Achados favoráveis e desfavoráveis sobre o retatrutido

25 de outubro de 2026

Ensaios clínicos do retatrutido (LY3437943), um agonista triplo dos recetores de GIP/GLP-1/glucagão, descrevem uma perda de peso média substancial (18–25% às 80 semanas nos estudos de fase 3 TRIUMPH), melhorias glicémicas, benefícios cardio

Retatrutido é disponibilizado pela Rierink Compounds exclusivamente para investigação laboratorial. O retatrutido é um péptido unimolecular sintético concebido como agonista equilibrado dos recetores do polipéptido insulinotrópico dependente da glucose (GIP), do péptido semelhante ao glucagão tipo 1 (GLP-1) e do glucagão. Os materiais neste sítio destinam-se apenas a investigação laboratorial e não são medicamentos. A comunicação de resultados de ensaios em seres humanos não constitui orientação para administrar o material de investigação a pessoas ou animais.

Achados favoráveis comunicados

Um ensaio de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, de 2023 (Jastreboff et al., *New England Journal of Medicine*, PMID 37366315), em adultos com obesidade sem diabetes, demonstrou uma redução de peso dependente da dose, atingindo uma média dos mínimos quadrados de −24,2% com a dose de 12 mg às 48 semanas, face a −2,1% com placebo. As respostas categóricas foram elevadas, com 83% do grupo de 12 mg a alcançar pelo menos 15% de perda de peso. Observaram-se também melhorias em marcadores cardiometabólicos, incluindo a pressão arterial, os lípidos e a sensibilidade à insulina. Um subestudo de fase 2a em participantes com doença hepática esteatósica associada a disfunção metabólica (Sanyal et al., *Nature Medicine*, 2024, PMID 38858523) comunicou reduções relativas da gordura hepática até −82,4% às 24 semanas com a dose de 12 mg, face a +0,3% com placebo, tendo 86% atingido níveis normais de gordura hepática (<5%).

