Retatrutida em estudos indexados

6 de novembro de 2026

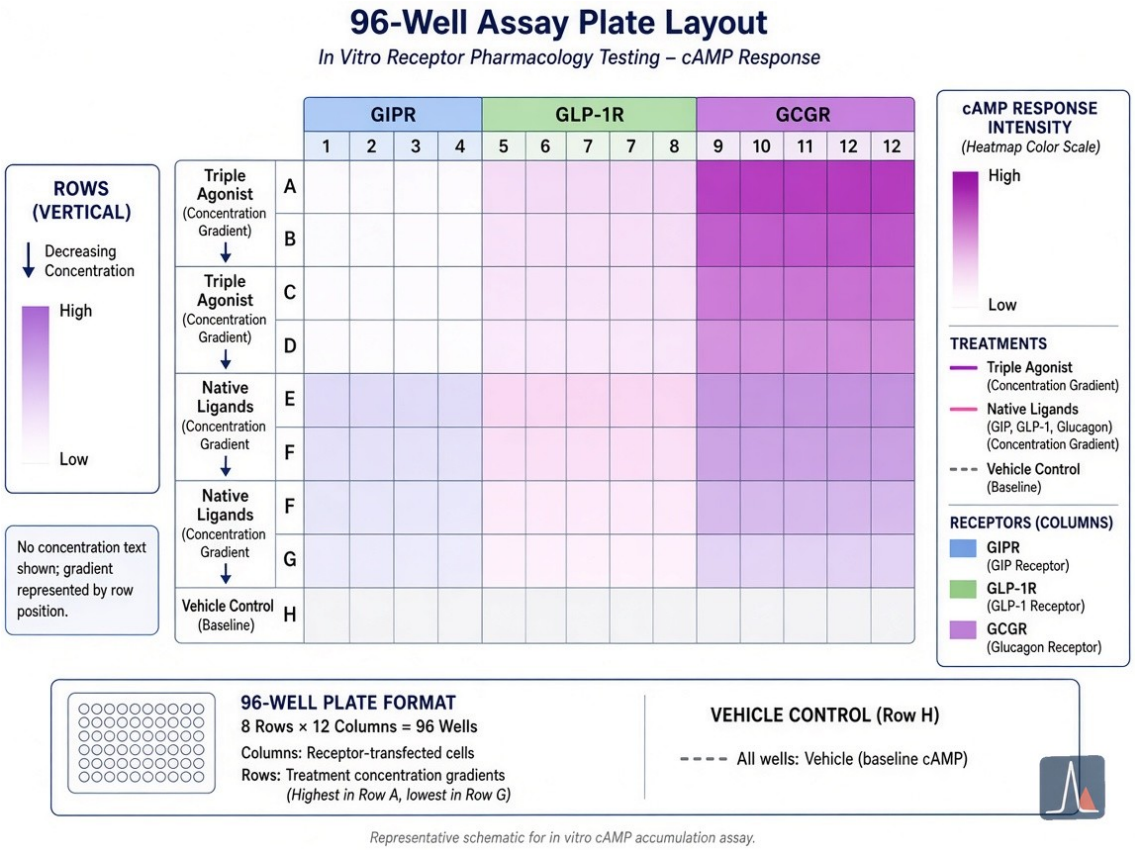
Registos indexados no ClinicalTrials.gov e no PubMed caracterizam a Retatrutida (LY3437943) como objeto de numerosos ensaios aleatorizados de fase 2 e fase 3, em dupla ocultação e controlados por placebo, que repor

Identidade química e contexto de catálogo

A entrada de catálogo da retatrutida em /compounds/retatrutide lista-a como um único lipopeptídeo sintético quimicamente definido, fornecido sob a forma de pó liofilizado de elevada pureza, apenas para investigação laboratorial metabólica. Os materiais deste sítio destinam-se apenas a investigação laboratorial e não são medicamentos. Reportar o que estudos indexados publicados encontraram não constitui orientação para utilizar o material de investigação de qualquer forma específica.

