INOVAÇÃO NO TRATAMENTO METABÓLICO: A TIRZEPATIDA E OS AGONISTAS INCRETÍNICOS DE NOVA GERAÇÃO NO CONTROLE DA OBESIDADE E DO DIABETES TIPO 2

INNOVATION IN METABOLIC TREATMENT: TIRZEPATIDE AND NEXT-GENERATION INCRETIN AGONISTS IN THE MANAGEMENT OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES

INNOVACIÓN EN EL TRATAMIENTO METABÓLICO: TIRZEPÁTIDA Y AGONISTAS DE INCRETINA DE NUEVA GENERACIÓN EN EL CONTROL DE LA OBESIDAD Y LA DIABETES TIPO 2

10.56238/IIMedCientifica-091

Ananda Medeiros Nava
Residência Médica em Clínica Médica
Instituição: Hospital de Base Ary Pinheiro (HBAP) - Porto Velho

Maria Augusta Viana de Sousa Diogo Alencar
Instituição: Hospital de Base Ary Pinheiro (HBAP)

RESUMO
INTRODUÇÃO: A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituem doenças metabólicas de alta prevalência e impacto global. Ambas compartilham mecanismos fisiopatológicos centrais, como resistência insulínica, inflamação crônica e disfunção das células beta-pancreáticas. A recente introdução dos agonistas duplos de incretina, particularmente a tirzepatida, que atua simultaneamente nos receptores de GIP e GLP-1, é um marco terapêutico no controle glicêmico e ponderal. Ensaios clínicos de larga escala têm demonstrado reduções significativas da hemoglobina glicada (HbA1c) e do peso corporal, superando os resultados obtidos com agonistas seletivos de GLP-1. OBJETIVOS: Analisar criticamente as evidências científicas recentes sobre a eficácia e segurança da tirzepatida no tratamento da obesidade e do DM2, comparando-a com outras terapias incretínicas e identificando lacunas e perspectivas futuras. MÉTODOS: Realizou-se uma revisão integrativa de literatura entre setembro e outubro de 2025 nas bases PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Scopus e Web of Science, utilizando os descritores “Tirzepatide”, “Obesity”, “Type 2 Diabetes Mellitus”, “Efficacy” e “Safety”. Foram incluídos ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises publicadas entre 2015 e 2025, com adultos. Seguiram-se as diretrizes metodológicas de Whittemore e Knafl (2005) e a classificação de qualidade das evidências segundo o sistema GRADE. RESULTADOS: Foram 28 estudos, sendo 11 ensaios clínicos randomizados, 5 metanálises e 12 estudos observacionais. As séries SURPASS e SURMOUNT demonstraram um padrão de redução de HbA1c entre 1,9% e 2,5% e perdas ponderais de até 20% com tirzepatida, resultados superiores aos de semaglutida e outras terapias de referência. Os eventos adversos mais frequentes foram gastrointestinais leves e autolimitados, com baixa incidência de hipoglicemia e perfil cardiovascular favorável. Estudos de mundo real confirmaram sua eficácia e adesão adequadas, com benefícios adicionais sobre esteatose hepática e resistência insulínica. CONCLUSÃO: A tirzepatida consolida-se como o agonista incretínico de nova geração mais promissor, oferecendo eficácia superior e segurança aceitável no manejo integrado da

obesidade e do DM2. Embora as evidências atuais indicam benefícios metabólicos e cardioprotetores consistentes, são necessários estudos de longo prazo para confirmar a durabilidade dos efeitos e o impacto em desfechos cardiovasculares, renais e de custo-efetividade.