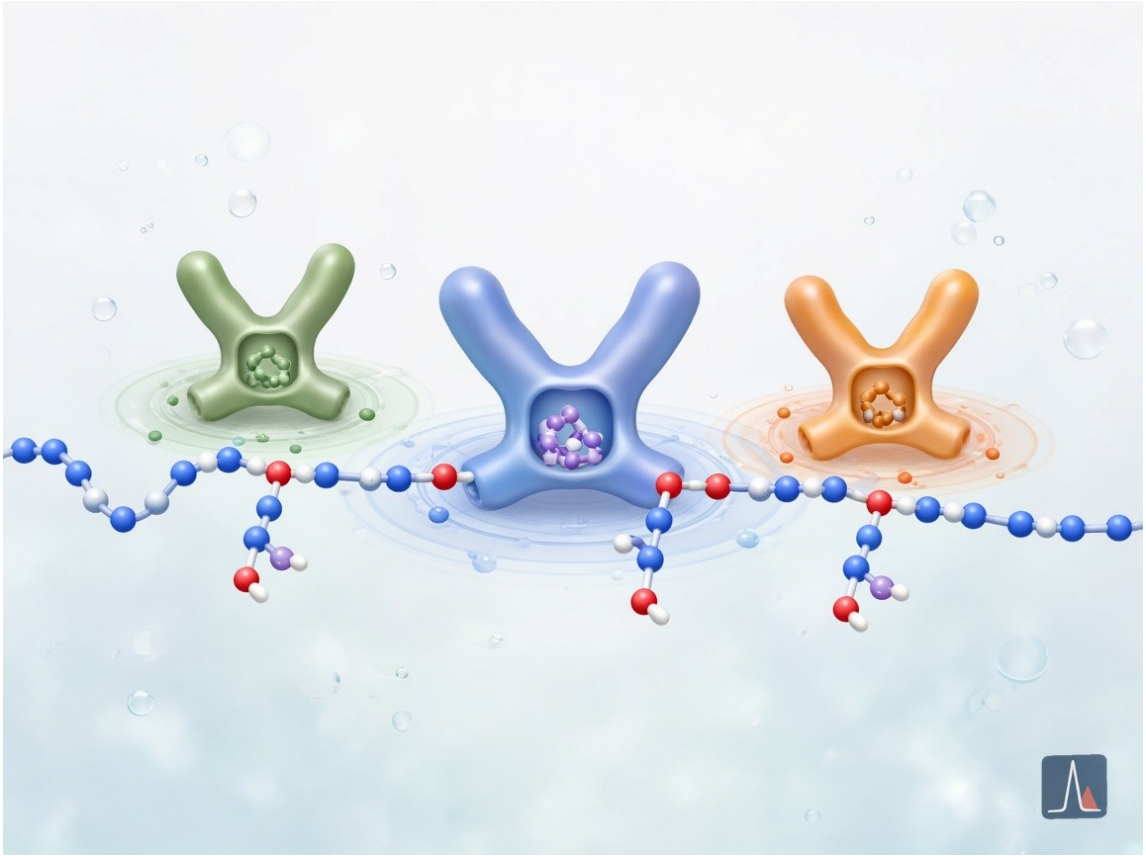
Os resultados do programa de fase 3 TRIUMPH, publicados em 2026, confirmam e alargam estes achados. No TRIUMPH-1 (Jastreboff et al., *New England Journal of Medicine*, 2026, DOI 10.1056/NEJMoa2604169, PMID 42814954; n=2339 adultos com obesidade ou excesso de peso e condições relacionadas com o peso, sem diabetes), a dose de 12 mg produziu uma variação média de peso de −25,0% (estimando do regime de tratamento) ou −28,3% (estimando de eficácia) às 80 semanas, face a aproximadamente −4% e −2% com placebo. Proporções substanciais alcançaram 25‰ou 30‰de perda de peso. Os benefícios estenderam-se a participantes com osteoartrite do joelho (reduções significativas da pontuação de dor WOMAC) e apneia obstrutiva do sono (reduções clinicamente relevantes do índice de apneia-hipopneia). O TRIUMPH-2 (*The Lancet*, 2026), em adultos com obesidade e diabetes tipo 2, mostrou uma perda de peso de aproximadamente 18,8% com 12 mg, a par de reduções da HbA1c até 1,6 pontos percentuais a partir de um valor basal de 7,7%. As leituras do TRIUMPH-3 e do TRIUMPH-4 reforçaram melhorias cardiometabólicas, incluindo reduções dos triglicéridos (até ~39%), do colesterol não-HDL, da pressão arterial sistólica (~9–11 mmHg), do perímetro da cintura e da proteína C reativa de alta sensibilidade (~51%).

Estudos pré-clínicos e mecanísticos sustentam estes resultados. Estudos in vitro e estruturais

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

(por exemplo, análises de crio-ME, *Cell Discovery*, 2024, PMID 39019866) confirmam uma ativação potente e equilibrada dos três recetores. Modelos animais de obesidade induzida pela dieta mostraram um aumento do dispêndio energético atribuível à componente de glucagão, a par de perda específica de gordura e de proteção metabólica. Uma revisão sistemática e meta-análise de 2025 de ensaios aleatorizados e controlados (*Baylor University Medical Center Proceedings*, DOI 10.1080/08998280.2025.2456441) agregou dados que confirmam reduções estatisticamente significativas do peso corporal (−14,33%), do IMC, do perímetro da cintura, da glucose em jejum, da HbA1c (−0,91%) e da pressão arterial, sem aumento estatisticamente significativo das taxas globais de eventos adversos face ao placebo (RR 1,11, p=0,24).

Em termos teóricos, estes dados tornam plausível que o agonismo triplo possa oferecer vantagens face a agonistas duplos das incretinas, através de efeitos combinados sobre a saciedade, a secreção de insulina e o dispêndio energético, embora as comparações diretas de longo prazo permaneçam limitadas.



Representação abstrata de um péptido de investigação com três recetores.

