

Luiz Antônio Raio Granja, MD, PhD
Endocrinologia e Metabologia - InCor-FMUSP

Retatrutida (Retatrutide, LY3437943)

Revisão ampla, atualizada e orientada para prática clínica e pesquisa

Mensagem-chave

A retatrutida é um agonista triplo de GIP/GLP-1/glucagon, ainda em investigação clínica, com sinal de eficácia muito robusto para perda de peso, melhora metabólica e redução de gordura hepática, mas sem aprovação regulatória para uso rotineiro até a presente atualização.

Atualizado em 9 de abril de 2026

1. Resumo executivo

A retatrutida (retatrutide, LY3437943) é uma molécula de aplicação subcutânea semanal desenvolvida pela Eli Lilly, com agonismo combinado sobre os receptores de GIP, GLP-1 e glucagon. O racional farmacológico é ampliar simultaneamente a saciedade, a resposta incretínica e o gasto energético.

No ensaio de fase 2 publicado no New England Journal of Medicine, participantes com obesidade apresentaram redução ponderal média de até 24,2% em 48 semanas, magnitude acima da observada historicamente com agonistas isolados de GLP-1 e comparável ao que hoje se considera o topo da terapêutica farmacológica antiobesidade em desenvolvimento.

Além do peso corporal, a molécula mostrou efeitos importantes sobre gordura hepática em estudo de fase 2a publicado na Nature Medicine, com reduções relativas de gordura hepática superiores a 80% em 24 semanas nas doses mais altas, sugerindo potencial relevante para MASLD/MASH.

Desde 2025-2026, a Lilly passou a divulgar resultados topline de fase 3 em obesidade com osteoartrite de joelho e em diabetes tipo 2. Esses dados reforçam eficácia clínica expressiva, porém ainda requerem leitura integral em publicações revisadas por pares para avaliação formal de método, segurança, completude e desfechos secundários.

2. Farmacologia e mecanismo de ação

A retatrutida pertence à classe dos agonistas multi-incretínicos. Seu perfil triplo é um dos pontos centrais do interesse científico atual. O componente GLP-1 está ligado à redução da ingestão alimentar, lentificação do esvaziamento gástrico e melhora glicêmica; o componente GIP pode potencializar a resposta incretínica e modular metabolismo adiposo; o componente glucagonérgico parece contribuir para aumento do gasto energético, maior mobilização de substratos e possível benefício adicional sobre fígado gorduroso e adiposidade visceral.

Em termos translacionais, a grande hipótese da molécula é que o eixo glucagon, quando equilibrado pelos efeitos incretínicos de GLP-1 e GIP, permita maior perda de gordura e maior eficiência metabólica sem perda proporcional do controle glicêmico. Esse equilíbrio farmacodinâmico ajuda a explicar por que a retatrutida se destaca das terapias aprovadas até aqui.

- Posologia em desenvolvimento: administração subcutânea semanal com escalonamento gradual de dose nos estudos clínicos.
- Status regulatório: molécula investigacional; disponibilidade legal restrita a pesquisa clínica segundo a Lilly.
- Comparador conceitual: semaglutida = agonista GLP-1; tirzepatida = agonista GIP/GLP-1; retatrutida = agonista GIP/GLP-1/glucagon.

3. Principais estudos clínicos

A tabela abaixo resume os estudos mais relevantes disponíveis até a presente atualização.

Ano	Estudo	População	Desenho	Achados centrais	Leitura crítica
2023	Fase 2 - NEJM	Adultos com obesidade	Randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, 48 semanas	Perda de peso até 24,2% em 48 semanas na dose de 12 mg; efeito dose-dependente.	Marco inicial do programa; seguimento ainda limitado para segurança de longo prazo.
2024	Fase 2a - Nat Med	MASLD com gordura hepática $\geq 10\%$	Randomizado; subestudo com quantificação de gordura hepática	Redução relativa da gordura hepática de ~81-82% em 24 semanas nas doses de 8 e 12 mg; forte sinal hepático-metabólico.	Promissor para MASLD/MASH; ainda sem comprovação definitiva de desfechos histológicos duros.
2025	TRIUMPH-4	Obesidade/sobrepeso + osteoartrite de joelho	Fase 3, topline corporativo	Perda média de 28,7% em 68 semanas com 12 mg; melhora importante da dor WOMAC e função física.	Dados ainda dependentes de publicação revisada por pares.
2026	TRANSCEND-T2D-1	DM2 inadequadamente controlado	Fase 3, topline corporativo	Redução média de HbA1c de 1,7% a 2,0%; perda de peso de até 16,8% em 40 semanas.	Necessária leitura integral para julgamento metodológico e de segurança.
Em curso	TRIUMPH/TRANSCEND e outros	Obesidade, CV, rim, comparador ativo, manutenção, MASLD	Vários estudos fase 3 e avançados	Programa inclui desfechos cardiovasculares/renais, comparação com tirzepatida, manutenção de peso e doença hepática.	Esses ensaios definirão posição terapêutica real da molécula.

