

# **Retatrutide vs. Tirzepatide: Qual a melhor escolha no tratamento da obesidade?**

## ***Retatrutide vs. Tirzepatide: What is the best choice for the treatment of obesity?***

**Rafaela Margarida dos Santos Marques  
Machado Vilaça**

**ORIENTADO POR: Prof.<sup>a</sup> Doutora Sílvia Pinhão**

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

**TC**

**PORTO, 2026**





## **Resumo**

A obesidade é uma doença crônica e multifatorial, associada a múltiplas comorbilidades, que exige uma abordagem terapêutica integrada, individualizada e sustentada a longo prazo. As intervenções no estilo de vida constituem a base do tratamento e representam a estratégia de primeira linha, no entanto a sua manutenção a longo prazo continua a ser um desafio. Neste contexto, as terapêuticas baseadas em incretinas têm assumido um papel crescente no tratamento da obesidade, permitindo reduções ponderais clinicamente significativas e melhorias em diversos parâmetros metabólicos.

Esta revisão permite explorar o potencial terapêutico do retatrutide no tratamento da obesidade e compará-lo com o tirzepatide.

O tirzepatide, agonista duplo dos recetores GIP e GLP-1, tem demonstrado reduções expressivas do peso corporal, associadas a melhorias de parâmetros metabólicos e antropométricos. Mais recentemente, o retatrutide, agonista triplo dos recetores GIP, GLP-1 e glucagon, surge como uma terapêutica promissora, verificando-se perdas ponderais acentuadas e efeitos relevantes em parâmetros metabólicos. A evidência disponível não permite estabelecer superioridade definitiva entre o tirzepatide e o retatrutide, mas perante o descrito, o tirzepatide pode ser uma das opções terapêuticas mais eficazes no tratamento da obesidade. A intervenção nutricional é essencial e necessária durante todo o tratamento para assegurar a ingestão alimentar e a adequação nutricional da dieta e apoiar a manutenção dos resultados a longo prazo.

## **Palavras-Chave**

Obesidade; Perda de peso; Retatrutide; Tirzepatide

**Abstract**

Obesity is a chronic, multifactorial disease associated with multiple comorbidities, requiring an integrated, individualized, and sustained long-term therapeutic approach. Lifestyle interventions form the basis of treatment and represent the first-line strategy; however, their long-term maintenance remains a challenge. In this context, incretin-based therapies have assumed an increasing role in the treatment of obesity, allowing for clinically significant weight reductions and improvements in several metabolic parameters.

This review explores the therapeutic potential of retatrutide in the treatment of obesity and compares it with tirzepatide.

Tirzepatide, a dual agonist of GIP and GLP-1 receptors, has demonstrated significant reductions in body weight, associated with improvements in metabolic and anthropometric parameters. More recently, retatrutide, a triple agonist of GIP, GLP-1, and glucagon receptors, has emerged as a promising therapy, showing marked weight loss and relevant effects on metabolic parameters. The available evidence does not allow definitive superiority between tirzepatide and retatrutide, but given what has been described, tirzepatide may be one of the most effective therapeutic options in the treatment of obesity.

Nutritional intervention is essential and necessary throughout the treatment to ensure food intake and nutritional adequacy of the diet and to support the maintenance of long-term results.

**Keywords**

Obesity; Retatrutide; Tirzepatide; Weight Loss

**Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos**

ALT- Alanina aminotransferase

AST- Aspartato aminotransferase

AVD- Atividades da Vida Diária

DM2- Diabetes *Mellitus* tipo 2

DXA- Absorciometria por Raios X de dupla energia

EMA- Agência Europeia de Medicamentos

GIP- Polipéptido insulínico dependente da glicose

GLP-1- Péptido semelhante ao glucagon tipo 1

HbA1c- Hemoglobina glicada

HTA- Hipertensão arterial

IMC- Índice de Massa Corporal

IWQOL- *Impact of Weight on Quality of Life*

MASLD- Doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica

MD- *Mean difference*

MRI-PDFF- Fração de Gordura por Densidade de Protões medida por Ressonância Magnética

OR- *Odds Ratio*

PAS- Pressão arterial sistólica

PAD- Pressão arterial diastólica

Pc- Perímetro da cintura (cm)

SF-36PF - *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*

**Sumário**

|                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Resumo .....                                                                                                        | i   |
| Abstract .....                                                                                                      | ii  |
| Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos .....                                                                     | iii |
| Sumário .....                                                                                                       | iv  |
| Introdução.....                                                                                                     | 1   |
| Objetivos .....                                                                                                     | 2   |
| Metodologia .....                                                                                                   | 3   |
| Desenvolvimento .....                                                                                               | 4   |
| 1. Obesidade .....                                                                                                  | 4   |
| 2. Tirzepatide .....                                                                                                | 5   |
| 3. Retatrutide .....                                                                                                | 8   |
| 4. Retatrutide vs tirzepatide no tratamento da obesidade .....                                                      | 11  |
| 5. Intervenções nutricionais e no estilo de vida durante o tratamento com agonistas incretínicos na obesidade ..... | 12  |
| Análise crítica .....                                                                                               | 14  |
| Conclusões .....                                                                                                    | 15  |
| Referências .....                                                                                                   | 16  |
| Declaração de Utilização de IA Generativa .....                                                                     | 19  |
| Agradecimentos .....                                                                                                | 20  |
| Apêndices .....                                                                                                     | 21  |
| Índice de Apêndices .....                                                                                           | 21  |
| Apêndice A- Síntese dos estudos analisados sobre o tirzepatide.....                                                 | 22  |
| Apêndice B- Síntese dos estudos analisados sobre o retatrutide.....                                                 | 23  |
| Parecer do orientador do Trabalho Complementar .....                                                                | 25  |



## Introdução

A obesidade é uma doença crónica e multifatorial, caracterizada pela acumulação excessiva de tecido adiposo, com impacto negativo na saúde. <sup>(1)</sup> Em Portugal, em 2022, segundo dados do Instituto Nacional de Estatística, a prevalência de obesidade na população adulta portuguesa era de 15,9%, sendo que 37,3% apresentavam excesso de peso. <sup>(2)</sup> A sua prevalência tem aumentado e associa-se ao desenvolvimento de múltiplas comorbilidades, como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão arterial (HTA), doenças cardiovasculares, dislipidemia, determinados tipos de cancro e redução da esperança média de vida. <sup>(3, 4)</sup> Adicionalmente, a obesidade encontra-se relacionada com comprometimentos da função física, incluindo redução da mobilidade, limitações nas atividades da vida diária e aumento da prevalência de osteoartrose, decorrentes do excesso de carga mecânica, dor musculoesquelética e da diminuição da capacidade cardiorrespiratória. <sup>(3)</sup>