Os registos de estudos indexados (PubMed, ClinicalTrials.gov, NEJM, Lancet) referem de forma consistente a mesma entidade molecular (código de desenvolvimento LY3437943) em farmacologia inicial, estudos de intervalo de dose e ensaios de registo. No final de 2026, o ClinicalTrials.gov indexa aproximadamente 17–34 entradas (as fontes variam conforme a inclusão de subestudos e extensões), predominantemente patrocinadas pela Eli Lilly, abrangendo a fase 1 (FC/FD/segurança em voluntários saudáveis e em DM2), a fase 2 (obesidade, DM2, subestudos de MASLD, DRC) e um amplo programa de fase 3 no âmbito de protocolos-mestre (TRIUMPH para obesidade e comorbilidades, TRANSCEND para DM2, SYNERGY para MASLD/MASH). O recrutamento total nos principais ensaios excede 24 000 participantes. Os registos descrevem administração subcutânea semanal com regimes de escalonamento da dose, desenhos de grupos paralelos em dupla ocultação controlados por placebo (ou com comparador ativo), aconselhamento sobre estilo de vida e critérios de avaliação primários centrados na variação percentual do peso corporal, na HbA1c, no índice de apneia–hipopneia (IAH) ou nas pontuações WOMAC da dor em subgrupos aninhados.

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.



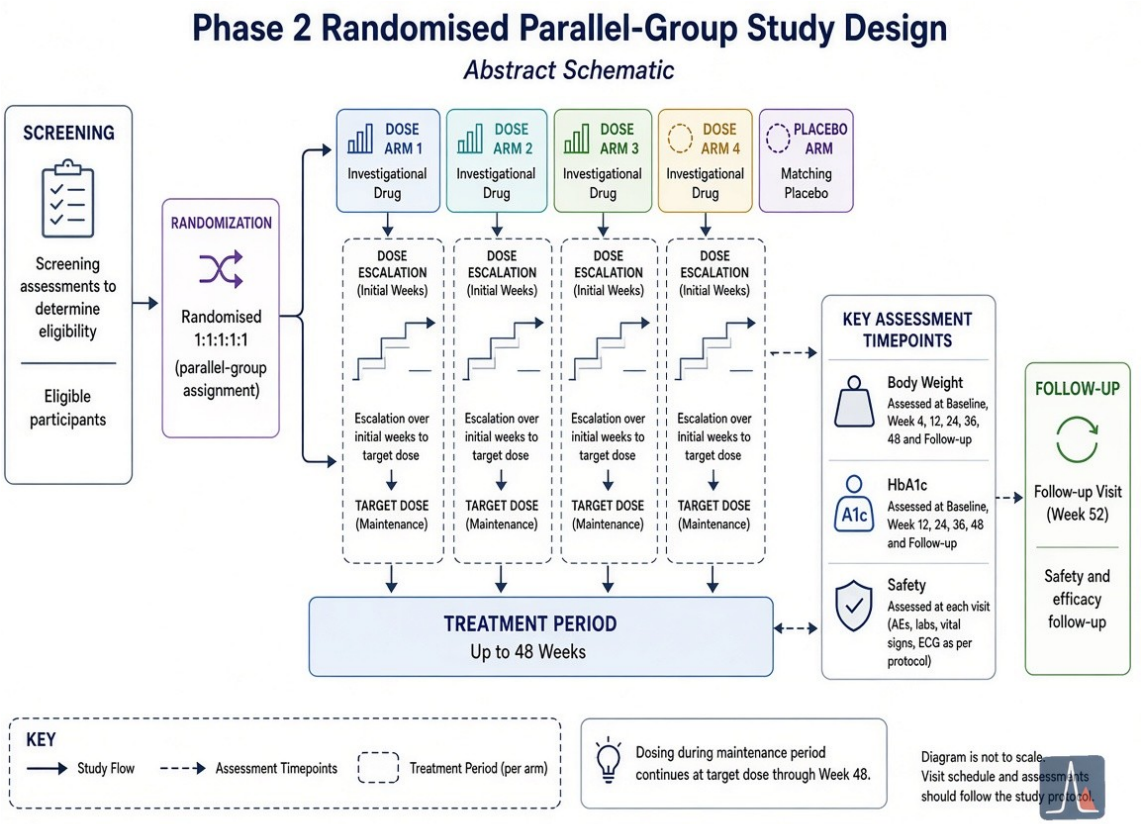
Esquema de placa de ensaio in vitro de ativação de recetores utilizado em registos indexados fundamentais de farmacologia da retatrutida.