4. Eficácia clínica: o que já parece consistente

O eixo mais sólido da evidência é a perda de peso. A magnitude do efeito observada até aqui coloca a retatrutida entre as terapias metabólicas mais potentes em desenvolvimento. Em obesidade, o ganho aparente não é apenas quantitativo; ele sugere um possível deslocamento do teto terapêutico farmacológico.

No fígado, o sinal em gordura hepática é particularmente impressionante. Embora redução de gordura hepática por ressonância não substitua biópsia nem desfechos clínicos, a consistência do achado reforça plausibilidade para benefício em MASLD e, possivelmente, em MASH, dependendo dos resultados futuros.

Em osteoartrite de joelho, os dados topline de fase 3 são clinicamente interessantes porque combinam perda ponderal e alívio sintomático. Isso pode representar uma vantagem importante em pacientes nos quais a obesidade é parte estrutural do mecanismo da dor e da incapacidade funcional.

No diabetes tipo 2, a combinação de redução de HbA1c e perda de peso substancial sugere uma molécula potencialmente muito competitiva. Ainda assim, comparações formais com tirzepatida, insulina basal, semaglutida e esquemas combinados continuam sendo decisivas para posicionamento clínico.

5. Segurança e tolerabilidade

Até o momento, o perfil de segurança é dominado por eventos gastrointestinais, em especial náusea, vômitos, diarreia e desconforto gastrointestinal, geralmente durante a fase de escalonamento. O padrão é semelhante ao de agonistas incretínicos já conhecidos, com dependência de dose.

A presença do componente glucagonérgico amplia o interesse sobre efeitos em frequência cardíaca, gasto energético, composição corporal, vesícula biliar, pâncreas e tolerabilidade metabólica em populações especiais. Ainda não há base suficiente para conclusões definitivas de longo prazo em cenários reais de uso.

A discussão sobre massa magra merece destaque. Como em outras terapias com grande redução ponderal, parte da perda é de massa livre de gordura. Os dados disponíveis sugerem predomínio de perda de massa gorda, mas isso não elimina risco clínico em idosos, frágeis, sarcopênicos, pacientes oncológicos ou indivíduos com reserva muscular baixa. Em eventual uso futuro, exercício resistido, ingestão proteica adequada e monitorização de composição corporal deverão ser considerados componentes do tratamento.

Ponto prático de cautela

A molécula permanece investigacional. Qualquer produto comercializado como “retatrutida” fora de estudo clínico formal deve ser considerado não aprovado e potencialmente inseguro ou falsificado.

6. Programa de desenvolvimento e horizonte regulatório

Os registros públicos e comunicações da Lilly mostram um programa clínico extenso, envolvendo obesidade, sobrepeso com comorbidades, diabetes tipo 2, osteoartrite, desfechos cardiovasculares e renais, doença renal crônica, manutenção da perda ponderal, comparação ativa com tirzepatida e doença hepática metabólica.

Em abril de 2026, a interpretação mais segura é que a retatrutida está em transição de uma fase de prova de conceito muito forte para uma fase de confirmação clínica ampla. O grau de entusiasmo científico é elevado, mas a posição terapêutica definitiva dependerá de publicações completas de fase 3 e, idealmente, de dados de desfechos duros e segurança prolongada.