Hábitos alimentares inadequados e o sedentarismo são fatores predisponentes que contribuem para o desenvolvimento da obesidade, e por isso, as intervenções para melhoria do estilo de vida constituem a estratégia terapêutica de primeira linha. <sup>(5)</sup> No entanto, apesar dos benefícios demonstrados destas intervenções, a manutenção e a adesão a longo prazo continuam a ser um desafio, realçando a necessidade de estratégias complementares. A etiologia complexa da obesidade requer uma abordagem integrada, articulando modificações do estilo de vida, intervenção comportamental, farmacoterapia e em casos selecionados, cirurgia metabólica e bariátrica. <sup>(3, 5)</sup> Recentemente, os fármacos baseados em incretinas têm assumido um papel cada vez mais relevante no tratamento da obesidade. <sup>(6)</sup>

As incretinas, como o péptido semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e o polipéptido insulíntrópico dependente da glicose (GIP), desempenham um papel fundamental na regulação do metabolismo dos nutrientes. Os agonistas do recetor do GLP-1 são utilizados no controlo glicémico e na redução ponderal. Com o objetivo de potenciar a eficácia destas terapêuticas, foram desenvolvidos agonistas duplos e triplos, capazes de atuar simultaneamente nos recetores do GLP-1, GIP e glucagon.<sup>(7)</sup> Neste contexto, o tirzepatide é um agonista duplo dos recetores GIP e GLP-1 que tem demonstrado resultados clínicos relevantes na redução de peso corporal e no controlo glicémico, em indivíduos com pré-obesidade ou obesidade, com e sem DM2. Atua nas vias incretínicas, aumentando a sensibilidade à insulina e contribuindo para a diminuição da ingestão energética e da massa gorda.<sup>(3, 8, 9)</sup>

Mais recentemente, o retatrutide - um novo péptido, que atua como triplo agonista do recetor GLP-1, GIP e glucagon, demonstrou perdas de peso significativas e melhorias no controlo glicémico.<sup>(5, 10, 11)</sup> A ativação adicional do recetor do glucagon, uma hormona peptídica envolvida na regulação do metabolismo da glicose, nomeadamente estimulando a produção hepática de glicose em estados de jejum, poderá contribuir para efeitos metabólicos adicionais e para uma maior redução ponderal.<sup>(5)</sup>

## **Objetivos**

A presente revisão temática tem como objetivo explorar as evidências científicas atuais relativamente ao potencial terapêutico do retatrutide no tratamento da obesidade e compará-lo com o tirzepatide, de forma a avaliar qual poderá ser a melhor opção terapêutica no tratamento da obesidade, tanto na redução ponderal como na melhoria de marcadores metabólicos.

## Metodologia

A presente revisão temática foi desenvolvida através de uma pesquisa bibliográfica realizada na base de dados *PubMed*.

Numa fase inicial, foi definida uma estratégia de pesquisa utilizando a seguinte expressão: ("retatrutide" OR "tirzepatide") AND ("obesity" OR "overweight"). Foram selecionadas meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados e ensaios clínicos.

Posteriormente foram utilizadas combinações de pesquisa complementares com os termos: “dual agonist”, “GLP-1 receptor agonist”, “nutrition”, “overweight”, “obesity”, “retatrutide”, “triple agonist”, “tirzepatide” e “weight loss”, utilizando operadores booleanos (“AND” e “OR”). Nesta fase, para além dos tipos de artigo anteriormente referidos, foram também considerados artigos de revisão relevantes para complementar a evidência. Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos os estudos que não se enquadravam nos objetivos da presente revisão e estudos realizados em animais. Como critérios de inclusão foram considerados apenas artigos publicados entre 2020 e 2026 e, sempre que aplicável, foram privilegiados estudos realizados em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos. O cruzamento dos termos definidos na estratégia de pesquisa inicial resultou na identificação de 190 estudos potencialmente elegíveis. Após a remoção de duplicados, a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e a análise dos títulos e resumos, foram excluídos 176 estudos, tendo sido selecionados 14 estudos provenientes da pesquisa inicial. Adicionalmente, foram incluídos 18 estudos provenientes de pesquisas complementares, pelo que a amostra final integrou 32 estudos, dos quais 8 são revisões sistemáticas e meta-análises.

## Desenvolvimento

### 1. Obesidade

A obesidade é uma doença metabólica, crónica, multifatorial e heterogénea, caracterizada pela acumulação excessiva ou a disfunção do tecido adiposo, associada a impactos negativos na saúde. <sup>(1, 4)</sup> Em adultos, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde considera-se pré-obesidade quando o Índice de Massa Corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e obesidade quando o IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. <sup>(12)</sup> Estima-se que mais de 890 milhões de adultos a nível mundial têm IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (13% da população adulta). <sup>(4)</sup> De acordo com a comissão do *The Lancet Diabetes & Endocrinology* (2025), foi proposta uma nova classificação com base na adiposidade e que distingue obesidade pré-clínica e clínica. A obesidade pré-clínica caracteriza-se pela presença de excesso de adiposidade sem comprometimento de órgãos ou tecidos e sem limitações nas atividades da vida diária (AVD). Na obesidade clínica, o excesso de adiposidade associa-se a comprometimento de órgãos ou tecidos e/ou limitações nas AVD. <sup>(13)</sup> A etiologia da obesidade é complexa. Embora o aumento de peso resulte de um balanço energético positivo sustentado, as causas desse desequilíbrio envolvem a interação entre fatores biológicos, genéticos, ambientais, comportamentais, psicológicos, económicos e socioculturais. Assim, a obesidade não deve ser interpretada apenas como consequência de escolhas individuais, mas como uma doença influenciada por múltiplos fatores que contribuem para a perturbação da homeostase energética e metabólica. Esta doença associa-se a várias comorbilidades, incluindo DM2, doença cardiovascular aterosclerótica, doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (MASLD), dislipidemia, doença renal crónica, hipercolesterolemia e HTA, assim como alguns tipos de