Descoberta fundamental, farmacologia de recetores e registos in vitro

A literatura indexada de descoberta de 2022 (Cell Metabolism, PMID 35985340) caracteriza a retatrutida, em sistemas celulares transfectados com recetores, como agonista completo dos recetores de GIP, de GLP-1 e de glucagon, com um equilíbrio específico de potência (mais elevada no GIPR, equilibrada no GLP-1R e no GCGR relativamente aos ligandos nativos). Ensaios in vitro de acumulação de AMPc e de ligação em células HEK293 e em hepatócitos primários demonstraram respostas dependentes da concentração, utilizadas para estabelecer o perfil farmacológico antes dos testes in vivo. Estes artigos de método e in vitro surgem nos registos indexados como referência fundamental para todos os desenhos de ensaio subsequentes. Artigos de método indexados posteriores referem formatos semelhantes de ativação de recetores ou de ensaios de biomarcadores, utilizados para apoiar a análise de amostras clínicas.

Em teoria, com base nestes perfis de recetores, o agonismo combinado poderia produzir efeitos aditivos sobre o dispêndio energético, a regulação do apetite e o metabolismo lipídico hepático em modelos metabólicos, embora essa extrapolação permaneça teórica e não seja uma propriedade reportada do material de investigação.

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.

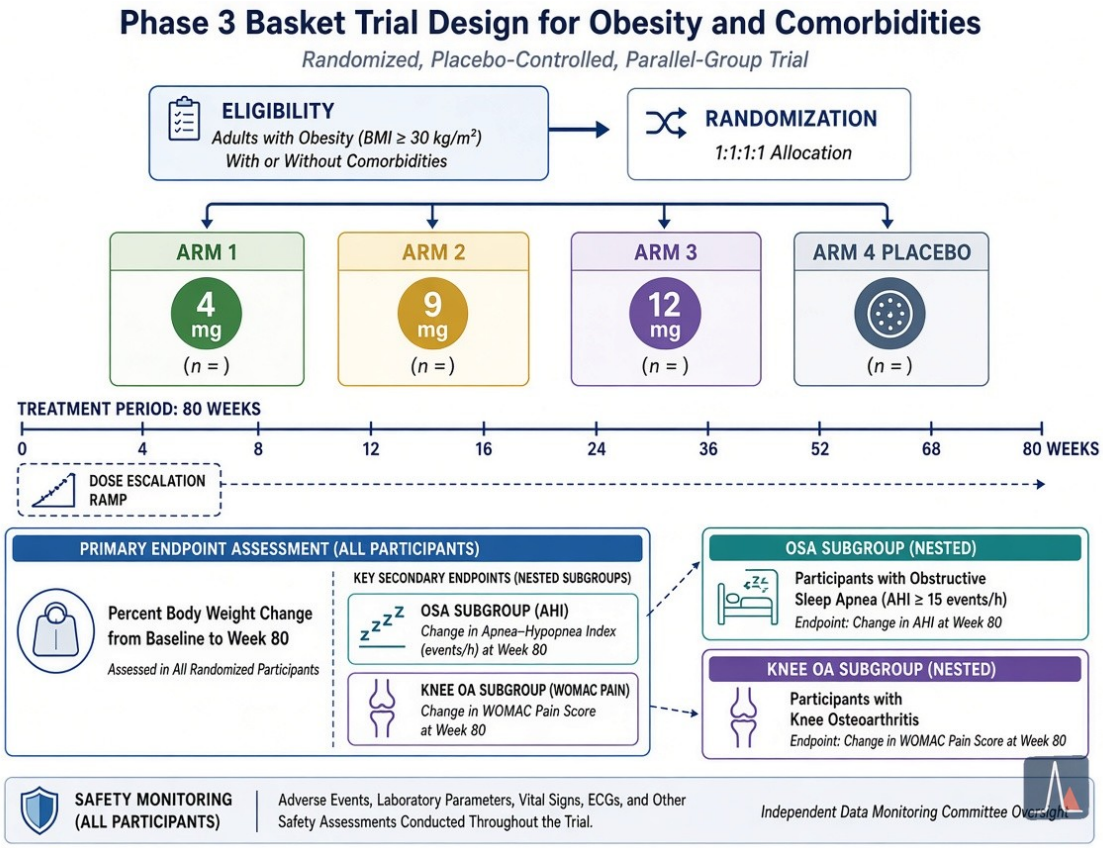


Representação esquemática do desenho típico de ensaio de fase 2 de intervalo de dose que surge nos registos indexados da retatrutida.

