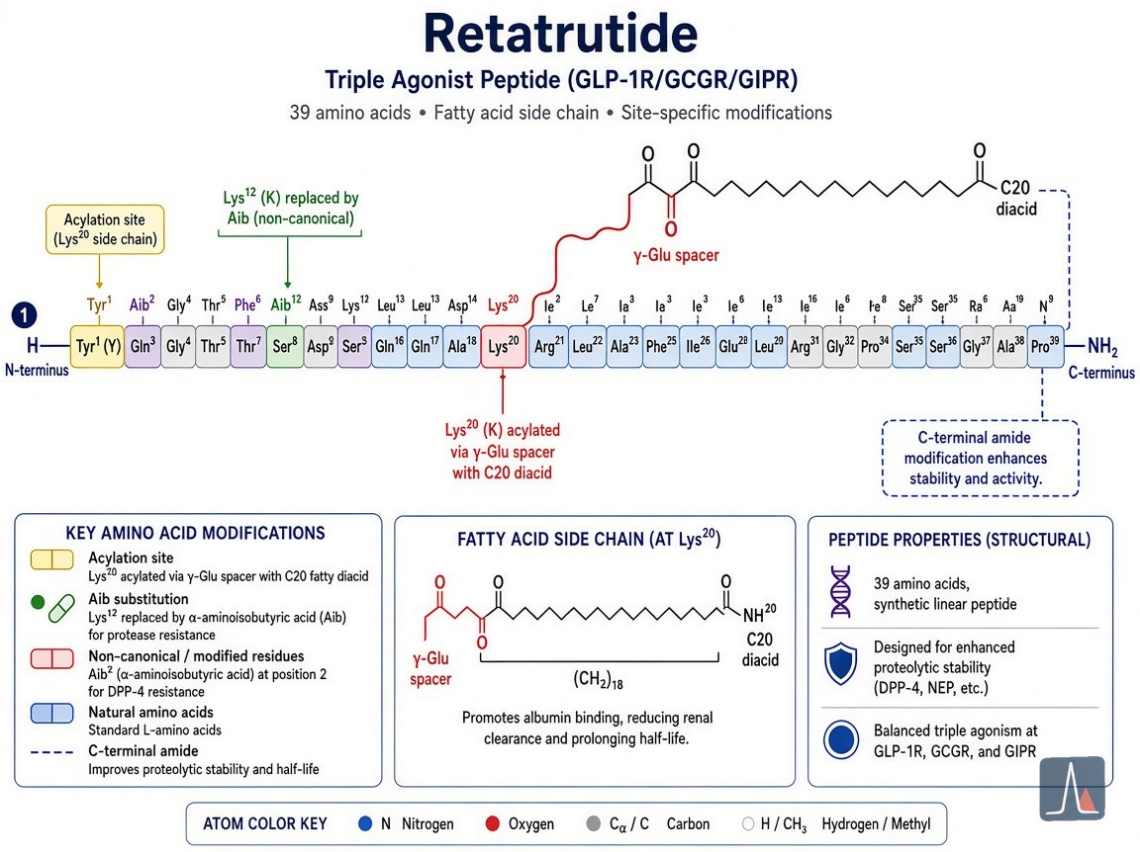
Agonismo triplo do retatrutido: farmacologia pré-clínica e resultados clínicos do programa TRIUMPH

25 de outubro de 2026

Artigos pré-clínicos e clínicos indexados descrevem o retatrutido (LY3437943) como um agonista triplo unimolecular dos recetores de GIP, GLP-1 e glucagon, estudado quanto à perda de peso, ao controlo glicémico, ao gasto energético e a parâm

Identidade química e contexto de catálogo

O retatrutido é um péptido linear sintético de 39 aminoácidos conjugado a uma cadeia lateral de ácido gordo diácido C20 para semivida prolongada e administração semanal. Foi concebido com substituições específicas de aminoácidos para obter agonismo equilibrado no recetor do polipéptido insulinotrópico dependente da glucose (GIPR), no recetor do péptido semelhante ao glucagon-1 (GLP-1R) e no recetor do glucagon (GCGR), com potência relativa tipicamente mais elevada no GIPR. Este mecanismo triplo destina-se a combinar a supressão do apetite e a sensibilização à insulina (GIP/GLP-1) com o aumento do gasto energético e a oxidação lipídica hepática (glucagon). O retatrutido está catalogado apenas para investigação laboratorial e não é um medicamento. Esses registos não estabelecem a utilização do frasco de investigação.