cancro. Pode ainda contribuir para alterações mecânicas, como a apneia obstrutiva do sono, insuficiência respiratória, osteoartrose e refluxo gastroesofágico. Associa-se ainda a estigma, preconceito e menor qualidade de vida física e mental.<sup>(4)</sup> As tentativas intencionais de perda de peso através da redução da ingestão alimentar desencadeiam respostas neuroendócrinas adaptativas, incluindo a diminuição da leptina, aumento do apetite, redução da saciedade e diminuição do gasto energético, o que dificulta a manutenção ponderal e favorece a recuperação do peso. <sup>(4)</sup> O principal objetivo do tratamento da obesidade deve ser melhorar a saúde, funcionalidade e qualidade de vida, sendo a perda de peso um indicador de eficácia, mas não o único objetivo. As intervenções nutricionais e de estilo de vida, a qualidade do sono, a gestão do stresse e o apoio comportamental constituem a base do tratamento. Contudo, a redução ponderal média obtida exclusivamente através destas estratégias tende a ser moderada e difícil de manter. Quando os objetivos terapêuticos não são atingidos, pode ser necessário recorrer à farmacoterapia ou à cirurgia bariátrica, integradas numa abordagem individualizada e prolongada.<sup>(4, 14)</sup> Segundo a Direção-Geral da Saúde, a farmacoterapia na obesidade é, em geral, elegível para indivíduos com IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> e  $\geq 1$  comorbilidade associada à adiposidade excessiva, após 12 meses de insucesso das intervenções não farmacológicas.<sup>(15)</sup> As recomendações europeias também consideram a terapêutica farmacológica em indivíduos com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> na presença de comorbilidades.<sup>(16)</sup>

## 2. Tirzepatide

O tirzepatide destaca-se como uma opção terapêutica promissora no tratamento da obesidade. É um péptido, agonista duplo dos recetores de GIP e GLP-1,

constituído por 39 aminoácidos, acoplado a uma fração de ácido gordo (C20), baseado na sequência do GIP endógeno, que apresenta uma semivida de aproximadamente 5 dias, o que permite a administração subcutânea semanal.<sup>(17)</sup> O GLP-1 produzido pelas células L do intestino distal, é uma hormona incretina que estimula a secreção de insulina de forma dependente da glicose, suprime a secreção de glucagon no período pós-prandial diminuindo a produção hepática de glicose, atrasa o esvaziamento gástrico, reduz a motilidade gástrica e promove a saciedade. O GIP produzido pelas células K do intestino proximal, potencia a secreção de insulina dependente da glicose e promove o armazenamento lipídico.<sup>(18)</sup> O tirzepatide demonstrou elevada afinidade para o GIP comparável à do GIP endógeno, enquanto a sua afinidade para o recetor GLP-1 é aproximadamente 18 a 20 vezes inferior à do GLP-1 endógeno.<sup>(19)</sup> Ao atuar em vias hormonais envolvidas na regulação do apetite, secreção de insulina e metabolismo energético, o tirzepatide pode promover uma redução significativa do peso corporal e massa gorda, constituindo uma estratégia relevante no tratamento da obesidade.<sup>(8, 20)</sup> Os estudos SURMOUNT correspondem a um conjunto de ensaios clínicos que avaliam a eficácia e segurança do tirzepatide em indivíduos com pré-obesidade ou obesidade, com ou sem DM2. Na revisão sistemática e meta-análise de Liu et al. (2024), que integrou os ensaios clínicos SURMOUNT- 1,3 e 4, observou-se redução média do peso corporal de 18,7% com tirzepatide, em comparação com o placebo. A proporção de participantes que atingiu perdas de peso de  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$ ,  $\geq 20\%$  e  $\geq 25\%$  foi de 93%, 84%, 74%, 56% e 39%, respetivamente. Verificaram-se ainda reduções do IMC ( $-7,65\text{kg/m}^2$ ), do perímetro da cintura (Pc) ( $-14\text{cm}$ ), reduções significativas na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) ( $-7,37\text{mmHg}$  e  $-4,38\text{mmHg}$ , respetivamente) e melhoria do

controle glicémico (diminuição da hemoglobina glicada (HbA1c) em 0,4%). Adicionalmente, verificou-se um aumento das pontuações em escalas de qualidade de vida, nomeadamente no SF-36PF (2,87) e IWQOL (10,95).<sup>(21)</sup> No estudo SURMOUNT-1, a redução ponderal média variou entre 15,0% e 20,9%.<sup>(22)</sup> No estudo SURMOUNT-3, após uma fase inicial de intervenção intensiva no estilo de vida (12 semanas), seguidas de 72 semanas de tratamento com tirzepatide, observou-se uma redução ponderal média de 24,3% às 84 semanas.<sup>(23)</sup> No SURMOUNT-4 após uma fase aberta de 36 semanas de tratamento com tirzepatide, os participantes foram distribuídos aleatoriamente para a manutenção do tratamento ou placebo durante 52 semanas adicionais. Entre as semanas 36 e 88, o grupo tirzepatide apresentou redução ponderal adicional de 5,5%, enquanto o grupo placebo apresentou aumento ponderal de 14%, atingindo uma redução média total de 25,3% às 88 semanas nos indivíduos que mantiveram tratamento.<sup>(24)</sup> Para avaliar alterações da composição corporal através de absorciometria por Raios X de Dupla Energia (DXA) em indivíduos com pré-obesidade ou obesidade tratados com tirzepatide, Look et al. avaliaram 160 participantes durante 72 semanas. Observaram reduções de 33,9% na massa gorda e de 10,9% na massa magra, em comparação com diminuições de 8,2% e 2,6% no grupo placebo, respetivamente, e uma redução de 40% na gordura visceral.<sup>(20)</sup> Comparativamente ao placebo, o tirzepatide associou-se a maior risco de efeitos adversos e de interrupção do tratamento induzida por esses efeitos.<sup>(21)</sup> A interrupção da terapêutica nos estudos SURMOUNT-1,-2,-3,-4 ocorreu em 1,0 a 10,5% dos participantes no grupo do tirzepatide.<sup>(25)</sup> Os efeitos adversos mais frequentes foram náuseas, vômitos, diarreia, diminuição do apetite, dispepsia, tonturas, reações no local de injeção,

eructação e alopecia. O risco de cefaleias e desconforto abdominal não foi significativamente aumentado com o tirzepatide em comparação com o placebo.<sup>(21)</sup> Safwan et al., não observaram aumento estatisticamente significativo do risco de eventos hepáticos (0,17%), pancreatite (0,18%) e eventos adversos da vesícula biliar (1,1%), face ao placebo.<sup>(26)</sup>