Registos pré-clínicos em modelos animais (2022–2026)

Estudos animais indexados (sobretudo ratinhos com obesidade induzida pela dieta, ratos, hamsters e primatas não humanos) reportam reduções dependentes da dose do peso corporal (até 30–40% em alguns protocolos de 12 semanas), da massa gorda e dos triglicéridos hepáticos, bem como melhorias da sensibilidade à insulina e da histologia da MASLD, em comparação com controlos de veículo ou de agonista duplo. Os registos assinalam um aumento do dispêndio energético atribuível à atividade do recetor de glucagon, compensado pelos componentes incretínicos de modo a evitar hiperglicemia líquida. Estes artigos (incluindo modelos de MASH e de composição corporal) surgem em revistas indexadas como apoio à fundamentação de critérios de avaliação em ensaios humanos, tais como a gordura hepática por RM-PDFF e subestudos de composição corporal. Achados nulos ou dependentes do contexto em certos modelos (por exemplo, preservação variável da massa magra) são também assinalados na literatura pré-clínica indexada.

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.



Esquema do desenho de ensaio de fase 3 do tipo TRIUMPH, a partir de registos indexados de protocolos-mestre.

Registos de ensaios aleatorizados de fase 2 (publicações de 2023–2024)

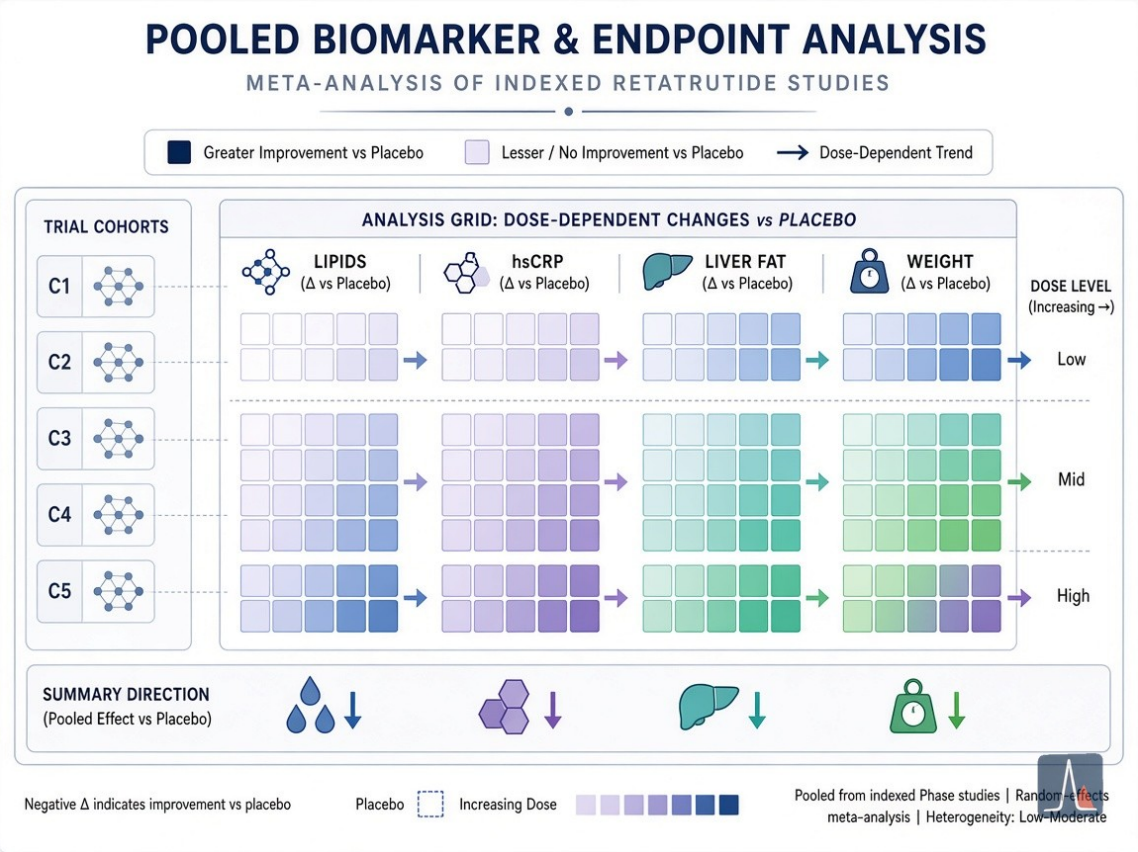
Os registos indexados de fase 2 incluem o NCT04881760 (NEJM 2023, n=338 adultos com obesidade ou com excesso de peso e comorbilidades, 48 semanas): a variação percentual média dos mínimos quadrados do peso corporal às 48 semanas atingiu –24,2% com a dose mais elevada, face a –2,1% com placebo; as proporções que alcançaram perda de peso 15%ou 20% foram marcadamente mais elevadas nos braços ativos. Um ensaio paralelo de fase 2 em DM2 (Lancet 2023, NCT04867785, n=281) reportou reduções da HbA1c até –2,02% e perda de peso até –16,9% face ao placebo às 36 semanas. Um subestudo de MASLD (Nature Medicine 2024) indexou uma redução relativa substancial da gordura hepática (aproximadamente 80–86% nos braços de dose mais elevada). Elementos de desenho comuns nestes registos incluem escalonamento da dose para atenuar questões de tolerabilidade, vários braços de dose (1–12 mg) e avaliação de biomarcadores cardiometabólicos. Análises post-hoc em registos indexados mostraram melhorias nos lípidos, na hsCRP e em marcadores inflamatórios.

