nove publicações consideradas relevantes para responder à questão norteadora da revisão. Foram incluídos estudos que abordaram o mecanismo de ação da retatrutida, sua eficácia no tratamento da obesidade, seu impacto sobre a gordura hepática em pacientes com MASLD, bem como investigações envolvendo terapias incretínicas relacionadas, utilizadas para contextualização e comparação dos resultados clínicos observados. A amostra contemplou estudos publicados em periódicos de elevado impacto científico, incluindo New England Journal of Medicine, Nature Medicine, Cell Metabolism, Baylor University Medical Center Proceedings e Biomolecules.

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva e comparativa, considerando características metodológicas, população estudada, intervenções empregadas, principais desfechos clínicos e resultados observados. Os estudos selecionados foram organizados em categorias temáticas relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos da retatrutida, aos efeitos sobre a perda de peso corporal, ao impacto na redução da gordura hepática e às perspectivas terapêuticas futuras. A síntese dos achados foi conduzida de maneira narrativa, buscando identificar convergências, divergências e lacunas existentes na literatura científica atual acerca do uso da retatrutida no tratamento da obesidade e da esteatose hepática.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 MECANISMOS DE AÇÃO DA RETATRUTIDA E SUA RELEVÂNCIA METABÓLICA

A análise dos estudos incluídos evidencia que a principal inovação da retatrutida está na ativação simultânea dos receptores de GLP-1, GIP e glucagon, característica que a diferencia das terapias incretínicas convencionais. Essa atuação multimodal permite interferir em diferentes mecanismos relacionados ao controle do peso corporal, da homeostase glicêmica e do metabolismo energético, ampliando o potencial terapêutico da molécula no tratamento da obesidade e de doenças metabólicas associadas (COSKUN *et al.*, 2022; KATSI *et al.*, 2025).

Os efeitos mediados pelos receptores de GLP-1 estão relacionados principalmente ao aumento da saciedade, à redução da ingestão alimentar e à melhora do controle glicêmico. Paralelamente, a ativação dos receptores de GIP potencializa a secreção de insulina e contribui para o aprimoramento do metabolismo energético. Evidências clínicas demonstraram que a combinação dessas duas vias promove benefícios superiores aos observados com agonistas isolados de GLP-1, fato inicialmente evidenciado pelos resultados obtidos com a tirzepatida no tratamento da obesidade (WILDING *et al.*, 2021; JASTREBOFF *et al.*, 2022).

O principal diferencial da retatrutida, entretanto, reside na incorporação da atividade agonista sobre os receptores de glucagon. Embora tradicionalmente associado à regulação da glicemia, o glucagon também exerce papel relevante na elevação do gasto energético e na oxidação de ácidos graxos. Dessa forma, a ativação simultânea dos três receptores favorece não apenas a redução da ingestão calórica, mas também o aumento do consumo energético, resultando em balanço energético negativo mais pronunciado e potencializando a perda ponderal observada nos estudos clínicos (COSKUN *et al.*, 2022).

A relevância clínica desse mecanismo torna-se particularmente importante no contexto da obesidade e da MASLD, condições que compartilham resistência à insulina, inflamação metabólica e alterações do metabolismo lipídico. Ao atuar simultaneamente sobre esses processos fisiopatológicos, a retatrutida apresenta potencial para promover benefícios metabólicos amplos, contribuindo tanto para a redução do peso corporal quanto para a melhora do acúmulo de gordura hepática observada nos estudos mais recentes (SANYAL *et al.*, 2024; KATSI *et al.*, 2025).

3.2 EFICÁCIA DA RETATRUTIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

A análise dos estudos incluídos demonstra que a retatrutida representa um dos avanços mais promissores da farmacoterapia da obesidade. Seu mecanismo de ação combina a ativação dos receptores de GLP-1, GIP e glucagon, promovendo efeitos complementares sobre a saciedade, o controle glicêmico e o gasto energético. Essa atuação multifatorial tem despertado grande interesse científico, especialmente pelo potencial de produzir reduções ponderais superiores às observadas com terapias incretínicas previamente disponíveis (COSKUN *et al.*, 2022; KATSI *et al.*, 2025).

