

Retatrutida, semaglutida e tirzepatida na perda de peso: *o que a evidência já mostra e o que ainda é promessa*

Três medicamentos, três gerações de mecanismo e três níveis de prova. Da semaglutida e da tirzepatida, aprovadas e comparadas cabeça a cabeça, à retatrutida, ainda investigacional, um comparativo que separa o resultado comprovado da expectativa.

Dr. Julian Borges, MD · 31 de julho de 2026 · 12 minutos de leitura

I

Três mecanismos, uma mesma *família*

Da ativação de um receptor à de três, a escalada de mecanismo acompanha a escalada de magnitude.

Os três medicamentos pertencem à família dos análogos de hormônios incretínicos, que atuam sobre o apetite, o esvaziamento gástrico e a secreção de insulina. A diferença está em quantos receptores cada um ativa. A semaglutida é um agonista do receptor de GLP-1. A tirzepatida é um agonista duplo, de GIP e GLP-1. A retatrutida é um agonista triplo, de GIP, GLP-1 e do receptor de glucagon, este último ligado ao gasto energético.

A tentação é concluir que mais receptores significam automaticamente mais resultado. O que a evidência mostra é uma tendência real de maior perda de peso à medida que o mecanismo se amplia, mas com uma diferença decisiva de maturidade: dois desses fármacos já são aprovados e um ainda é investigacional.

Este comparativo ordena os três pelo que a prova sustenta hoje, e não pela expectativa em torno do número mais alto.

MECANISMO E STATUS REGULATÓRIO

Fármaco	Alvos (receptores)	Classe	Status
Semaglutida	GLP-1	Agonista único	Aprovada para obesidade
Tirzepatida	GIP e GLP-1	Agonista duplo	Aprovada para obesidade
Retatrutida	GIP, GLP-1 e glucagon	Agonista triplo	Investigacional (não aprovada)

II

Semaglutida: o padrão aprovado, com desfecho além do *peso*

A referência da classe, e a única com benefício cardiovascular demonstrado em ensaio.

A semaglutida na dose de 2,4 mg por semana estabeleceu o patamar moderno do tratamento farmacológico da obesidade. No ensaio STEP 1, produziu perda média de cerca de 15% do peso em 68 semanas, muito acima do placebo (Wilding e cols., 2021).

Seu diferencial não é apenas o peso. No ensaio SELECT, em pessoas com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida, mas sem diabetes, a semaglutida reduziu os eventos cardiovasculares maiores em cerca de 20% (Lincoff e cols., 2023). Este é um desfecho clínico duro, o tipo de prova que está no topo da hierarquia de evidência e que, por ora, só a semaglutida tem nesta comparação.

Na prática, isso faz da semaglutida a referência: não a maior perda de peso do grupo, mas a combinação de eficácia comprovada com um benefício cardiovascular documentado.

III

Tirzepatida: mais perda de peso, e superior cabeça a *cabeça*

Entre as aprovadas, lidera o peso, agora com comparação direta.

A tirzepatida elevou o teto de eficácia entre os fármacos aprovados. No ensaio SURMOUNT-1, a maior dose alcançou perda média de cerca de 21% do peso em 72 semanas (Jastreboff e cols., 2022).

O dado que resolveu a comparação foi o ensaio direto SURMOUNT-5, que colocou tirzepatida e semaglutida frente a frente. A tirzepatida produziu perda de peso significativamente maior, na ordem de 20% contra 14% (Aronne e cols., 2025). Uma comparação cabeça a cabeça, randomizada, vale muito mais que a justaposição de estudos separados, e aqui ela favorece a tirzepatida no desfecho peso.

Vale a calibragem: liderar na perda de peso não é o mesmo que ter o benefício cardiovascular já demonstrado, cuja evidência para a tirzepatida ainda amadurece. Escolher entre as duas aprovadas depende do objetivo, da tolerância e das comorbidades, não apenas do número na balança.

IV

Retatrutida: o maior número, mas ainda *investigacional*

A promessa mais alta da classe, e a que exige mais cautela na leitura.

A retatrutida é o nome que mais aparece associado a números altos, e há base para isso: na fase 2, reduziu cerca de 24% do peso em 48 semanas, o maior efeito relatado neste grupo até então (Jastreboff e cols., 2023). O terceiro receptor, o de glucagon, pode adicionar gasto energético ao efeito sobre o apetite.

Aqui entra a ressalva que define a leitura honesta: a retatrutida NÃO está aprovada. A evidência revisada por pares é de fase 2. Os resultados de fase 3 do programa TRIUMPH foram divulgados como comunicado preliminar em 2025 e 2026, com perdas ainda maiores, mas aguardam publicação completa revisada por pares e avaliação regulatória. Anúncio de resultado não é o mesmo que evidência consolidada de um fármaco aprovado.

Por isso a retatrutida não deve ser usada fora de ensaio clínico, e as versões vendidas em mercados paralelos, sem aprovação e sem controle de qualidade, representam risco real. Promessa alta não autoriza uso sem regulação.