Palavras-chave: Tirzepatida. Obesidade. Diabetes Mellitus Tipo 2. Agonistas de Incretina. Segurança de Medicamentos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are metabolic diseases with high prevalence and global impact. Both share central pathophysiological mechanisms, such as insulin resistance, chronic inflammation, and pancreatic beta-cell dysfunction. The recent introduction of dual incretin agonists—particularly tirzepatide, which acts simultaneously on GIP and GLP-1 receptors—represents a therapeutic milestone in glycemic and weight control. Large-scale clinical trials have demonstrated significant reductions in glycated hemoglobin (HbA1c) and body weight, surpassing results obtained with selective GLP-1 agonists. OBJECTIVES: To critically analyze recent scientific evidence regarding the efficacy and safety of tirzepatide in treating obesity and T2DM, comparing it with other incretin therapies and identifying gaps and future perspectives. METHODS: An integrative literature review was conducted between September and October 2025 using the PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Scopus, and Web of Science databases, with the descriptors "Tirzepatide," "Obesity," "Type 2 Diabetes Mellitus," "Efficacy," and "Safety." Clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses involving adults and published between 2015 and 2025 were included. The methodological guidelines of Whittemore and Knafl (2005) and the GRADE system for classifying evidence quality were followed. RESULTS: A total of 28 studies were included, comprising 11 randomized clinical trials, 5 meta-analyses, and 12 observational studies. The SURPASS and SURMOUNT trial series demonstrated HbA1c reductions ranging from 1.9% to 2.5% and weight loss of up to 20% with tirzepatide—results superior to those of semaglutide and other benchmark therapies. The most frequent adverse events were mild, self-limiting gastrointestinal issues, with a low incidence of hypoglycemia and a favorable cardiovascular profile. Real-world studies have confirmed its efficacy and adequate adherence, alongside additional benefits regarding hepatic steatosis and insulin resistance. CONCLUSION: Tirzepatide is establishing itself as the most promising next-generation incretin agonist, offering superior efficacy and an acceptable safety profile for the integrated management of obesity and type 2 diabetes (T2DM). Although current evidence indicates consistent metabolic and cardioprotective benefits, long-term studies are needed to confirm the durability of these effects and the impact on cardiovascular and renal outcomes, as well as cost-effectiveness.

Keywords: Tirzepatide. Obesity. Type 2 Diabetes Mellitus. Incretin Agonists. Drug Safety.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son enfermedades metabólicas de alta prevalencia e impacto global. Ambas comparten mecanismos fisiopatológicos centrales, como la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la disfunción de las células beta pancreáticas. La reciente introducción de agonistas duales de incretinas, en particular la tirzepatida, que actúa simultáneamente sobre los receptores GIP y GLP-1, representa un hito terapéutico en el control glucémico y del peso. Ensayos clínicos a gran escala han demostrado reducciones significativas en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el peso corporal, superando los resultados obtenidos con agonistas selectivos de GLP-1. OBJETIVOS: Analizar críticamente la evidencia científica reciente sobre la

eficacia y seguridad de la tirzepatida en el tratamiento de la obesidad y la DM2, comparándola con otras terapias con incretinas e identificando lagunas y perspectivas futuras. MÉTODOS: Se realizó una revisión bibliográfica integradora entre septiembre y octubre de 2025 en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Scopus y Web of Science, utilizando los descriptores "Tirzepatida", "Obesidad", "Diabetes mellitus tipo 2", "Eficacia" y "Seguridad". Se incluyeron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados entre 2015 y 2025, que involucraban a adultos. Se siguieron las directrices metodológicas de Whittemore y Knafl (2005), y la calidad de la evidencia se clasificó según el sistema GRADE. RESULTADOS: Se incluyeron veintiocho estudios, que comprenden 11 ensayos clínicos aleatorizados, 5 metaanálisis y 12 estudios observacionales. Las series SURPASS y SURMOUNT demostraron una reducción de la HbA1c de entre el 1,9 % y el 2,5 % y una pérdida de peso de hasta el 20 % con tirzepatida, resultados superiores a los de semaglutida y otras terapias de referencia. Los efectos adversos más frecuentes fueron eventos gastrointestinales leves y autolimitados, con una baja incidencia de hipoglucemia y un perfil cardiovascular favorable. Los estudios en condiciones reales confirmaron su eficacia y una adecuada adherencia, con beneficios adicionales sobre la esteatosis hepática y la resistencia a la insulina. CONCLUSIÓN: La tirzepatida se está consolidando como el agonista de incretinas de nueva generación más prometedor, ofreciendo una eficacia superior y una seguridad aceptable en el manejo integral de la obesidad y la diabetes tipo 2. Si bien la evidencia actual indica beneficios metabólicos y cardioprotectores consistentes, se necesitan estudios a largo plazo para confirmar la durabilidad de los efectos y su impacto en los resultados cardiovasculares, renales y de costo-efectividad.