Registos dos programas de fase 3 TRIUMPH e TRANSCEND (publicações de 2025–2026)

O protocolo-mestre TRIUMPH surge em artigos indexados de desenho (Diabetes, Obesity and Metabolism, 2026) como uma abordagem em cesto com elementos nucleares partilhados entre indicações. O TRIUMPH-1 (NEJM 2026, NCT05929066, n=2339 adultos com obesidade sem

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.

diabetes, 80 semanas) reportou uma variação percentual média do peso de –17,6% (4 mg), –23,7% (9 mg) e –25,0% (12 mg) face a –3,9% com placebo (estimando do regime de tratamento); os critérios de avaliação coprimários mostraram reduções estatisticamente significativas da pontuação WOMAC da dor no subgrupo de osteoartrose do joelho (n=574) e do IAH no subgrupo de apneia obstrutiva do sono (n=243). O TRIUMPH-2 (Lancet 2026, NCT05929079, n=1152 adultos com obesidade e DM2) registou perda de peso até –18,8% (12 mg) face a –5,1% com placebo, com melhorias glicémicas correspondentes. O TRANSCEND-T2D-1 (Lancet 2026), em monoterapia na DM2, reportou reduções da HbA1c de –1,69% a –1,94% face a –0,81% com placebo às 40 semanas, juntamente com perda de peso. O ensaio de comparação direta TRANSCEND-T2D-2 (2026) indexou superioridade face à semaglutida 2 mg na perda de peso (aproximadamente 20,9% vs 9,4%) e nos critérios de avaliação glicémicos. Registos adicionais do TRIUMPH-3 (DCV), do TRIUMPH-4 (osteoartrose do joelho autónoma) e dos ainda em curso TRIUMPH-Outcomes (n 10000, resultados CV/renais) e SYNERGY (resultados em MASH) completam o quadro indexado de registo. As taxas de conclusão foram elevadas (84%em alguns ensaios); muitos registos indicam conclusão primária em 2025–2026, com módulos de resultados ou publicações associadas.



Esquema de grelha de biomarcadores e de critérios de avaliação a partir de registos agregados ou de subestudos na literatura indexada da retatrutida.

Segurança, tolerabilidade e perfis de acontecimentos adversos nos registos

Os dados de segurança nos registos indexados de ensaios identificam de forma consistente acontecimentos gastrointestinais (náuseas, diarreia, vómitos, obstipação) como os

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.