V

O que muda além do número na *balança*

Tolerância, desfecho cardiovascular, manutenção e acesso pesam tanto quanto a magnitude.

A perda de peso média não conta a história inteira. Os três compartilham efeitos adversos gastrointestinais, náusea, vômito e diarreia, mais frequentes no início e no

aumento de dose, o que exige titulação lenta e acompanhamento. Parte dos pacientes não tolera as doses mais altas.

Dois pontos são decisivos na escolha. Primeiro, o desfecho cardiovascular: por ora, apenas a semaglutida tem a redução de eventos demonstrada em ensaio (Lincoff e cols., 2023), enquanto para as demais essa prova ainda amadurece. Segundo, a manutenção: estes medicamentos tratam, não curam. Ao interromper, boa parte do peso tende a retornar, o que os enquadra como tratamento crônico, não como intervenção pontual.

Somam-se a preocupação com perda de massa muscular junto com a de gordura, a necessidade de suporte nutricional e de atividade física, e a questão concreta de custo e acesso. O melhor fármaco para uma pessoa é o que equilibra magnitude, tolerância, comorbidades, desfecho desejado e sustentabilidade, sob prescrição.

VI

Síntese: magnitude não é a única régua

Entre as aprovadas, tirzepatida lidera o peso e semaglutida tem o desfecho cardiovascular; retatrutida é promessa, não conduta.

Reunindo os três: a semaglutida é a referência com benefício cardiovascular comprovado (Lincoff e cols., 2023); a tirzepatida entrega mais perda de peso e venceu a comparação direta (Aronne e cols., 2025); e a retatrutida exibe o maior número, porém ainda em terreno investigacional (Jastreboff e cols., 2023).

A régua não pode ser só o percentual perdido. Um fármaco aprovado com desfecho cardiovascular documentado ocupa lugar diferente de um número maior anunciado em fase 3 ainda não publicada. A pergunta clínica não é qual tem o maior número, e sim qual serve ao objetivo desta pessoa, com qual tolerância, qual comorbidade a favor, qual acesso e qual plano de manutenção.

Estes são medicamentos de prescrição, indicados e monitorados por médico, e não atalhos. O peso retorna quando se interrompe, os efeitos adversos existem, e a retatrutida segue restrita a ensaio. A conduta que se sustenta define o objetivo, individualiza, integra dieta, atividade e sono, e acompanha peso, composição corporal, glicemia, lipídios e tolerância ao longo do tempo.

COMPARATIVO GERAL DOS TRÊS FÁRMACOS NA PERDA DE PESO

Fármaco	Mecanismo	Perda de peso média	Desfecho cardiovascular	Status	Veredito
Semaglutida	GLP-1	~15% (STEP 1)	Redução de eventos comprovada (SELECT)	Aprovada	Referência com desfecho
Tirzepatida	GIP/GLP-1	~21% (SURMOUNT-1); superior à semaglutida (SURMOUNT-5)	Em amadurecimento	Aprovada	Maior perda entre as aprovadas
Retatrutida	GIP/GLP-1/glucagon	~24% em fase 2; fase 3 anunciada	Não estabelecido	Investigacional	Promessa, não conduta

CONTEXTO DE PRÁTICA

Por que isto importa para o seu cuidado

Este comparativo segue a linha da biblioteca: separar o desfecho comprovado da expectativa, mesmo em um tema de grande procura. São medicamentos de prescrição, com indicação e acompanhamento médicos, e a retatrutida permanece investigacional. Para organizar objetivos, comorbidades e histórico antes de discutir conduta, a **Autoavaliação Funcional** ajuda, e a **Biblioteca** reúne as demais notas. Conteúdo educativo; não substitui avaliação médica individual e não constitui prescrição.

REFERÊNCIAS

1. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity (STEP 1). *New England Journal of Medicine*. 2021. doi:10.1056/NEJMoa2032183
2. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes (SELECT). *New England Journal of Medicine*. 2023. doi:10.1056/NEJMoa2307563
3. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity (SURMOUNT-1). *New England Journal of Medicine*. 2022. doi:10.1056/NEJMoa2206038
4. Aronne LJ, et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity (SURMOUNT-5). *New England Journal of Medicine*. 2025. doi:10.1056/NEJMoa2416394
5. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity: a phase 2 trial. *New England Journal of Medicine*. 2023. doi:10.1056/NEJMoa2301972

Conteúdo de caráter educativo e científico. Não constitui diagnóstico, prescrição ou orientação clínica individual, e não substitui consulta médica. As decisões de conduta devem ser individualizadas por um médico.

OBESIDADE

SEAGLUTIDA

TIRZEPATIDA

RETATRUTIDA

GLP - 1

FARMACOLOGIA

Dr. Julian Borges, MD é médico endocrinologista e nutrólogo, cientista clínico, com foco em medicina metabólica, genômica e inteligência artificial clínica governada. As credenciais completas estão na página **Sobre**.

Última atualização: 31 de julho de 2026