Palabras clave: Tirzepatida. Obesidad. Diabetes Mellitus Tipo 2. Agonistas de Incretinas. Seguridad Farmacológica.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituem dois dos maiores desafios globais de saúde pública, sendo reconhecidos como pandemias metabólicas inter-relacionadas. Ambas as condições compartilham mecanismos fisiopatológicos complexos, incluindo resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau, disfunção das células beta pancreáticas e alterações no metabolismo energético (Fredrick *et al.,* 2025). A Organização Mundial da Saúde, no ano de 2023, estimou que mais de 1 bilhão de pessoas no mundo apresentam sobrepeso ou obesidade, e aproximadamente 540 milhões convivam com DM2, com projeções de crescimento expressivo nas próximas décadas. O impacto econômico dessas doenças é substancial, resultando em aumento dos custos assistenciais e perda de produtividade, o que reforça a urgência de abordagens terapêuticas que atuem simultaneamente sobre a manutenção da taxa glicêmica e do peso corporal (ICER, 2025).

Os avanços farmacológicos recentes na terapêutica do DM2 e da obesidade concentraram-se na modulação do eixo das incretinas, que envolve os hormônios GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) e GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Os agonistas do receptor de GLP-1 revolucionaram o tratamento do DM2 ao promoverem reduções significativas na hemoglobina glicada (HbA1c), perda ponderal, melhora do perfil lipídico e benefícios cardiovasculares documentados (MARSO *et al.,* 2016; GERSTEIN *et al.,* 2019). Contudo, a busca por moléculas capazes de potencializar esses efeitos levou ao desenvolvimento de agonistas duais de incretina, como a tirzepatida, que combina a ação nos receptores de GIP e GLP-1, constituindo uma nova geração de agentes farmacológicos com impacto metabólico ampliado (Jastreboff *et al.,* 2022 Campbell *et al.,* 2023).

A tirzepatida é um peptídeo sintético de ação prolongada administrado por via subcutânea, cujo mecanismo baseia-se na estimulação sinérgica das vias de GIP e GLP-1, resultando em aumento da secreção de insulina, supressão do glucagon, atraso do esvaziamento gástrico e redução do apetite (Frias *et al.,* 2021). Ensaios clínicos multicêntricos das séries SURPASS e SURMOUNT evidenciaram reduções de HbA1c de até 2,5 % e perda de peso superior a 20 % em comparação ao placebo ou a outros agonistas de GLP-1 (Jastreboff *et al.,* 2022; Rosenstock *et al.,* 2021). Tais resultados superam significativamente os obtidos com terapias anteriores, incluindo a semaglutida, e posicionam a tirzepatida como um dos agentes mais promissores no manejo conjunto da obesidade e do DM2 (Frias *et al.,* 2021; Fredrick *et al.,* 2025).

Do ponto de vista da segurança, os eventos adversos mais frequentemente relatados com a tirzepatida incluem náuseas, vômitos, diarreia e constipação, geralmente leves a moderados e

relacionados ao início da titulação de dose (Rosenstock *et al.,* 2021). Estudos comparativos indicam que o perfil de tolerabilidade é semelhante ao dos agonistas de GLP-1 tradicionais, embora haja relatos de maior incidência de descontinuação terapêutica por intolerância gastrointestinal (Del Prado *et al.,* 2021). Em contrapartida, a medicação apresentou baixo risco de hipoglicemia e resultados neutros ou favoráveis sobre parâmetros cardiovasculares, incluindo pressão arterial e níveis de triglicerídeos (Gutgesell *et al.,* 2024). A possível associação com neoplasias de células C da tireoide permanece sob vigilância, embora até o momento não haja evidência causal confirmada em humanos (Galindo *et al.,* 2023).

Além do benefício metabólico, a tirzepatida vem sendo avaliada por seu potencial de modificação da história natural do DM2 e da obesidade, com dados sugerindo melhora da sensibilidade insulínica hepática e periférica, redução da esteatose hepática e possível reversão de pré-diabetes (Abdullah *et al.,* 2024; Mather *et al.,* 2025). Estudos de vida real têm confirmado a eficácia observada nos ensaios clínicos, ainda que com magnitude levemente inferior devido a menores doses utilizadas e taxas de adesão mais baixas (Hankosky *et al.,* 2025). Essa diferença ressalta a importância de estratégias de acompanhamento e educação do paciente, essenciais para garantir o sucesso terapêutico em longo prazo.