Os resultados clínicos mais expressivos foram observados em ensaio clínico randomizado envolvendo indivíduos com obesidade ou sobrepeso associado a comorbidades. Após 48 semanas de tratamento, participantes que receberam retatrutida nas doses de 8 mg e 12 mg apresentaram reduções médias de peso de 22,8% e 24,2%, respectivamente, demonstrando clara relação dose-resposta e eficácia superior à observada no grupo placebo. Além disso, grande parte dos pacientes alcançou perdas ponderais superiores a 10% e 15% do peso corporal inicial, resultados considerados altamente relevantes para a redução do risco cardiometabólico (JASTREBOFF *et al.*, 2023).

Quando comparada a outras terapias incretínicas, a retatrutida apresentou desempenho particularmente expressivo. A semaglutida promoveu redução média de aproximadamente 14,9% do peso corporal, enquanto a tirzepatida alcançou perdas próximas de 20,9%. Embora ambas representem importantes avanços terapêuticos, os resultados obtidos com a retatrutida sugerem potencial superioridade em relação à magnitude da perda ponderal, possivelmente em decorrência da ativação adicional dos receptores de glucagon e do consequente aumento do gasto energético (WILDING *et al.*, 2021; JASTREBOFF *et al.*, 2022; JASTREBOFF *et al.*, 2023).

Além da redução do peso corporal, foram observadas melhorias significativas em diversos parâmetros metabólicos, incluindo circunferência abdominal, glicemia, hemoglobina glicada e pressão arterial. Esses benefícios reforçam que os efeitos da terapia ultrapassam a perda ponderal isolada,

contribuindo para a melhora global do perfil cardiometabólico dos pacientes com obesidade. Revisões recentes corroboram esses achados e destacam que a retatrutida apresenta perfil de segurança aceitável e potencial para se consolidar como uma das principais estratégias farmacológicas para o tratamento da obesidade e de suas complicações metabólicas (ABOUELMAGD *et al.*, 2025; KATSI *et al.*, 2025).

De forma geral, as evidências disponíveis indicam que a retatrutida estabelece um novo patamar de eficácia no tratamento farmacológico da obesidade. Entretanto, estudos com maior tempo de seguimento ainda são necessários para confirmar a manutenção dos benefícios observados e avaliar seus efeitos sobre desfechos clínicos de longo prazo, especialmente cardiovasculares e metabólicos (ABOUELMAGD *et al.*, 2025).

3.3 IMPACTO DA RETATRUTIDA NA ESTEATOSE HEPÁTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA (MASLD)

A MASLD constitui uma das principais complicações metabólicas associadas à obesidade e à resistência à insulina, sendo atualmente considerada a forma mais prevalente de doença hepática crônica no mundo. Sua progressão pode culminar em esteato-hepatite, fibrose avançada, cirrose e aumento da mortalidade relacionada a complicações hepáticas. Nesse contexto, terapias capazes de promover perda ponderal significativa e melhora metabólica sustentada têm sido consideradas estratégias fundamentais para o controle da doença e prevenção de sua progressão (SANYAL *et al.*, 2021).

Os resultados mais relevantes sobre o uso da retatrutida em pacientes com MASLD demonstraram reduções expressivas da gordura hepática, superiores a 80% nas maiores doses avaliadas após 24 semanas de tratamento. Além disso, uma parcela significativa dos participantes atingiu níveis considerados normais de gordura hepática, sugerindo importante regressão da esteatose. Esses achados indicam que os benefícios da terapia não se restringem à redução do peso corporal, mas também alcançam diretamente um dos principais marcadores relacionados à atividade da doença hepática metabólica (SANYAL *et al.*, 2024).

Os mecanismos responsáveis por esses resultados parecem estar relacionados à ativação simultânea dos receptores de GLP-1, GIP e glucagon, que promovem redução da ingestão alimentar, aumento do gasto energético e melhora da sensibilidade à insulina. Consequentemente, ocorre diminuição do aporte de ácidos graxos ao fígado e redução da lipotoxicidade hepática, fatores diretamente envolvidos na fisiopatologia da MASLD. Esses efeitos diferenciam a retatrutida das

terapias convencionais e ajudam a explicar a magnitude das reduções observadas na gordura hepática (COSKUN *et al.*, 2022).