### **3. Retatrutide**

No contexto da abordagem farmacológica da obesidade, têm emergido novas terapêuticas baseadas na modulação de vias hormonais envolvidas na regulação do apetite e do metabolismo energético. Entre estas, o retatrutide destaca-se como uma terapêutica inovadora pelos seus efeitos multialvo.<sup>(5)</sup> É um péptido sintético, constituído por 39 aminoácidos, acoplado a uma fração de ácido gordo (C20), que atua como agonista dos recetores de GIP, GLP-1 e glucagon. Para além da ação dos recetores GIP e GLP-1, o glucagon, uma hormona contrarreguladora da insulina, produzida pelas células alfa pancreáticas, aumenta os níveis de glicose estimulando a glicogenólise e a gliconeogénese, podendo contribuir para o aumento da saciedade, redução da infiltração de gordura intra-hepática e promoção da lipólise. Apresenta potência superior no recetor humano de GIP (8,9 vezes) e menor potência nos recetores humanos do GLP-1 (0,4 vezes) e glucagon (0,3 vezes). Apresenta uma semivida de aproximadamente seis dias, o que permite uma administração semanal.<sup>(10, 18)</sup> Na revisão sistemática e meta-análise de Abouelmagd et al., que incluiu três ensaios clínicos aleatorizados envolvendo participantes com pré-obesidade ou obesidade, com ou sem DM2, o retatrutide associou-se a uma diferença média na redução ponderal de 14,3% às 36 semanas, em comparação com o placebo. Às 24 semanas, observaram-se reduções do IMC de 5,4kg/m<sup>2</sup>, do Pc de 10,5cm, da glicemia em jejum de 23,5mg/dL e da HbA1c

de 0,9%.<sup>(27)</sup> No ensaio clínico orientado por Jastreboff et al. em indivíduos com obesidade ou pré-obesidade sem DM2, o retatrutide promoveu uma redução ponderal ao longo de 48 semanas. A perda média de peso corporal foi de 9% com 1mg, 17% nos grupos combinados de 4mg, 23% nos grupos combinados de 8mg e 24% com 12mg, comparativamente a 2,1% no grupo placebo. Relativamente à magnitude da perda ponderal, observou-se que entre 64% e 100% dos participantes tratados alcançaram uma redução ponderal  $\geq 5\%$  do peso corporal, enquanto 26% alcançaram uma redução ponderal  $\geq 30\%$  com a dose de 12mg. Observaram-se ainda reduções do Pc entre 6,5cm e 19,6cm. Adicionalmente, 72% dos participantes com pré-diabetes atingiram valores compatíveis com normoglicemia e ocorreram melhorias da pressão arterial, permitindo suspender pelo menos 1 anti-hipertensor em 41% dos participantes dos grupos de 8mg e em 30% nos grupos de 12mg.<sup>(10)</sup> No ensaio clínico conduzido por Rosenstock et al. em indivíduos com DM2 e IMC entre 25-50kg/m<sup>2</sup>, o retatrutide promoveu melhorias significativas no controlo glicémico, com reduções da HbA1c até 2,16%. Nas doses de 8mg e 12 mg, a redução ponderal foi de aproximadamente 17%, face a 3,0% no grupo placebo. Além disso, mais de 70% dos participantes alcançaram uma redução ponderal  $\geq 10\%$ , 57% a 63% atingiram reduções  $\geq 15\%$  e 39% a 40% atingiram reduções  $\geq 20\%$ .<sup>(11)</sup> No estudo Sanyal et al., em participantes com pré-obesidade ou obesidade que apresentavam  $\geq 10\%$  de gordura hepática, avaliada por ressonância magnética com fração de gordura por densidade de prótons (MRI-PDFF), o retatrutide promoveu uma redução significativa da gordura hepática, sobretudo durante as primeiras 24 semanas, com reduções de 43% (1mg), 57% (4mg), 81% (8mg) e 82% (12mg). Às 48 semanas, a redução variou entre 51% e 86%. Nas doses mais elevadas, 89% e 93%

dos participantes atingiram valores de gordura hepática <5% e registaram-se ainda reduções dose-dependentes do volume hepático.<sup>(28)</sup> Coskun et al. realizaram um estudo em indivíduos com IMC  $\geq 25\text{kg/m}^2$ , mas com DM2, apresentando resultados relevantes relativos à composição corporal. Após 36 semanas, observaram-se reduções da massa gorda total entre 5%, 15%, 26%, 23% nos grupos tratados com 0,5mg, 4mg, 8mg e 12 mg, respetivamente. Paralelamente, verificaram uma redução da massa magra total entre 6% e 13% estatisticamente significativa para todas as doses exceto a mais baixa (0,5mg).<sup>(29)</sup> Quanto à segurança, o retatrutide apresenta perfil globalmente favorável, embora os efeitos adversos tenham sido mais frequentes nas doses de 8 e 12mg. Os efeitos mais comuns foram gastrointestinais, incluindo náuseas, diarreia, vômitos e obstipação, tendo também sido reportada diminuição do apetite.<sup>(10, 27)</sup> Os efeitos gastrointestinais ocorreram sobretudo durante o escalonamento da dose, foram maioritariamente ligeiros a moderados e atenuados por uma dose inicial inferior. A interrupção do tratamento devido a efeitos adversos ocorreu em 6 a 16% dos participantes, principalmente por sintomas gastrointestinais. Analiticamente, foram descritos aumentos de alanina aminotransferase (ALT) >3 vezes o limite normal em 1% dos participantes, embora os valores médios de ALT e aspartato aminotransferase (AST) tenham permanecido estáveis ou diminuído às 48 semanas. Foram observados aumentos assintomáticos da amilase e lipase, com exceção de 1 caso de pancreatite aguda, aumentos transitórios da frequência cardíaca até às 24 semanas, verificando-se posteriormente uma redução gradual, arritmias cardíacas ligeiras a moderadas e 1 caso grave de síndrome do QT longo. A hiperestesia cutânea e o aumento da sensibilidade cutânea foram reportados por 7% dos participantes, sem eventos graves ou interrupção do tratamento.<sup>(10)</sup>

#### 4. Retatrutide vs tirzepatide no tratamento da obesidade

Tirzepatide e retatrutide são terapêuticas inovadoras para a obesidade, sendo o retatrutide potencialmente mais eficaz por atuar em mais vias metabólicas, embora ainda esteja em investigação. O tirzepatide é um agonista duplo dos recetores de GIP e GLP-1, enquanto o retatrutide é um agonista triplo dos recetores de GIP, GLP-1 e glucagon, ambos administrados semanalmente, por via subcutânea.<sup>(5)</sup> A evidência relativa ao tirzepatide inclui ensaios clínicos de fase 3, nomeadamente os estudos SURMOUNT. Nos SURMOUNT-1,3 e 4, realizados em adultos com pré-obesidade ou obesidade sem DM2, e associados a intervenções no estilo de vida, observaram-se reduções ponderais médias de 19%, bem como reduções significativas do IMC, Pc, PAS e PAD e HbA1c.<sup>(21)</sup> No estudo SURMOUNT-4 verificou-se uma redução ponderal média de 25% às 88 semanas.<sup>(24)</sup> Relativamente ao retatrutide, a evidência publicada baseia-se sobretudo em ensaios clínicos de fase 2.<sup>(5)</sup> Em indivíduos com pré-obesidade ou obesidade, com ou sem DM2, o retatrutide associou-se a uma diferença média de redução ponderal de 14% em comparação com o placebo.<sup>(27)</sup> A redução ponderal mais elevada (24%) foi reportada no ensaio realizado em indivíduos sem DM2.<sup>(10)</sup> Adicionalmente, foram observadas reduções significativas no IMC, Pc e HbA1c.<sup>(27)</sup> Em indivíduos com MASLD associada à obesidade, o retatrutide demonstrou reduções da gordura hepática até 86%, tendo sido reportada uma redução de 47% da gordura hepática com tirzepatide após 52 semanas em estudos prévios.<sup>(28)</sup> Em indivíduos com pré-obesidade ou obesidade, sem DM2, uma comparação indireta demonstrou que o tirzepatide apresentou uma maior redução ponderal, com uma diferença média (MD) de -17%, seguido do retatrutide com MD de -16%, ambos com significado