O impacto da tirzepatida sobre desfechos cardiovasculares e renais também é foco de pesquisas em andamento, incluindo o ensaio SURPASS-CVOT, que compara tirzepatida à dulaglutida em pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular (Davies *et al.*, 2024). Resultados preliminares sugerem benefícios consistentes na redução do peso, da pressão arterial sistólica e dos níveis de triglicerídeos, embora a análise final de eventos cardiovasculares maiores ainda esteja pendente (Sattar *et al.,* 2025).

Diante desse cenário, observa-se um novo paradigma terapêutico na endocrinologia moderna, em que a farmacoterapia não apenas controla o metabolismo glicídico, mas também promove perda ponderal clinicamente relevante e melhora de múltiplos parâmetros cardiometabólicos. Contudo, permanecem lacunas a respeito da durabilidade dos efeitos, da manutenção do peso após suspensão da droga, dos impactos a longo prazo em diferentes faixas etárias e da aplicabilidade em contextos de atenção primária e de saúde pública (Caruso *et al.,* 2024).

Assim, torna-se imprescindível uma revisão integrativa da literatura que sistematize o conhecimento atual sobre a tirzepatida, destacando sua eficácia, segurança, mecanismo de ação, comparações com terapias incretínicas prévias e perspectivas futuras no manejo da obesidade e do

diabetes tipo 2. A compreensão crítica desses achados permitirá aprimorar decisões clínicas, orientar novas diretrizes terapêuticas e identificar lacunas para futuras investigações.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão integrativa da literatura sobre o impacto da tirzepatida, na perda ponderal e no controle glicêmico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os fundamentos fisiológicos e farmacológicos que sustentam o uso da tirzepatida como agonista incretínico de nova geração;
- Revisar os principais ensaios clínicos e metanálises publicados entre 2015 e 2025 que avaliaram a eficácia da tirzepatida na redução da HbA1c e na perda de peso corporal;
- Comparar os desfechos clínicos e de segurança da tirzepatida com os de outros agonistas de GLP-1;
- Avaliar a aplicabilidade e efetividade em mundo real, incluindo adesão ao tratamento, tolerabilidade e manutenção da resposta clínica em longo prazo.

3 MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa de literatura, cujo objetivo foi reunir, avaliar criticamente e sintetizar as evidências científicas recentes sobre o impacto da tirzepatida, agonista dual de GIP e GLP-1, no tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). O método seguiu as etapas propostas por Whittemore e Knafl (2005): identificação do tema e formulação da questão de pesquisa; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; definição das fontes de informação e estratégia de busca; seleção dos estudos; extração, análise e síntese dos dados.

A questão norteadora da revisão foi: “Qual é a eficácia e a segurança da tirzepatida, agonista duplo de GIP e GLP-1, no manejo da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2?”

A busca bibliográfica foi realizada entre setembro e outubro de 2025 nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Scopus e Web of Science, por meio do acesso institucional. Utilizaram-se os descritores DeCS/MeSH: “Tirzepatide”, “Dual incretin agonist”, “Obesity”, “Weight

loss" e "Type 2 diabetes mellitus". Os descritores foram combinados pelos operadores booleanos "AND" e "OR".

Foram também consultadas revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos randomizados disponíveis na Cochrane Database of Systematic Reviews. Os critérios de elegibilidade usados foram: Artigos publicados entre janeiro de 2015 e setembro de 2025, estudos clínicos, revisões sistemáticas, metanálises e estudos observacionais com dados sobre tirzepatida, população composta por adultos (≥ 18 anos) diagnosticados com obesidade e/ou diabetes mellitus tipo 2, disponibilidade de texto completo nas bases de dados pesquisadas.

Como critérios de exclusão usou-se: estudos pré-clínicos, revisões narrativas, editoriais, comentários e cartas ao editor sem dados originais, ensaios clínicos envolvendo tirzepatida em condições não relacionadas à obesidade ou DM2, trabalhos duplicados ou de metodologia incompleta.

Após a busca inicial, os resultados foram exportados para uma planilha eletrônica, sendo eliminadas as duplicatas. A triagem dos títulos e resumos foi realizada de forma independente por dois revisores, com seleção final mediante consenso. Na sequência, os textos completos dos estudos elegíveis foram analisados integralmente, registrando-se: autor, ano de publicação, país de origem, desenho do estudo, amostra, intervenção, dose utilizada, comparação, desfechos avaliados e principais resultados. A síntese dos achados foi conduzida de forma narrativa e descritiva, agrupando os estudos segundo os eixos temáticos: eficácia clínica e metabólica; segurança e tolerabilidade; efeitos sobre desfechos cardiovasculares; impacto sobre o peso corporal e composição corporal; análise comparativa com outros agonistas de GLP-1 e terapias convencionais.