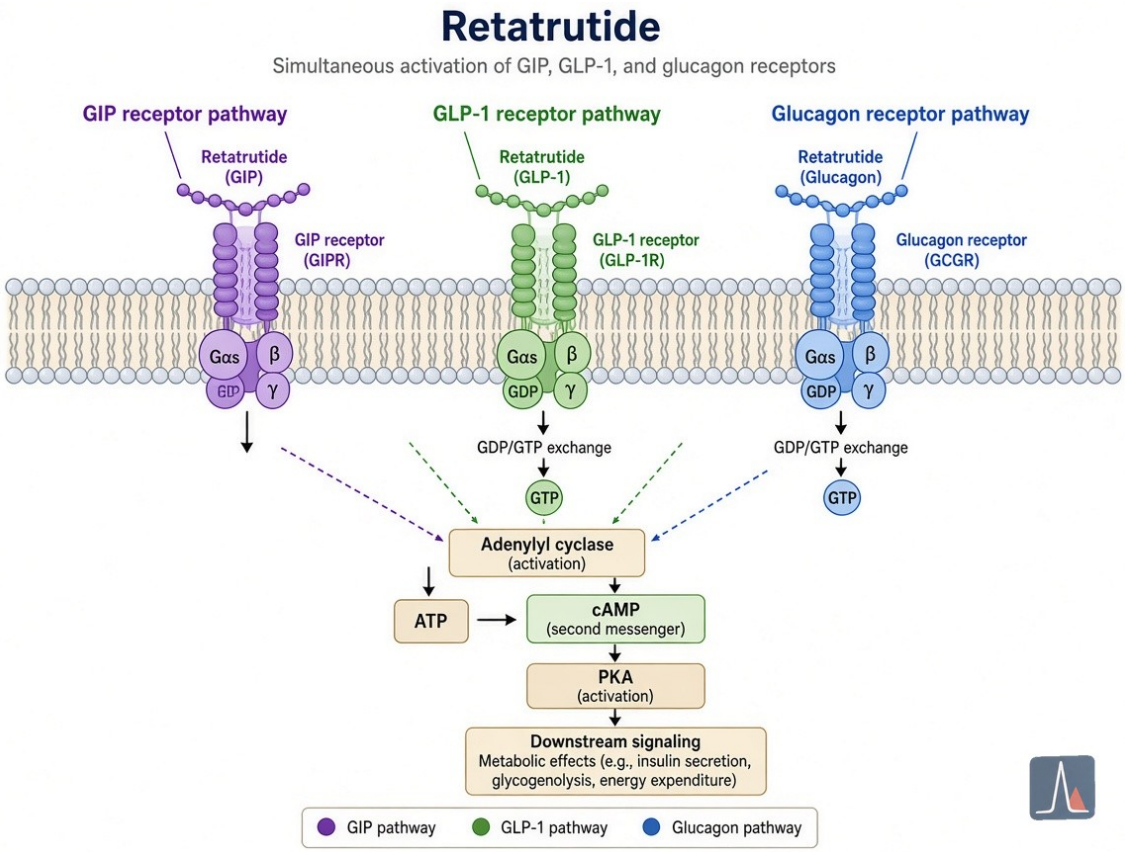


Estrutura química do retatrutido (LY3437943).

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.

Estudos fundacionais de descoberta e de farmacologia in vitro dos três recetores (artigos in vitro e de método, 2022–2025)

O artigo fundacional de descoberta e caracterização descreveu a engenharia do LY3437943 e demonstrou, em ensaios celulares de acumulação de AMPc, potência e eficácia específicas nos três recetores humanos, distinguindo o seu perfil dos ligandos endógenos e dos agonistas duais. Trabalho subsequente de biologia estrutural forneceu estruturas de crio-ME do retatrutido ligado a cada recetor em complexo com a proteína Gs, elucidando interações moleculares que sustentam a sinalização equilibrada. Estes estudos in vitro estabeleceram a base mecanística para os aumentos do gasto energético e do catabolismo lipídico mediados pelo glucagon observados em ensaios subsequentes em hepatócitos e adipócitos. Artigos de método validaram métodos analíticos de deteção para estudos farmacocinéticos e de metabolitos.