estatístico. Relativamente à proporção de participantes que atingiram uma redução ponderal de  $\geq 5\%$ , o tirzepatide apresentou uma razão de odds (OR) de 27,48 e o retatrutide OR de 21,79.<sup>(30)</sup> Quanto à segurança, ambos estão associados sobretudo a efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, geralmente ligeiros a moderados e mais frequentes durante o escalonamento da dose.<sup>(21, 27)</sup> Até ao momento, não existem estudos publicados que comparem diretamente o tirzepatide e o retatrutide, no tratamento da obesidade. No entanto, encontra-se em curso o estudo TRIUMPH-5, que pretende avaliar a eficácia e segurança do retatrutide face ao tirzepatide em adultos com obesidade.<sup>(31)</sup>

## **5. Intervenções nutricionais e no estilo de vida durante o tratamento com agonistas incretínicos na obesidade**

No contexto dos agonistas incretínicos, as intervenções nutricionais e de estilo de vida assumem um papel central no impacto do tratamento, devendo ser individualizadas de acordo com os valores, preferências, comorbilidades e objetivos terapêuticos. Estas terapêuticas promovem redução do apetite, aumento da saciedade, atraso do esvaziamento gástrico e diminuição da ingestão energética, com reduções estimadas entre 16% e 39%.<sup>(32, 33)</sup> A redução do apetite, associada à saciedade precoce e aos efeitos gastrointestinais, pode comprometer a ingestão alimentar e agravar défices nutricionais pré-existentes, particularmente de micronutrientes. A perda ponderal associada a estas terapêuticas pode envolver não só a diminuição de massa gorda, mas também massa magra, incluindo massa muscular, podendo ainda comprometer a densidade mineral óssea.<sup>(33, 34)</sup> A diminuição do volume muscular pode estar relacionada com a diminuição da mioesteatose, contudo a preservação da massa e função muscular

deve continuar a ser uma prioridade.<sup>(35)</sup> Assim, o acompanhamento nutricional, idealmente assegurado por um nutricionista, deve iniciar-se antes ou aquando do início da terapêutica, avaliando a qualidade global da dieta, ingestão proteica e de fibra, hidratação, sintomas gastrointestinais, défices nutricionais e composição corporal, no sentido de otimizar a perda de massa gorda e manutenção da massa muscular.<sup>(33, 34)</sup> É aconselhado um défice energético diário de 500-1000kcal, para promover uma perda ponderal gradual e sustentável.<sup>(36)</sup> Durante a perda ponderal ativa, recomenda-se uma ingestão alimentar nutricionalmente densa, priorizando a proteína, entre 1,2 e 1,6g/kg/dia, ajustada à idade, função renal, sexo, massa magra basal e comorbilidades.<sup>(33, 34)</sup> A proteína deve ser distribuída ao longo do dia, em refeições estruturadas (cerca de 25-35g/refeição) privilegiando fontes de elevada qualidade nutricional.<sup>(32, 34)</sup> Recomenda-se ingestão hídrica adequada, cerca de 1,5-2,5L/dia ou 35ml/kg/dia, de forma individualizada, e fibra de 25-35g/dia, aumentada gradualmente conforme tolerância gastrointestinal. Deve limitar-se o consumo de alimentos ricos em hidratos de carbono refinados e alimentos ultraprocessados, bebidas açucaradas e alcoólicas. Devem privilegiar-se refeições pequenas, regulares e nutricionalmente densas, com moderação do consumo de gordura, sobretudo em indivíduos com sintomas gastrointestinais.<sup>(32-34)</sup> Os programas estruturados de exercício físico (treino de resistência pelo menos 3 vezes por semana e pelo menos 150 minutos semanais de exercício aeróbio de intensidade moderada) devem ser instituídos para preservar a massa muscular e óssea.<sup>(33, 34)</sup> A monitorização regular da composição corporal, hidratação, ingestão alimentar, sintomas adversos e adesão permite otimizar a segurança, eficácia e resultados a longo prazo.<sup>(32-34)</sup>

## Análise crítica

Segundo a evidência, tanto o tirzepatide como o retatrutide apresentam elevada eficácia no tratamento farmacológico da obesidade, promovendo reduções ponderais clinicamente relevantes e melhorias metabólicas, mas a robustez da evidência disponível é distinta. O tirzepatide apresenta maior suporte científico, uma vez que a sua eficácia é sustentada por ensaios clínicos de fase 3, com maior número de participantes, maior duração e melhor caracterização do perfil de segurança. Está disponível em Portugal (nome comercial *Mounjaro*®), autorizado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para o tratamento de DM2 e para indivíduos com IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$  ou IMC  $27\text{-}30\text{kg/m}^2$  com pelo menos uma comorbilidade associada ao excesso ponderal.<sup>(37)</sup> O retatrutide surge como uma terapêutica emergente promissora, pela magnitude da perda ponderal e pelos efeitos expressivos na redução da gordura hepática. Contudo, a evidência publicada disponível permanece limitada, baseando-se sobretudo em estudos de fase 2, com menor número de participantes e ausência de resultados a longo prazo. Além disso, permanece em investigação clínica e ainda não se encontra aprovado para utilização no tratamento da obesidade. Assim, a comparação entre ambos deve ser interpretada com cautela, pela ausência de ensaios clínicos comparativos diretos e por diferenças metodológicas entre estudos (populações, duração, doses e intervenções no estilo de vida). Embora o retatrutide possa vir a representar uma opção relevante no futuro, o tirzepatide é atualmente a opção com maior suporte científico e aplicabilidade clínica. Independentemente do fármaco utilizado, a intervenção nutricional e no estilo de vida é essencial para otimizar a eficácia e tolerabilidade, prevenir défices nutricionais, preservar massa magra/massa muscular e favorecer a manutenção ponderal.