Achados desfavoráveis comunicados

Os eventos adversos gastrointestinais são os mais frequentemente comunicados em todo o programa clínico e são dependentes da dose. No TRIUMPH-1, a náusea ocorreu em 28,6–42,4% dos participantes com retatrutido (face a 14,8% com placebo), a diarreia em 25,2–34,1% (face a 13,5%), o vómito em até 25,3% (face a 4,8%) e a obstipação em ~26% (face a 10,9%). As taxas foram semelhantes ou ligeiramente inferiores em participantes com diabetes tipo 2 (TRIUMPH-2), mas permaneceram substancialmente elevadas face ao placebo. Os eventos foram em geral ligeiros a moderados, atingiram o pico durante o escalonamento da dose e

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

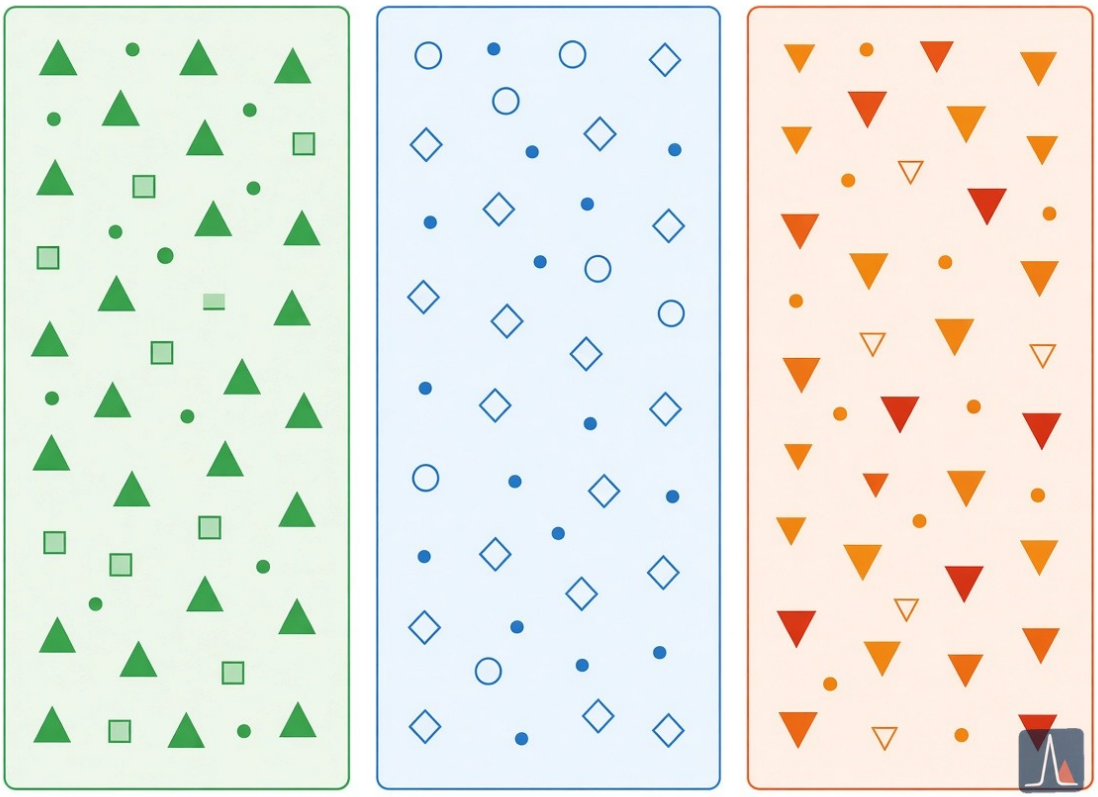
atenuaram-se frequentemente com o tempo; contudo, determinaram taxas mais elevadas de descontinuação do tratamento por eventos adversos (4,1–11,3% com 4–12 mg face a 4,9% com placebo no TRIUMPH-1; até 18,2% com 12 mg no TRIUMPH-4).

Um sinal distintivo é a disestesia (sensações cutâneas anómalas, como formigueiro, dormência ou ardor), comunicada em 4,5–12,5% (TRIUMPH-1/2) e até 20,9% (TRIUMPH-4, 12 mg) dos participantes, face a <1% com placebo. Parece relacionada com a dose e pensa-se estar ligada à atividade do recetor do glucagão, embora os eventos tenham sido tipicamente ligeiros e raramente tenham levado à descontinuação.