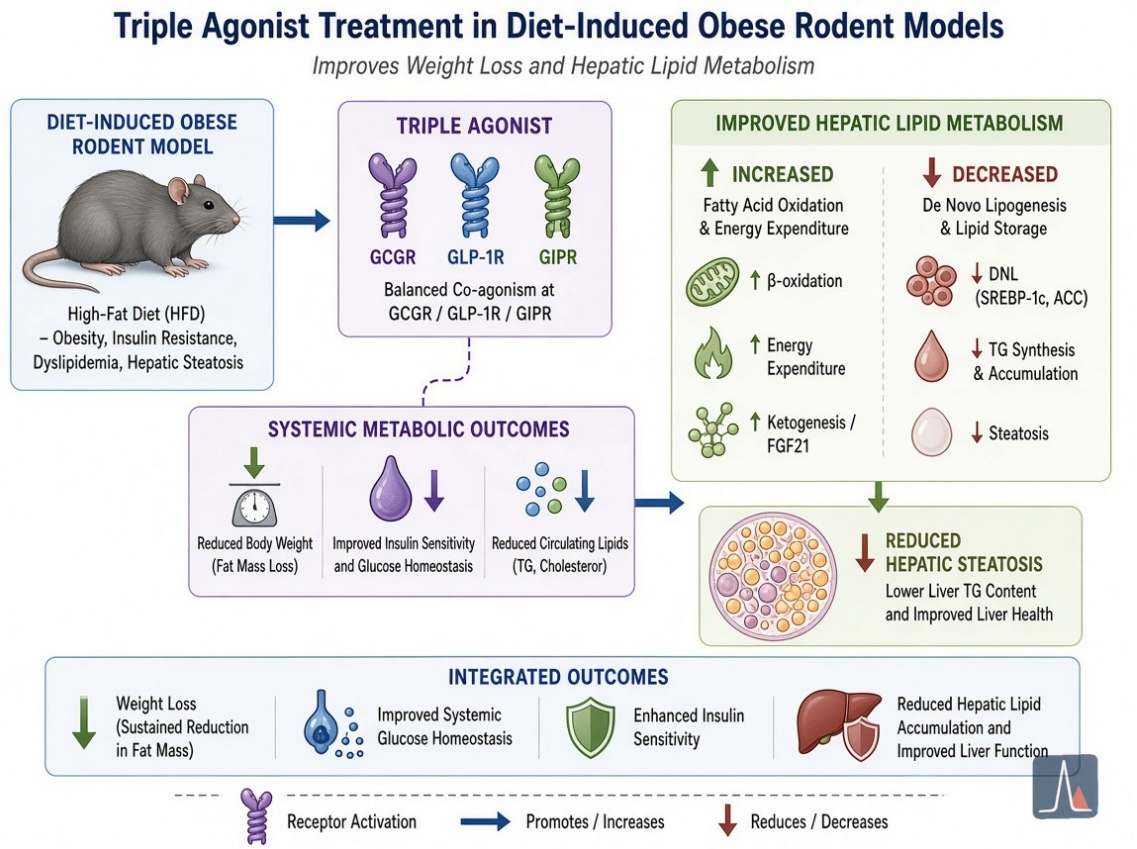
Mecanismo de agonismo triplo dos recetores pelo retatrutido.

Modelos animais pré-clínicos de obesidade induzida pela dieta, MASH, gasto energético e proteção metabólica (artigos em animais, 2022–2026)

Modelos de murganho, rato e hamster com obesidade induzida pela dieta (DIO) demonstraram perda de peso dependente da dose (até cerca de 31% em relatos selecionados), redução preferencial da massa gorda, aumento do gasto energético atribuído à ativação do recetor do glucagon e melhorias marcadas da sensibilidade à insulina (redução do HOMA-IR). Modelos de MASH mostraram reduções substanciais dos triglicéridos hepáticos, das pontuações de

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.

esteatose e de marcadores de inflamação e fibrose, com alguns estudos a referir normalização do conteúdo de gordura hepática. Modelos adicionais exploraram benefícios cognitivos em ratos diabéticos, tendências para proteção renal em modelos agudos de STZ (embora nem sempre estatisticamente significativas após correção para comparações múltiplas) e efeitos na obesidade monogénica. Os resultados foram, em geral, favoráveis para os parâmetros metabólicos, mas salientaram desfechos dependentes do contexto e a necessidade de estudos de maior duração.