acontecimentos adversos mais frequentes, ocorrendo de modo dependente da dose e, em geral, ligeiros a moderados. A descontinuação por acontecimentos adversos variou de 4–12% nos braços de dose mais elevada face a 5%com placebo nos registos de fase 3; a titulação lenta atenuou a incidência em protocolos posteriores. Aumentos transitórios da frequência cardíaca (com pico por volta da semana 24 e declínio subsequente) e relatos de hipotensão ou disestesia foram assinalados com maior frequência com retatrutida do que com placebo. Os acontecimentos adversos graves e as taxas de mortalidade foram semelhantes ou numericamente um pouco mais elevados, mas considerados pelos investigadores, nos registos publicados, como não relacionados com o fármaco do estudo. Não surgiram sinais de hipoglicemia grave em populações sem diabetes ou com DM2. Meta-análises indexadas em 2024–2026 (por exemplo, Expert Rev Clin Pharmacol, High Blood Press Cardiovasc Prev) agregam dados que confirmam melhorias estatisticamente significativas do peso, do IMC, do perímetro da cintura, da pressão arterial e dos lípidos face ao placebo, assinalando ao mesmo tempo um risco acrescido de acontecimentos adversos gastrointestinais (RR 1,1–2,9consoante a gravidade). Hipersensibilidade e reações no local de injeção surgem com taxas baixas. Estes resumos de segurança aparecem de forma uniforme nas publicações de resultados dos registos e nos suplementos das revistas.

Contexto da evidência, limitações recorrentes e implicações para o catálogo

Os registos indexados retratam um programa de desenvolvimento em rápida maturação, com relações dose–resposta consistentes para a perda de peso e para critérios de avaliação metabólicos, em milhares de participantes, em ECR de desenho rigoroso. São reportados resultados primários favoráveis sobre o peso, a glicemia, a gordura hepática, a dor no joelho e a apneia do sono, sem sinais importantes de eficácia nula nas análises primárias; contudo, os critérios de avaliação secundários e exploratórios mostram heterogeneidade conforme a dose, a população (maior perda de peso em coortes sem diabetes do que em coortes com DM2) e o estimando (eficácia vs regime de tratamento). Limitações recorrentes assinaladas em artigos indexados e em registos de desenho incluem o financiamento pelo patrocinador em todos os grandes ensaios, populações predominantemente ocidentais, durações de ensaio relativamente curtas a médias face à gestão da obesidade ao longo da vida e a necessidade de dados maduros de resultados cardiovasculares e hepáticos a longo prazo (ainda em recrutamento ou pendentes no final de 2026). Não se pode excluir um viés de publicação a favor de resultados positivos, embora várias meta-análises independentes corroborem a magnitude do efeito. Achados nulos ou inconsistentes surgem sobretudo na tolerabilidade com escalonamento rápido ou em subconjuntos específicos de biomarcadores.

Para investigadores de laboratório, a entrada de catálogo em /compounds/retatrutide disponibiliza um material de investigação quimicamente definido cujas propriedades podem ser estudadas em sistemas de ensaio ou em modelos animais que espelhem protocolos descritos nestes registos indexados (por exemplo, ensaios de ativação de recetores, modelos metabólicos de obesidade induzida pela dieta ou painéis de biomarcadores). Os registos fornecem métodos pormenorizados de reconstituição com reagentes de laboratório, tais como água BAC ou água antibacteriana, em contextos experimentais. A densidade de dados indexados faz da retatrutida um dos peptídeos de investigação com agonismo triplo mais amplamente documentados para investigação laboratorial controlada. Encoraja-se os investigadores a consultar diretamente os

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.

registos NCT primários, os PMID e os DOI para replicação de protocolos.

Fontes

• Jastreboff AM et al. Triple–Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. N Engl J Med. 2023;389(6):514-526. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972. PMID: 37366315.
• Jastreboff AM et al. Retatrutide, a Triple Hormone Receptor Agonist, for Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2026;395(18):1781-1793. DOI: 10.1056/NEJMoa2604169. PMID: 42814954.
• Davies M et al. Retatrutide in adults with obesity and type 2 diabetes (TRIUMPH-2). Lancet. 2026;408(10563):1455-1472. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)01861-1.
• Coskun T et al. Discovery and preclinical characterization of LY3437943. Cell Metab. 2022;34(8):1153-1166.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.07.013. PMID: 35985340.
• Multiple meta-analyses (Expert Rev Clin Pharmacol 2025; High Blood Press Cardiovasc Prev 2026; Metabolism Open 2024) and ClinicalTrials.gov entries (NCT04881760, NCT05929066, NCT05929079, NCT06354660, NCT07165028, NCT06383390, and related).
• Additional indexed design, biomarker, and substudy papers (Diabetes Obes Metab 2026; Nat Med 2024).

Todas as fontes consultadas via PubMed, Europe PMC ou páginas diretas das revistas. Registos atualizados em novembro de 2026.

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.