Os dados de fase 2 documentaram um aumento transitório e dependente da dose da frequência cardíaca em repouso, com pico por volta da semana 24 (~+9 bpm com 12 mg face a +0,8 bpm com placebo), antes de uma normalização parcial. A hipotensão foi também mais comum em alguns ensaios TRIUMPH (até 6% face a <1%). Riscos de classe observados com outras terapêuticas baseadas em incretinas, incluindo pancreatite, doença da vesícula biliar e lesão renal aguda relacionada com desidratação, foram comunicados em taxas baixas; a fase 2 referiu um pequeno número de casos de pancreatite e colecistite (nenhum nos braços de placebo, embora os números fossem pequenos). Meta-análises publicadas em 2025 referiram um risco acrescido de descontinuação do tratamento por eventos adversos (RR ~2,5 numa análise bayesiana), apesar de não haver aumento global estatisticamente significativo dos eventos adversos em algumas análises agregadas.

Relatos do mundo real provenientes de fontes não regulamentadas ou manipuladas (distintas do material de grau farmacêutico dos ensaios) descreveram padrões adicionais ou divergentes, incluindo fadiga, aumento paradoxal do apetite, insónia e queixas musculares, a par de preocupações de segurança como contaminação ou rotulagem incorreta do produto. Estes relatos não refletem condições de ensaios controlados.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.



Separação de achados favoráveis, nulos e desfavoráveis comunicados.

Resultados nulos, inconclusivos ou limitados pelo contexto

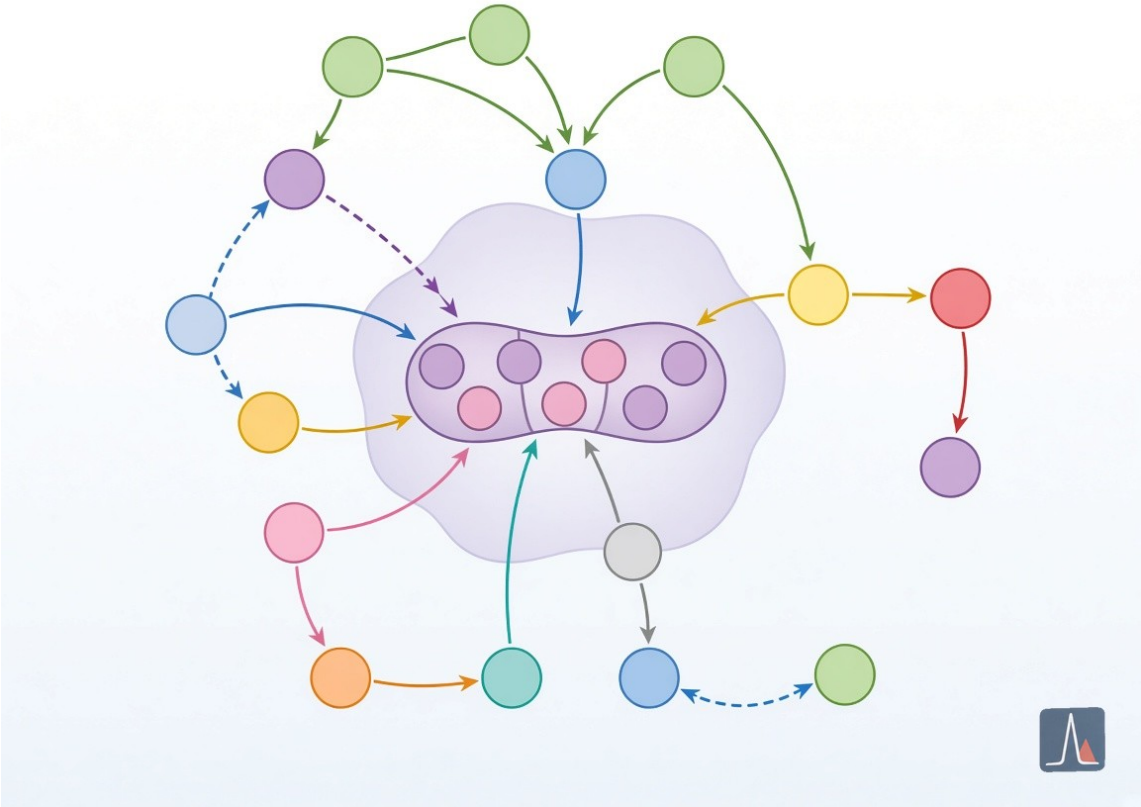
Os resultados cardiovasculares no TRIUMPH-3 foram inconclusivos. O hazard ratio para eventos cardiovasculares adversos major de três pontos foi de 1,12 (IC 95% 0,64–1,96) e, para um composto mais amplo de cinco pontos, de 0,82 (0,55–1,22); o número de eventos foi baixo e o ensaio não estava dimensionado como ensaio dedicado de resultados cardiovasculares. Os intervalos de confiança cruzaram 1,0, o que impede conclusões firmes de benefício ou dano.