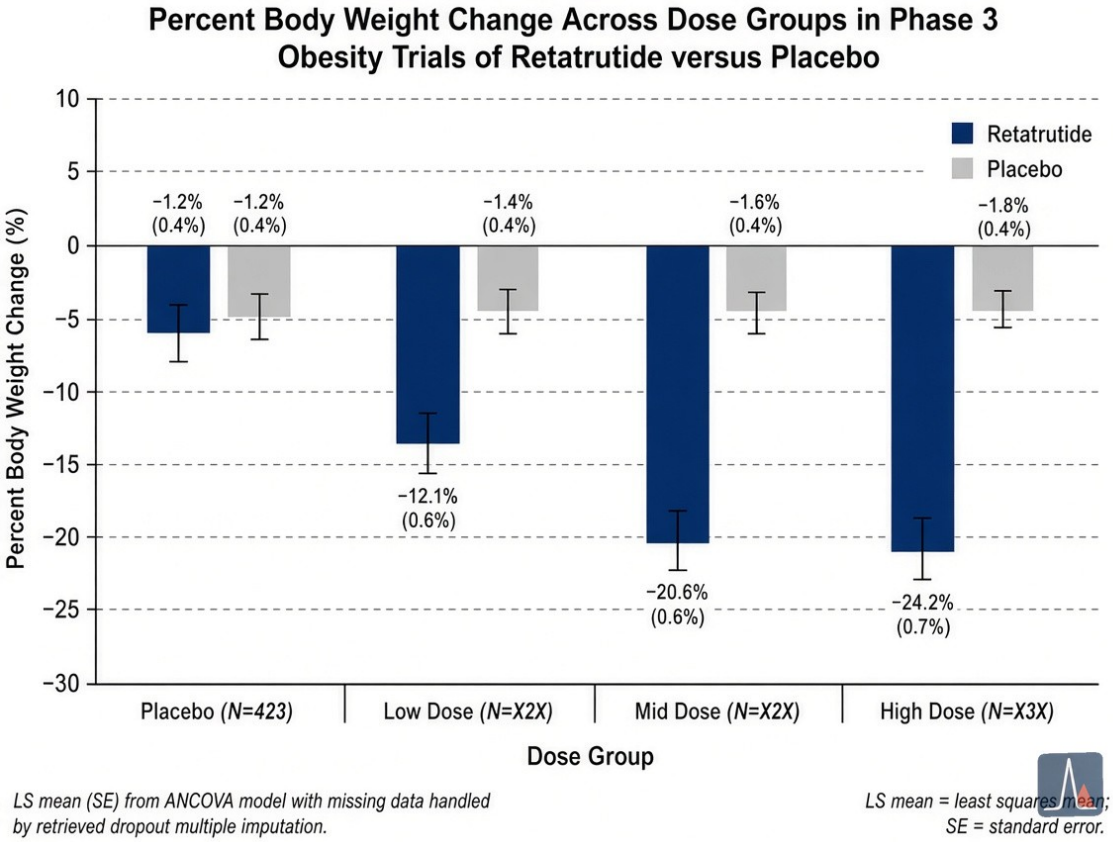


Resultados de modelos pré-clínicos de DIO e MASH.

Ensaios de fase 2 aleatorizados, controlados por placebo e de determinação de dose na obesidade e na diabetes tipo 2 (ensaios clínicos, 2023–2024)

Um ensaio fundamental de fase 2 em adultos com obesidade (NEJM, 2023; n=338; 48 semanas) referiu uma variação média dos mínimos quadrados do peso até −24,2% com 12 mg, face a −2,1% com placebo, com proporções elevadas a atingir perdas 15%e 20%.Um ensaio paralelo na diabetes tipo 2 mostrou reduções da HbA1c até −2,02 pontos percentuais e perda de peso até −16,9%. Um subestudo da gordura hepática (Nature Medicine, 2024) demonstrou reduções relativas de 82,4% com 12 mg, com 86% dos participantes a atingir níveis normais de gordura hepática. Os acontecimentos gastrointestinais (náuseas, diarreia, vómitos) foram os acontecimentos adversos mais frequentes, na maioria ligeiros a moderados e a atenuar-se com o escalonamento da dose. Não foram assinaladas hipoglicemia grave nem novos sinais de segurança para além da classe das incretinas.