Quando comparada a outras terapias incretínicas, a retatrutida apresenta resultados particularmente promissores. Estudos com semaglutida demonstraram benefícios na resolução da esteato-hepatite, enquanto terapias mais recentes, como a tirzepatida, reforçaram a importância da perda ponderal no controle da doença hepática metabólica. A retatrutida amplia essa estratégia ao incorporar a ativação dos receptores de glucagon, potencializando seus efeitos sobre o metabolismo energético e hepático. Embora estudos de longo prazo ainda sejam necessários para confirmar impactos sobre fibrose e desfechos clínicos mais robustos, as evidências atuais posicionam a molécula como uma das abordagens farmacológicas mais promissoras para o tratamento da MASLD associada à obesidade (NEWSOME *et al.*, 2021; JASTREBOFF *et al.*, 2022; ABOUELMAGD *et al.*, 2025; KATSI *et al.*, 2025).

3.4 COMPARAÇÃO DA RETATRUTIDA COM OUTRAS TERAPIAS INCRETÍNICAS

A evolução das terapias incretínicas tem ampliado progressivamente a eficácia do tratamento farmacológico da obesidade e das doenças metabólicas associadas. Os agonistas dos receptores de GLP-1 representaram um importante avanço ao promover reduções significativas do peso corporal e melhora do controle glicêmico. Nesse contexto, a semaglutida consolidou-se como uma das principais opções terapêuticas ao demonstrar perda ponderal média de aproximadamente 14,9%, além de benefícios metabólicos e hepáticos relevantes em pacientes com doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (WILDING *et al.*, 2021; NEWSOME *et al.*, 2021).

Posteriormente, o desenvolvimento da tirzepatida introduziu a ativação simultânea dos receptores de GIP e GLP-1, resultando em perdas ponderais de até 20,9% e estabelecendo um novo patamar de eficácia terapêutica. Esses resultados reforçaram a importância da atuação sobre múltiplas vias metabólicas na promoção da perda de peso e da melhora do perfil cardiometabólico, servindo como base para o desenvolvimento de moléculas ainda mais complexas (JASTREBOFF *et al.*, 2022).

Nesse cenário, a retatrutida surge como uma evolução dessa estratégia ao combinar a ativação dos receptores de GLP-1, GIP e glucagon. Os estudos disponíveis demonstraram perdas ponderais superiores a 24%, acompanhadas por reduções expressivas da gordura hepática, resultados que superam aqueles observados com as terapias incretínicas avaliadas anteriormente. Embora ainda sejam necessários estudos comparativos diretos e acompanhamento de longo prazo, as evidências atuais

sugerem que a retatrutida pode representar o estágio mais avançado da evolução das terapias incretínicas, oferecendo benefícios simultâneos sobre obesidade, metabolismo glicídico e doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (JASTREBOFF *et al.*, 2023; SANYAL *et al.*, 2024; KATSI *et al.*, 2025).

3.5 PERSPECTIVAS FUTURAS E LIMITAÇÕES DAS EVIDÊNCIAS ATUAIS

Embora os resultados obtidos até o momento sejam altamente promissores, as evidências relacionadas à retatrutida ainda apresentam limitações que devem ser consideradas na interpretação dos achados. A maior parte dos dados disponíveis deriva de estudos de fase 2, com períodos de acompanhamento relativamente curtos quando comparados à natureza crônica da obesidade e da doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica. Dessa forma, ainda são necessários estudos com seguimento prolongado para avaliar a manutenção dos benefícios observados e seu impacto sobre desfechos clínicos relevantes, incluindo morbimortalidade cardiovascular, progressão da doença hepática e qualidade de vida dos pacientes (JASTREBOFF *et al.*, 2023; SANYAL *et al.*, 2024).