Os dados de composição corporal de subestudos de DXA de fase 2, em participantes com diabetes tipo 2, indicaram que a massa gorda constituiu a maior parte do peso perdido (~62–69%), representando a perda de massa magra ~31–38% — uma proporção amplamente semelhante à de outros agentes incretínicos. Os dados de DXA ou de força funcional de fase 3 não foram totalmente detalhados nas publicações primárias, deixando incerto o impacto funcional das alterações da massa magra durante perdas de peso superiores a 25%, em particular em adultos mais velhos ou na ausência de exercício de resistência ou de ingestão proteica otimizada.

A magnitude da perda de peso foi atenuada em participantes com diabetes tipo 2, em comparação com os sem diabetes, um padrão observado em toda a classe das incretinas. Permanecem limitados os dados a longo prazo para além de 80–104 semanas, a manutenção do peso após a descontinuação e os efeitos sobre a saúde óssea, a incidência de cancro e a segurança tiroideia. Até outubro de 2026, não estava disponível nenhum ensaio de fase 3 publicado, completo e de comparação direta, face ao tirzepatido ou ao semaglutido. As meta-análises referiram heterogeneidade, dependência de dados preliminares em revisões

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

anteriores e a necessidade de ensaios maiores e mais longos para caracterizar eventos raros e a durabilidade.



Esquema conceptual de via associado ao composto de investigação.

Contexto da evidência e limitações recorrentes

A literatura publicada sobre o retatrutido demonstra uma eficácia clara e dependente da dose sobre o peso, a glicemia e várias comorbilidades relacionadas com a obesidade, que excede o que foi comunicado para muitos agentes anteriores em populações semelhantes. A adição do agonismo do recetor do glucagão parece contribuir para um maior dispêndio energético e utilização de gordura em sistemas pré-clínicos, o que pode explicar aspetos da magnitude da perda de peso observada. Contudo, o perfil de tolerabilidade, caracterizado por eventos gastrointestinais proeminentes e pelo novo sinal de disestesia, resulta em taxas de descontinuação mais elevadas nas doses máximas do que as observadas com alguns agonistas duplos aprovados. A utilização no mundo real de material não farmacêutico introduz riscos adicionais não observados em ensaios controlados com composto de grau BPF.

As limitações recorrentes do conjunto de dados incluem populações selecionadas dos ensaios (frequentemente com IMC elevado e participantes motivados), um seguimento relativamente curto para uma condição crónica, uma avaliação com poder insuficiente de eventos raros ou de latência longa e a ausência de dados maduros de resultados cardiovasculares. As revisões sistemáticas sublinham que, embora os sinais de eficácia sejam fortes, a certeza quanto à segurança e à eficácia a longo prazo em populações mais amplas continua em desenvolvimento. Serão necessários estudos futuros, incluindo ensaios concluídos de resultados cardiovasculares e evidência do mundo real com produto aprovado (se for aprovado), para refinar o perfil

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

benefício-risco.