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.

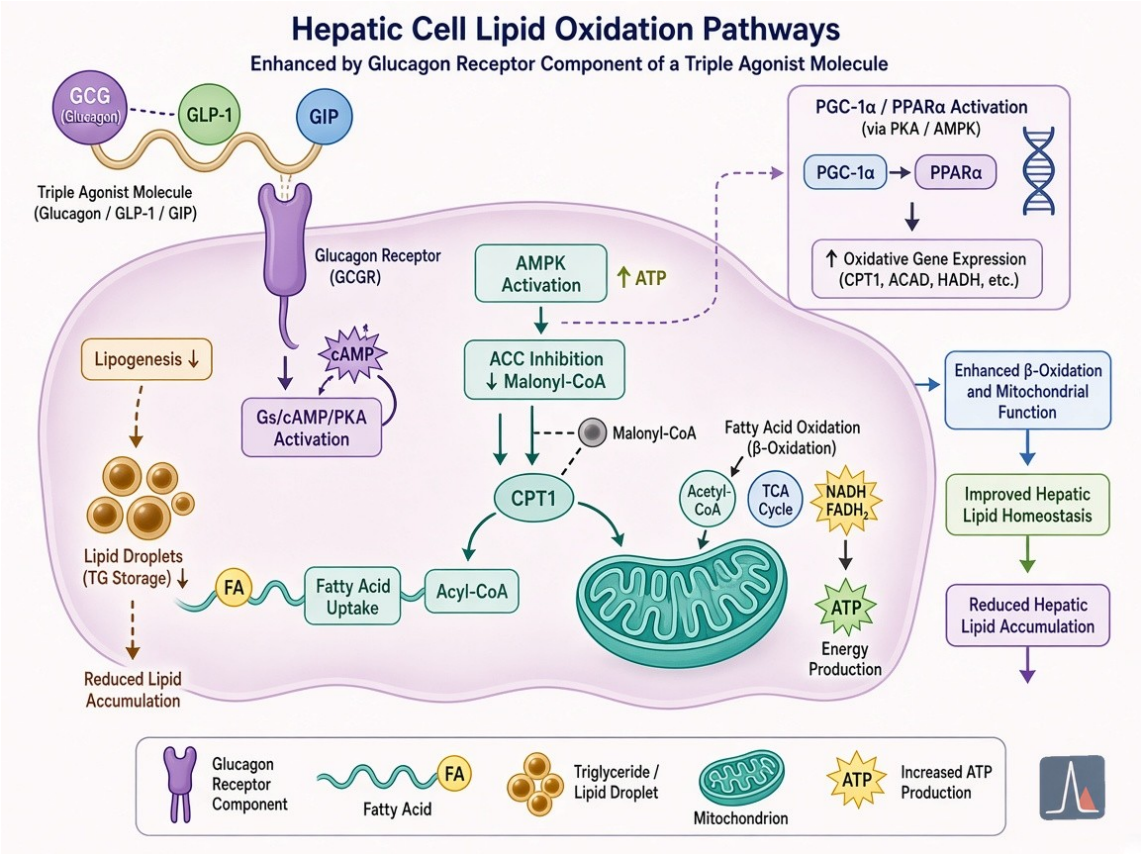


Resultados de redução de peso da fase 3 do TRIUMPH-1 (esquema).

Ensaios pivotais de fase 3 do programa TRIUMPH na obesidade, diabetes tipo 2, osteoartrose e apneia do sono (ensaios clínicos, 2025–2026)

O TRIUMPH-1 (NEJM, 2026; n=2339 adultos com obesidade sem diabetes; 80 semanas) referiu uma variação média do peso no regime de tratamento de −17,6% (4 mg), −23,7% (9 mg) e −25,0% (12 mg), face a −3,9% com placebo. Os valores da estimativa de eficácia foram superiores; proporções substanciais atingiram perdas 30%na dose mais elevada. Coortes aninhadas demonstraram reduções significativas das pontuações de dor da osteoartrose do joelho e do índice de apneia-hipopneia em participantes com AOS. O TRIUMPH-2 (Lancet, 2026; n=1152 com obesidade e diabetes tipo 2) mostrou perda de peso de −11,9% a −18,8% e reduções da HbA1c de aproximadamente 1,4–1,6 pontos percentuais face ao placebo. Leituras adicionais do TRIUMPH em populações com DCV e noutros subgrupos confirmaram melhorias cardiometabólicas consistentes nos lípidos, na pressão arterial e em marcadores inflamatórios. Os acontecimentos adversos gastrointestinais foram dependentes da dose e a principal razão de descontinuação (taxas em geral de 2–12%).