Outro aspecto que merece atenção refere-se à compreensão dos efeitos da retatrutida sobre a evolução da MASLD e seus desfechos histológicos. Embora os estudos atuais demonstrem reduções expressivas da gordura hepática, permanecem limitadas as evidências relacionadas à regressão da fibrose, prevenção da cirrose e redução de complicações hepáticas de longo prazo. Além disso, questões relacionadas à segurança prolongada, adesão terapêutica e custo-efetividade ainda necessitam de investigação adicional antes da ampla incorporação da terapia aos protocolos clínicos (ABOUELMAGD *et al.*, 2025).

Ainda assim, a literatura atual aponta consenso quanto ao potencial da retatrutida como uma das abordagens farmacológicas mais inovadoras para o tratamento das doenças metabólicas. A combinação de efeitos expressivos sobre perda de peso, controle glicêmico e redução da gordura hepática sugere uma estratégia capaz de atuar simultaneamente sobre diferentes mecanismos fisiopatológicos da obesidade e da MASLD. Nesse cenário, os resultados dos estudos em andamento poderão consolidar definitivamente o papel da retatrutida na prática clínica, ampliando as opções terapêuticas disponíveis e contribuindo para reduzir o impacto dessas condições sobre a saúde pública mundial (KATSI *et al.*, 2025).

4 CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa permitiu analisar as evidências científicas disponíveis acerca do uso da retatrutida no tratamento da obesidade e da doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MASLD). Os estudos avaliados demonstraram que a molécula apresenta elevada eficácia na promoção da perda ponderal, com resultados superiores aos observados em terapias incretínicas previamente estabelecidas, além de benefícios metabólicos relevantes relacionados ao controle glicêmico, à redução da adiposidade corporal e à melhora de fatores de risco cardiometabólicos. Adicionalmente, observou-se importante redução da gordura hepática em pacientes com MASLD, sugerindo potencial terapêutico não apenas para o manejo da obesidade, mas também para o tratamento das alterações hepáticas associadas à síndrome metabólica.

De modo geral, as evidências analisadas indicam que a retatrutida representa uma das abordagens farmacológicas mais promissoras atualmente em desenvolvimento para doenças metabólicas complexas. Sua atuação simultânea sobre os receptores de GLP-1, GIP e glucagon proporciona benefícios amplos sobre múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na obesidade e na MASLD. Contudo, apesar dos resultados altamente favoráveis, ainda são necessários estudos de longo prazo para confirmar a manutenção da eficácia observada, avaliar sua segurança prolongada e determinar seus efeitos sobre desfechos clínicos mais robustos. Ainda assim, os dados atuais sugerem que a retatrutida possui potencial para transformar o manejo terapêutico dessas condições e ampliar significativamente as opções disponíveis na prática clínica.

REFERÊNCIAS

ABOUELMAGD, A. A. *et al.* Efficacy and safety of retatrutide, a novel GLP-1, GIP, and glucagon receptor agonist for obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*, v. 38, n. 3, p. 291–303, 2025. DOI: **10.1080/08998280.2025.2456441**.

COSKUN, T. *et al.* LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: from discovery to clinical proof of concept. *Cell Metabolism*, v. 34, n. 9, p. 1234–1247, 2022. DOI: **10.1016/j.cmet.2022.07.013**.

JASTREBOFF, A. M. *et al.* Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 3, p. 205–216, 2022. DOI: **10.1056/NEJMoa2206038**.

JASTREBOFF, A. M. *et al.* Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity: a phase 2 trial. *New England Journal of Medicine*, v. 389, n. 6, p. 514–526, 2023. DOI: **10.1056/NEJMoa2301972**.

KATSI, V. *et al.* Retatrutide—A game changer in obesity pharmacotherapy. *Biomolecules*, v. 15, n. 6, p. 796, 2025. DOI: **10.3390/biom15060796**.

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

SANYAL, A. J. *et al.* Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 17, p. 1559–1569, 2021. DOI: **10.1056/NEJMoa2029349**.

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

WILDING, J. P. H. *et al.* Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 11, p. 989–1002, 2021. DOI: **10.1056/NEJMoa2032183**.