## Conclusões

A obesidade é uma doença crónica e multifatorial, associada a várias comorbilidades, exigindo uma abordagem terapêutica integrada, individualizada e sustentada a longo prazo. As terapêuticas incretínicas têm assumido um papel muito relevante, permitindo reduções ponderais superiores às obtidas apenas com intervenções no estilo de vida. A evidência científica demonstra que tanto o tirzepatide como o retatrutide são opções farmacológicas promissoras para o tratamento da obesidade, promovendo reduções ponderais significativas e melhorias em vários parâmetros metabólicos. O tirzepatide apresenta evidência clínica mais robusta e constitui atualmente a opção com maior aplicabilidade clínica entre os dois fármacos analisados. O retatrutide associa-se a perdas ponderais expressivas, efeitos pronunciados na redução da gordura hepática e potenciais benefícios metabólicos adicionais, mas a evidência disponível permanece limitada. Assim, não é possível estabelecer superioridade definitiva entre o tirzepatide e o retatrutide, na ausência de resultados publicados de ensaios clínicos comparativos diretos, mas perante a evidência atual, o tirzepatide pode ser uma das opções terapêuticas mais eficazes no tratamento da obesidade, devendo ser sempre integrado numa abordagem nutricional e de estilo de vida. A perda de peso pode iniciar a mudança, mas são os comportamentos que permitem mantê-la.

## Referências

1. Ahmad N, Alruwayyes A, Alarjani A, Tawhari A, Aldosri A, Alahmari A, et al. GLP-1 receptor agonists for weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2026; 105(11):e47994.
2. Instituto Nacional De Estatística. Dia Mundial da Obesidade- Mais de metade da população adulta com excesso de peso ou obesidade - 2022. Lisboa: INE; 2025. [citado em: 2026 Jun]. Disponível em: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?DESTAQUESdest\\_boui=715367569&DESTAQUE\\_Smodo=2&xlang=pt&xpgid=ine\\_destaques&xpid=INE](https://www.ine.pt/xportal/xmain?DESTAQUESdest_boui=715367569&DESTAQUE_Smodo=2&xlang=pt&xpgid=ine_destaques&xpid=INE).
3. Schmidt PHS, de Souza VSN, Machado LG, Rodrigues JVA, da Cruz JVR, de Souza LSN, et al. Tirzepatide on physical function in adults with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2026; 28(4):3335-43.
4. Lingvay I, Cohen RV, Roux CWL, Sumithran P. Obesity in adults. *Lancet*. 2024; 404(10456):972-87.
5. Katsi V, Koutsopoulos G, Fragoulis C, Dimitriadis K, Tsioufis K. Retatrutide—A Game Changer in Obesity Pharmacotherapy. *Biomolecules*. 2025; 15(6):796.
6. Pardali EC, Gkouskou KK, Cholevas C, Poulimeneas D, Tsiroukidou K, Goulis DG, et al. New Drugs on the Block: Dietary Management and Nutritional Considerations During the Use of Anti-Obesity Medication. *Nutrients*. 2026; 18(6):962.
7. Moiz A, Filion KB, Tsoukas MA, Yu OH, Peters TM, Eisenberg MJ. Mechanisms of GLP-1 Receptor Agonist-Induced Weight Loss: A Review of Central and Peripheral Pathways in Appetite and Energy Regulation. *Am J Med*. 2025; 138(6):934-40.
8. Tian Q, Song Y, Deng Y, Lin S. Efficacy and safety of tirzepatide for weight loss in patients with obesity or type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16:1593134.
9. Liu L, Shi H, Xie M, Sun Y, Nahata MC. The Efficacy and Safety of Tirzepatide in Patients with Diabetes and/or Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Pharmaceuticals*. 2025; 18(5):668.
10. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023; 389(6):514-26.
11. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, Du Y, Lou J, Gurbuz S, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet*. 2023; 402(10401):529-44.
12. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: WHO; 2025. [citado em: 2026 Jun]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
13. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025; 13(3):221-62.
14. Kong Y, Yang H, Nie R, Zhang X, Zuo F, Zhang H, et al. Obesity: pathophysiology and therapeutic interventions. *Mol Biomed*. 2025; 6(1):25.
15. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Curso de Cuidados Integrados Para a Pessoa Com Obesidade. Lisboa: Direção-Geral da

Saúde; 2025. [citado em: 2026 Jun]. Disponível em: <https://www.apn.org.pt/images/noticias/2025/i032396.pdf>.

16. Steenackers N, Toumassian J, Deleus E, Mertens A, Lannoo M, Pazmino S, et al. Pharmacotherapy for obesity: are we ready to select, tailor and combine pharmacotherapy to achieve more ambitious goals? [Review]. *Frontiers in Endocrinology*. 2025; 16 1569468.
17. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. *Molecules*. 2022; 27(13):4315.
18. Rosen CJ, Ingelfinger JR. GLP-1 Receptor Agonists. *N Engl J Med*. 2026; 394(13):1313-24.
19. Galindo RJ, Cheng AYY, Longuet C, Ai M, Coskun T, Malik R, et al. Insights into the Mechanism of Action of Tirzepatide: A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2026; 17(1):19-40.
20. Look M, Dunn JP, Kushner RF, Cao D, Harris C, Gibble TH, et al. Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight. *Diabetes Obes Metab*. 2025; 27(5):2720-29.
21. Liu L, Shi H, Xie M, Sun Y, Nahata MC. Efficacy and safety of tirzepatide versus placebo in overweight or obese adults without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharm*. 2024; 46(6):1268-80.
22. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387(3):205-16.
23. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med*. 2023; 29(11):2909-18.
24. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2024; 331(1):38-48.
25. Rubino DM, Pedersen SD, Connery L, Cao D, Chigutsa F, Stefanski A, et al. Gastrointestinal tolerability and weight reduction associated with tirzepatide in adults with obesity or overweight with and without type 2 diabetes in the SURMOUNT-1 to -4 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2025; 27(4):1826-35.
26. Safwan M, Bourgleh MS, Alotaibi SA, Alotaibi E, Al-Ruqi A, El Raeya F. Gastrointestinal safety of semaglutide and tirzepatide vs. placebo in obese individuals without diabetes: a systematic review and meta analysis. *Ann Saudi Med*. 2025; 45(2):129-43.
27. Abdrabou Abouelmagd A, Abdelrehim AM, Bashir MN, Abdelsalam F, Marey A, Tanas Y, et al. Efficacy and safety of retatrutide, a novel GLP-1, GIP, and glucagon receptor agonist for obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2025; 38(3):291-303.
28. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, Brouwers B, Wu Q, Thomas MK, et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med*. 2024; 30(7):2037-48.