Para garantir a confiabilidade da análise, foi utilizada a escala GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para qualificar o nível de evidência de cada estudo incluído (GUYATT *et al.,* 2011). As informações foram sintetizadas de forma a possibilitar a integração dos resultados, mantendo coerência entre a qualidade metodológica e o peso das evidências apresentadas. Por se tratar de um estudo de revisão de literatura, sem envolvimento de seres humanos, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme as normas da Resolução CNS 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2016).

4 RESULTADOS

Foram identificados 326 artigos nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, Scopus e Web of Science. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 28 estudos foram incluídos na presente revisão, compreendendo 11 ensaios clínicos randomizados, 5 revisões sistemáticas e metanálises, e 12 estudos observacionais. O período de publicação variou de 2015 a 2025, com predominância de investigações conduzidas na América do Norte, Europa e Ásia.

Os resultados dos ensaios clínicos da série SURPASS, que avaliaram a tirzepatida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, demonstraram reduções importantes nos níveis de HbA1c, perda ponderal significativa e melhora de múltiplos parâmetros metabólicos. No SURPASS-1, em pacientes com DM2 não tratados previamente, a tirzepatida reduziu a HbA1c em média 1,9% a 2,4%, enquanto o placebo apresentou redução de apenas 0,1% (Frias *et al.,* 2021). O SURPASS-2, que comparou tirzepatida a semaglutida (1mg), mostrou superioridade da tirzepatida em todos os desfechos primários, com redução de HbA1c de até 2,3% e perda de peso de 11,2 kg após 40 semanas (Frias *et al.,* 2021; Rosenstock *et al.,* 2021).

Em pacientes com DM2 de longa duração e tratamento prévio com insulina, o SURPASS-5 evidenciou que a tirzepatida, associada à insulina glargina, proporcionou controle glicêmico robusto e perda de peso média de 8,8 kg, sem aumento significativo de hipoglicemias graves (Del Prato *et al.*, 2022). O SURPASS-6, que comparou a tirzepatida à insulina lispro em combinação com insulina basal, demonstrou que a tirzepatida reduziu a HbA1c em 2,1% e o peso em 10,9 kg, enquanto o grupo insulina apresentou ganho ponderal de +3,2 kg (Davies *et al.*, 2024). Tais achados reforçam o potencial do agonista dual de incretinas como alternativa eficaz e segura ao uso intensivo de insulina em estágios avançados de DM2.

Quanto à eficácia na obesidade, os estudos da série SURMOUNT confirmaram o efeito de perda ponderal substancial da tirzepatida em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, com ou sem DM2. No SURMOUNT-1, envolvendo 2.539 participantes sem diabetes, observou-se redução média de 20,9% do peso corporal na dose de 15 mg, em comparação a 3,1% com placebo (Jastreboff *et al.,* 2022). Já no SURMOUNT-2, que avaliou pacientes com DM2, as reduções foram menores, porém clinicamente relevantes: –14,7% com tirzepatida versus –3,0% com placebo (Gutgesell *et al.,* 2024). Esses resultados superam todos os fármacos aprovados até o momento para controle da obesidade, incluindo semaglutida, liraglutida e orlistate (Fredrick *et al.,* 2025; Campbell *et al.,* 2023).

Metanálises recentes confirmam a superioridade da tirzepatida sobre os agonistas de GLP-1 tradicionais. Uma revisão abrangendo 16 ensaios clínicos (Osumili *et al.,* 2025) demonstrou redução média ponderada de HbA1c de 1,98% e perda de peso de 10,2 kg em comparação ao placebo, além de melhora do colesterol total e da pressão arterial sistólica. Outro estudo de Zhao *et al.* (2025) relatou que a tirzepatida aumentou significativamente a proporção de pacientes que atingiram HbA1c < 6,5% e redução de peso > 10%, sem aumento relevante de hipoglicemias graves.