Os investigadores que utilizem retatrutido em contextos laboratoriais devem interpretar os dados humanos publicados estritamente no contexto de condições de ensaios clínicos controlados com material de grau farmacêutico. Os achados de modelos animais ou in vitro não se traduzem diretamente na utilização humana. Materiais de investigação laboratorial relacionados no catálogo da Rierink incluem tirzepatido, semaglutido, cagrilintido, mazdutido e survodutido.



Contexto de instrumentação laboratorial para materiais de investigação.

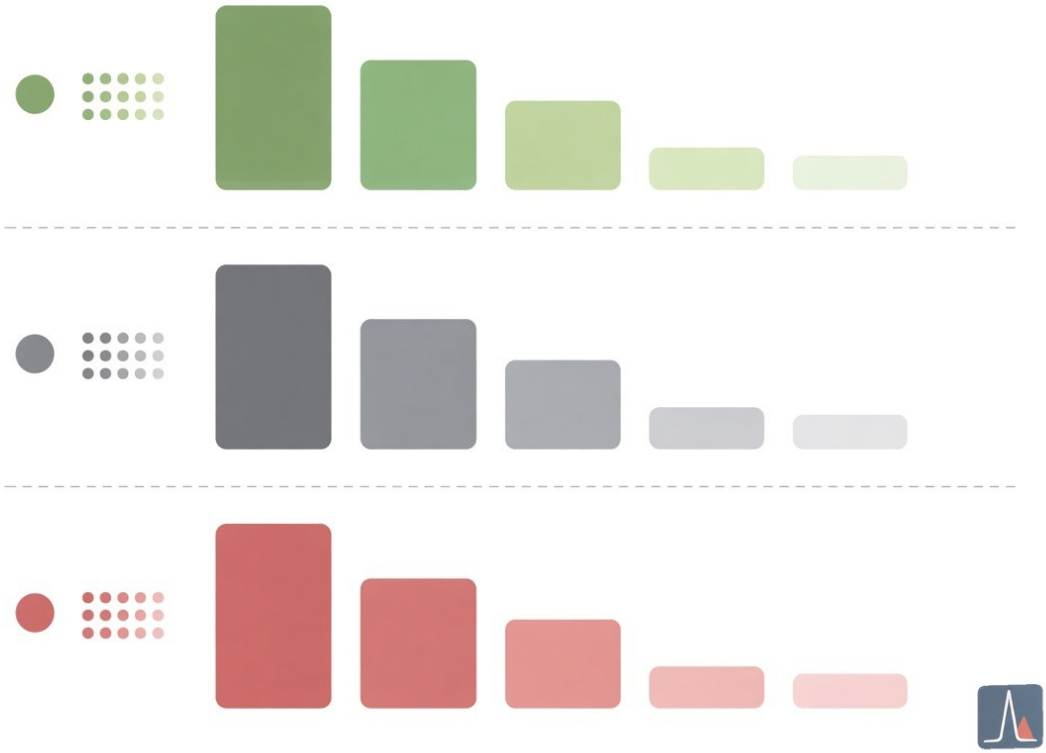
Fontes

• Jastreboff AM et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity. *N Engl J Med*. 2023. PMID: 37366315. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972 (fase 2).
• Jastreboff AM et al. Retatrutide, a Triple Hormone Receptor Agonist, for Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2026. DOI: 10.1056/NEJMoa2604169. PMID: 42814954 (TRIUMPH-1).
• Retatrutide in adults with obesity and type 2 diabetes (TRIUMPH-2). *Lancet*. 2026. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)01861-1.
• Sanyal AJ et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nat Med*. 2024. PMID: 38858523.
• Revisão sistemática e meta-análise de 2025. *Baylor University Medical Center Proceedings*. DOI: 10.1080/08998280.2025.2456441.
• Artigo de perspetivas estruturais. *Cell Discovery*. 2024. PMID: 39019866.

Foram revistas, para consistência, notas de imprensa adicionais da Lilly, meta-análises e

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

resumos de segurança de 2025–2026. Todas as afirmações estão ligadas a publicações indexadas com DOI ou PMID.



Equilíbrio visual das categorias de resultados favoráveis, nulos e desfavoráveis.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.