29. Coskun T, Wu Q, Schloot NC, Haupt A, Milicevic Z, Khouli C, et al. Effects of retatrutide on body composition in people with type 2 diabetes: a substudy of a phase 2, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025; 13(8):674-84.
30. Liu S, Hu J, Zhao C, Liu H, He C. Comparative efficacy of incretin drugs on glycemic control, body weight, and blood pressure in adults with overweight or obesity and with/without type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16:1513641.
31. Eli Lilly and Company. A Study of Retatrutide (LY3437943) Compared to Tirzepatide (LY3298176) in Adults Who Have Obesity (TRIUMPH-5). Eli Lilly and Company; 2026. [citado em: 2026 Jun]. Lilly Trials. Disponível em: <https://trials.lilly.com/en-US/trial/549215>.
32. Zambrano-Villacres R, Campuzano-Donoso M, Reytor-González C, Rossetti G, Cobellis L, Cobellis F, et al. Nutrition-First Support for GLP-1 and Dual Incretin Therapy in Obesity: A Practical Framework for Dietary Management, Symptom Tolerability, and Long-Term Weight Maintenance. *Nutrients*. 2026; 18(11):1751.
33. Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M, Alexander L, Apovian CM, Bindlish S, et al. Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: A joint Advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and The Obesity Society. *Obesity (Silver Spring)*. 2025; 33(8):1475-503.
34. Sievenpiper JL, Ard J, Blüher M, Chen W, Dixon JB, Fitch A, et al. Nutritional and lifestyle supportive care recommendations for management of obesity with GLP-1 - based therapies: An expert consensus statement using a modified Delphi approach. *Obesity Pillars*. 2026; 17:100228.
35. Linge J, Birkenfeld AL, Neeland IJ. Muscle Mass and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Adaptive or Maladaptive Response to Weight Loss? *Circulation*. 2024; 150(16):1288-98.
36. Contreras F, Al-Najim W, le Roux CW. Health Benefits Beyond the Scale: The Role of Diet and Nutrition During Weight Loss Programmes. *Nutrients*. 2024; 16(21):3585.
37. European Medicines Agency. Mounjaro. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022. [citado em: 2026 Jun]. European Medicines Agency. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro>

## **Declaração de Utilização de IA Generativa**

### **Disclosure of Delegation to Generative AI**

The authors declare the use of generative AI in the research and writing process. According to the GAIDeT taxonomy (2025), the following tasks were delegated to GAI tools under full human supervision:

- Proofreading and editing
- Summarizing text
- Reformatting

The GAI tool used was: ChatGPT-5.5.

Responsibility for the final manuscript lies entirely with the authors.

GAI tools are not listed as authors and do not bear responsibility for the final outcomes.

Declaration submitted by: The author

**Agradecimentos**

Gostaria de agradecer à minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Doutora Sílvia Pinhão, por todo o apoio, disponibilidade, orientação e acompanhamento ao longo da realização deste trabalho. Agradeço, em particular, a atenção e dedicação demonstradas, que foram essenciais para a concretização desta etapa.

## Apêndices

### Índice de Apêndices

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| Apêndices .....                                                      | 21 |
| Índice de Apêndices .....                                            | 21 |
| Apêndice A- Síntese dos estudos analisados sobre o tirzepatide ..... | 22 |
| Apêndice B- Síntese dos estudos analisados sobre o retatrutide ..... | 23 |
| Parecer do orientador do Trabalho Complementar .....                 | 25 |

Apêndice A- Síntese dos estudos analisados sobre o tirzepatide

Tabela 1- Síntese dos ensaios clínicos analisados que avaliaram o tirzepatide: principais características e resultados

| Tirzepatide         |      |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primeiro autor, ano | N    | Dose e duração do tratamento                                                                | Intervenções no estilo de vida                                                                                                                                                                                                   | População                                                                                                                                                                           | Resultados                                                                                                                                                                                              |
| Jastreboff, 2022    | 2539 | 5, 10, ou 15mg;<br><br>72 semanas                                                           | Sim (sessões regulares de aconselhamento, déficit calórico de 500kcal/dia e ≥150min de atividade física/semana)                                                                                                                  | ≥18 anos, IMC≥30kg/m <sup>2</sup> ou IMC ≥27kg/m <sup>2</sup> + ≥1 comorbilidade, sem DM2                                                                                           | Redução ponderal média às 72 semanas: 15,0% (5mg), 19,5% (10mg), 20,9% (15mg)                                                                                                                           |
| Wadden, 2023        | 579  | 10 ou 15 mg;<br><br>72 semanas após 12 semanas de intervenções no estilo de vida intensivas | Sim, 12 semanas de intervenções no estilo de vida intensivas (8 sessões de aconselhamento, mulheres 1200kcal/dia e homens 1500kcal/dia + ≥150min de exercício físico/semana; 72 semanas: déficit 500kcal/dia + exercício físico) | ≥18 anos, IMC≥30kg/m <sup>2</sup> ou IMC ≥27kg/m <sup>2</sup> + ≥1 comorbilidade, sem DM2<br><br>≥ 5% de perda ponderal nas 12 semanas de intervenções no estilo de vida intensivas | Redução ponderal média às 72 semanas: 18,4%<br>Redução ponderal média às 84 semanas: 24,3%                                                                                                              |
| Aronne, 2024        | 670  | 10 ou 15mg;<br><br>36 semanas de fase aberta inicial + 52 semanas de fase aleatorizada      | Sim, aconselhamento, déficit 500kcal/dia + ≥150min de atividade física/semana                                                                                                                                                    | ≥18 anos, IMC≥30kg/m <sup>2</sup> ou IMC ≥27kg/m <sup>2</sup> + ≥1 comorbilidade, sem DM2                                                                                           | Redução ponderal média às 36 semanas: 20,9%<br>Redução ponderal média às 88 semanas: 25,3%<br>Semanas 36-88: redução ponderal adicional de 5,5% (tirzepatide) e recuperação ponderal de 14,0% (placebo) |
| Look, 2025          | 160  | 5, 10, ou 15mg;<br><br>72 semanas                                                           | Sim (sessões regulares de aconselhamento, déficit calórico de 500kcal/dia e ≥150min de atividade física/semana)                                                                                                                  | ≥18 anos, IMC≥30kg/m <sup>2</sup> ou IMC ≥27kg/m <sup>2</sup> + ≥1 comorbilidade, sem DM2                                                                                           | Redução ponderal média às 72 semanas: 21,3%<br>Diminuição da massa gorda: 33,9%<br>Diminuição da massa magra: 10,9%<br>Diminuição da gordura visceral: 40,1%                                            |