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.



Efeitos hepáticos mediados pelo glucagon na investigação com retatrutido.

Revisões recentes, meta-análises, sínteses mecanísticas, contexto regulamentar e limitações recorrentes (artigos de revisão e de meta-análise, 2024–2026)

Revisões sistemáticas e meta-análises dos ensaios aleatorizados disponíveis confirmaram reduções estatisticamente significativas e clinicamente relevantes do peso corporal (diferenças médias ponderadas superiores a 10–20 kg nos braços de dose mais elevada), do IMC, do perímetro da cintura e da HbA1c, com aumento das proporções que atingiram limiares categóricos de perda de peso (≥ 10%, ≥ 15%, ≥ 20%).As revisões sintetizam o benefício aditivo do agonismo do glucagon para o gasto energético e os desfechos hepáticos relativamente a agonistas duais como a tirzepatida. O contexto regulamentar assinala o estatuto de investigação, com apresentação prevista por volta de 2027 após a conclusão das componentes de resultados cardiovasculares do programa TRIUMPH. As limitações recorrentes incluem o patrocínio da indústria de quase todos os grandes ensaios, a duração relativamente curta a intermédia face a uma doença de toda a vida (a maioria dos critérios de avaliação primários ≤ 80–104semanas), a tolerabilidade gastrointestinal a exigir titulação cuidadosa, questões quanto à proporção de perda de massa magra, a ausência de dados concluídos de resultados cardiovasculares duros a longo prazo no final de 2026 e comparações diretas limitadas com outros agentes de nova geração. Certos modelos animais agudos mostraram tendências, e não proteção histopatológica estatisticamente confirmada, após ajuste para multiplicidade.

Contexto da evidência e limitações recorrentes

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.

A literatura indexada sobre o retatrutido progrediu rapidamente, da caracterização ao nível do recetor em 2022 para resultados robustos de fase 3 em 2026, posicionando a molécula como um dos agentes em investigação mais eficazes para a obesidade e condições metabólicas relacionadas. Os dados pré-clínicos sustentam de forma robusta a contribuição mecanística do agonismo do recetor do glucagon para o gasto energético e a depuração da gordura hepática para além dos efeitos das incretinas duais. Os programas clínicos demonstram reduções de peso dependentes da dose que, em algumas análises, se aproximam ou excedem limiares historicamente associados à cirurgia bariátrica, juntamente com melhorias amplas do controlo glicémico, da gordura hepática, da dor da osteoartrose, da apneia do sono e de biomarcadores cardiometabólicos. Contudo, os acontecimentos adversos gastrointestinais permanecem proeminentes; a durabilidade a longo prazo, os resultados cardiovasculares duros, os sinais de malignidade, a saúde óssea e a adesão no mundo real exigem observação adicional, e a certeza da evidência é temperada pela duração dos ensaios, pelo patrocínio e por dados comparativos ainda pendentes. Como acontece com todos os materiais de investigação catalogados, estas publicações caracterizam ferramentas laboratoriais e não constituem orientação para aplicação humana ou terapêutica. Relatar um ensaio em seres humanos não é orientação para utilizar o material de investigação dessa forma.

Fontes

• Coskun T, et al. (2022). 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*. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.07.013. PMID: 35985340.
• Jastreboff AM, et al. (2023). Triple–Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972.
• Sanyal AJ, et al. (2024). Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nature Medicine*. DOI: 10.1038/s41591-024-03018-2.
• Davies M, et al. (2026). Retatrutide, a Triple Hormone Receptor Agonist, for Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2604169. PMID: 42814954.
• Bellido V, et al. (2026). Retatrutide in adults with obesity and type 2 diabetes (TRIUMPH-2): a double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)01861-1. PMID: 42810372.
• Multiple 2024–2026 meta-analyses in *Metabolism Open*, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, and related journals confirming weight and metabolic marker improvements with increased non-severe GI and hypersensitivity events.

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.