7. Comparação conceitual com semaglutida e tirzepatida

Fármaco	Alvos	Situação	Comentário estratégico
Semaglutida	GLP-1	Aprovada	Base sólida de eficácia e segurança;

			referência atual em GLP-1 puro.
Tirzepatida	GIP + GLP-1	Aprovada em vários mercados	Elevação importante do patamar de perda ponderal e controle glicêmico.
Retatrutida	GIP + GLP-1 + glucagon	Investigacional	Pode representar novo teto de eficácia, mas ainda aguarda confirmação completa de fase 3 e avaliação regulatória.

8. Questões ainda em aberto

- Durabilidade do benefício após múltiplos anos de tratamento e padrão de reganho após suspensão.
- Segurança rara e eventos adversos infrequentes em grandes populações heterogêneas.
- Comportamento da massa magra e do desempenho funcional em grupos vulneráveis.
- Benefício real em desfechos cardiovasculares, renais, hepáticos histológicos e ortopédicos de longo prazo.
- Posicionamento farmacoeconômico frente a tirzepatida e outras terapias metabólicas emergentes.

9. Conclusão

A retatrutida é, no momento, uma das moléculas mais promissoras em desenvolvimento para obesidade e doenças cardiometabólicas associadas. A soma de perda de peso intensa, melhora glicêmica e redução expressiva de gordura hepática sustenta grande interesse científico e clínico.

Entretanto, a leitura responsável da evidência exige distinguir claramente entre sinal de eficácia extraordinário e incorporação clínica efetiva. Em abril de 2026, a retatrutida deve ser entendida como tecnologia investigacional de altíssimo potencial, ainda em consolidação regulatória e científica.

Referências

- Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP et al. (2023) Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity. *New England Journal of Medicine*, 389, 514-526. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2301972> (Accessed: 9 April 2026).
- Sanyal AJ, Kaplan LM, Hartman ML et al. (2024) Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nature Medicine*, 30, 2057-2066. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03018-2> (Accessed: 9 April 2026).
- Eli Lilly and Company (2025) Lilly's triple agonist, retatrutide, delivered weight loss of up to an average of 71.2 lbs along with substantial relief from osteoarthritis pain in first successful Phase 3 trial. 11 December 2025. Available at: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-triple-agonist-retatrutide-delivered-weight-loss-average> (Accessed: 9 April 2026).
- Eli Lilly and Company (2026) Lilly's triple agonist, retatrutide, demonstrated significant A1C reduction and weight loss in adults with type 2 diabetes in Phase 3 trial. 19 March 2026. Available at: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-triple-agonist-retatrutide-demonstrated-significant> (Accessed: 9 April 2026).
- ClinicalTrials.gov (2026a) A Study of Retatrutide (LY3437943) in Participants Who Have Obesity or Overweight (TRIUMPH-1). NCT05929066. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05929066> (Accessed: 9 April 2026).

- ClinicalTrials.gov (2026b) A Study of Retatrutide (LY3437943) Once Weekly in Participants Who Have Obesity or Are Overweight and Have Cardiovascular Disease (TRIUMPH-3). NCT05931367. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05931367> (Accessed: 9 April 2026).
- ClinicalTrials.gov (2026c) The Effect of Retatrutide Once Weekly on Serious Heart-related Complications or Prevention of the Progression of Chronic Kidney Disease in Adults Living With Obesity (TRIUMPH-OUTCOMES). NCT06383390. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06383390> (Accessed: 9 April 2026).
- ClinicalTrials.gov (2026d) Effect of Retatrutide in Participants with Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control (TRANSCEND-T2D-1). NCT06354660. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06354660> (Accessed: 9 April 2026).
- ClinicalTrials.gov (2026e) Effect of Retatrutide Compared With Placebo in Participants With Type 2 Diabetes and Renal Impairment (TRANSCEND-T2D-3). NCT06297603. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06297603> (Accessed: 9 April 2026).
- ClinicalTrials.gov (2026f) A Study of Retatrutide Compared to Tirzepatide in Adults Who Have Obesity. NCT06662383. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06662383> (Accessed: 9 April 2026).
- ClinicalTrials.gov (2026g) A Study of Retatrutide in Participants With Obesity to Learn More About How Retatrutide Maintains Body Weight Loss. NCT06859268. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06859268> (Accessed: 9 April 2026).
- Eli Lilly and Company (2026) What to know about retatrutide. Corporate background page. Available at: <https://www.lilly.com/news/stories/what-to-know-about-retatrutide> (Accessed: 9 April 2026).