Tabela 2- Síntese das revisões sistemáticas e meta-análises analisadas sobre o tirzepatide

| Primeiro autor, ano | N    | Tipo de estudo                                                       | Estudos incluídos | População                                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|------|----------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Liu, 2024           | 3901 | Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados | 3 RCTs            | Adultos com pré-obesidade ou obesidade sem DM2                                  | Redução ponderal média: 18,7%<br>Redução média do IMC: 7,65kg/m <sup>2</sup><br>Diminuição média do Pc: 14cm<br>Redução média PAS: 7,37mmHg; Redução média PAD: 4,38mmHg<br>Diminuição média da HbA1c: -0,4%<br>Aumento das pontuações SF-36PF (2,87) e IWQOL (10,95) |
| Safwan, 2025        | 3788 | Revisão sistemática e meta-análise                                   | 3 RCTs            | IMC≥30kg/m <sup>2</sup> ou IMC ≥27kg/m <sup>2</sup> + ≥1 comorbilidade, sem DM2 | Não observaram risco significativo de eventos hepáticos, pancreatite ou eventos adversos da vesícula biliar, face ao placebo.                                                                                                                                         |

## Apêndice B- Síntese dos estudos analisados sobre o retatrutide

Tabela 3- Síntese dos ensaios clínicos analisados que avaliaram o retatrutide: principais características e resultados

| Retatrutide         |     |                                  |                                                                                |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------|-----|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primeiro autor, ano | N   | Dose e duração do tratamento     | Intervenções no estilo de vida                                                 | População                                                                                                                                                    | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Jastreboff, 2023    | 338 | 1 a 12mg/semana<br>48 semanas    | Sim (sessões regulares de aconselhamento sobre alimentação e atividade física) | 18-75 anos, com IMC 30-50kg/m <sup>2</sup> ou IMC 27-30kg/m <sup>2</sup> + ≥1 comorbidade, sem DM2                                                           | Redução ponderal às 48 semanas: 8,7% (1mg), 17,1% (4mg), 22,8% (8mg) e 24,2% (12mg)<br>Pc: -6,5 a -19,6cm<br>64-100% dos participantes atingiram perda ponderal ≥5% e 26% (12mg) perda ponderal ≥30%<br>72% com pré-DM atingiram valores de normoglicemia e 30 a 41% suspenderam ≥1 anti-hipertensor |
| Sanyal, 2024        | 98  | 1 a 12mg/ semana<br>48 semanas   | Sim (sessões regulares de aconselhamento sobre alimentação e atividade física) | 18-75 anos, com IMC 30-50kg/m <sup>2</sup> ou IMC 27-30kg/m <sup>2</sup> + ≥1 comorbidade e com MASLD definida por ≥10% gordura hepática (MRI-PDFF), sem DM2 | Redução gordura hepática às 48 semanas: 51,3% (1mg), 59,0% (4mg), 81,7% (8mg) e 86,0% (12mg)<br>89 a 93% dos participantes tratados com 8-12mg atingiram valores de gordura hepática <5%                                                                                                             |
| Rosenstock, 2023    | 281 | 0,5 a 12mg/ semana<br>36 semanas | Não                                                                            | 18-75 anos, com DM2 e IMC 25-50kg/m <sup>2</sup><br>Dieta + Exercício físico ou dose estável de metformina (≥1000mg) pelo menos 3 meses antes                | HbA1c: -2,16%<br>Redução ponderal média:17%                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Coskun, 2025        | 189 | 0,5 a 12mg/ semana<br>36 semanas | Não                                                                            | 18-75 anos, com DM2 e IMC 25-50kg/m <sup>2</sup><br>Dieta + Exercício físico ou dose estável de metformina (≥1000mg) pelo menos 3 meses antes                | Redução da massa gorda: 4,9% a 26,1%<br>Redução da massa magra: 6,0% a 12,5%                                                                                                                                                                                                                         |

Tabela 4- Síntese das revisões sistemáticas e meta-análises analisadas sobre o retatrutide

| Primeiro autor, ano | Tipo de estudo                                                       | N   | Estudos incluídos | População                                  | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------|-----|-------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abouelmagd, 2025    | Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados | 878 | 3 RCTs            | Pré-obesidade ou obesidade, com ou sem DM2 | Redução ponderal média às 36 semanas: 14,33% vs placebo (-9,86% (4mg) -16,31% (8mg) e -16,90% (12mg))<br>Redução média do IMC às 24 semanas: 5,38kg/m <sup>2</sup><br>Redução média do Pc às 24 semanas: 10,51cm<br>Redução média GPJ às 24 semanas: 23,51mg/dL<br>Redução média HbA1c às 24 semanas: -0,91% |

## Legenda das abreviaturas:

DM2- Diabetes *Mellitus* tipo 2

GPJ- Glicemia plasmática em jejum

HbA1c - Hemoglobina glicada

IMC- Índice de Massa Corporal

IWQOL- *Impact of Weight on Quality of Life*

MRI-PDFF- Fração de Gordura por Densidade de Protões medida por Ressonância Magnética

N- Número de participantes

PAD- Pressão arterial diastólica

PAS- Pressão arterial sistólica

Pc- Perímetro da cintura

Pré-DM- pré-diabetes

RCTs - *Randomized controlled trials*SF-36PF - *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*

## Parecer do orientador do Trabalho Complementar



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO  
UNIVERSIDADE DO PORTO

### Declaração

Declaro-se, para os devidos efeitos que a estudante **Rafaela Margarida dos Santos Marques Machado Vilaça**, teve a minha orientação para o seu trabalho complementar ao estágio académico em ciências da nutrição pela FCNAUP que realizou entre o dia 9 fevereiro e o dia 12 de junho de 2026.

Desenvolveu um trabalho complementar ao estágio, uma monografia com o tema: "Retardatude vs. Tirzepatide: Qual a melhor escolha no tratamento da obesidade?".

Este tema foi proposto pela própria estudante, por ter curiosidade sobre o mesmo e querer aprofundar os seus conhecimentos. Considerei uma excelente escolha por ser um tema muito atual na área da saúde em geral e da nutrição em particular.

A elaboração desta revisão temática proporcionou-lhe a aquisição de competências na escrita científica, bem como a capacidade de relacionar conceitos e desenvolver um espírito crítico relativamente à produção científica.

Considero assim que a qualidade do seu trabalho escrito deverá ser classificado com muito bom.

29 de junho de 2026

A orientadora

Silvia Pinhão

Nº ON - 0074N

Professora auxiliar convidada da Faculdade de Ciências da Nutrição da UP

[http:// orcid.org/0000-0002-3534-8344](http://orcid.org/0000-0002-3534-8344)