No que diz respeito à segurança e tolerabilidade, os eventos adversos mais comuns relatados foram gastrointestinais (náusea, diarreia e vômito), ocorrendo em 15 a 25% dos pacientes, geralmente durante o período de titulação (Del Prado *et al.,* 2021). As taxas de descontinuação variaram entre 6% e 12%, comparáveis às observadas com semaglutida. A incidência de hipoglicemia grave foi baixa (<1%), sobretudo quando a tirzepatida foi utilizada em monoterapia ou associada a metformina. Estudos de segurança cardiovascular preliminares (Abdullah *et al.,* 2024; Nicholls *et al.,* 2024) apontam tendência à redução de eventos cardiovasculares maiores (MACE), diminuição da pressão arterial e melhora dos níveis lipídicos, sugerindo um perfil cardioprotetor semelhante ao dos agonistas de GLP-1 de última geração.

Os estudos observacionais do mundo real também corroboram esses achados. Hankosky *et al.,* 2025 observaram perda média de 13,8 kg em 6 meses em pacientes obesos tratados com tirzepatida, com melhora expressiva do controle glicêmico e da resistência insulínica. Outro estudo multicêntrico americano (Caruso *et al.,* 2024) relatou manutenção de 85% da perda ponderal após 12 meses de uso contínuo, com boa adesão e segurança aceitável.

Em análises de subgrupos, a tirzepatida mostrou eficácia consistente em diferentes faixas etárias, gêneros e etnias, embora a magnitude da perda ponderal tenha sido ligeiramente menor em pacientes com DM2 em comparação aos não diabéticos (Mather *et al.,* 2025). Estudos adicionais sugerem benefício na redução da esteatose hepática e melhora do perfil inflamatório sistêmico (Abdullah *et al.,* 2024), ampliando o potencial terapêutico do fármaco para além do controle glicêmico e ponderal.

Por fim, o perfil de custo-efetividade tem sido avaliado positivamente. Modelos farmacoeconômicos simulados indicam que, apesar do custo elevado do medicamento, o ganho em qualidade de vida e a redução de complicações crônicas podem justificar sua incorporação em políticas públicas voltadas à obesidade e ao diabetes, especialmente em pacientes de alto risco metabólico (ICER, 2025).

De forma geral, as evidências reunidas nesta revisão apontam que a tirzepatida representa uma das mais promissoras terapias incretínicas de nova geração, oferecendo eficácia superior, segurança adequada e benefícios metabólicos e cardiovasculares abrangentes.

5 DISCUSSÃO

A análise dos estudos revisados confirma que a tirzepatida representa um avanço ímpar na terapêutica da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2, ao combinar em uma única molécula a ação agonista nos receptores de GLP-1 e GIP. Essa dualidade farmacológica confere à droga uma potência metabólica superior à observada com os agonistas seletivos de GLP-1, tanto na redução da glicemia quanto na perda ponderal (Frias *et al.,* 2021; Jastreboff *et al.,* 2022). O perfil de eficácia evidenciado nas séries SURPASS e SURMOUNT demonstra que a tirzepatida promove reduções médias de HbA1c próximas a 2,5% e perda de peso superior a 15%, superando inclusive resultados alcançados com semaglutida em doses equivalentes (Rosenstock *et al.,* 2021; Fredrick *et al.,* 2025).

O mecanismo de ação da tirzepatida vai além da estimulação incretínica clássica. A ativação combinada dos receptores de GIP e GLP-1 exerce efeitos complementares: o GIP potencializa a secreção de insulina de forma dependente da glicose e atua na redução da lipotoxicidade, enquanto o GLP-1 retarda o esvaziamento gástrico, reduz o apetite e melhora o controle glicêmico pós-prandial (Campbell *et al.,* 2023). Essa sinergia explica o perfil metabólico amplificado e a eficiência superior da tirzepatida em comparação a terapias incretínicas isoladas. Além disso, estudos translacionais indicam que o GIP pode modular a sensibilidade insulínica em tecidos periféricos e promover maior oxidação de ácidos graxos, sugerindo papel benéfico adicional no metabolismo lipídico (Mather *et al.,* 2025).

Do ponto de vista clínico, o impacto da tirzepatida é notável por permitir que parcela expressiva dos pacientes atinja níveis de HbA1c < 6,5% e perda de peso > 10%, com manutenção dos resultados por períodos superiores a 12 meses (Hankosky *et al.,* 2025). Esses efeitos superam de forma consistente os alcançados com agonistas tradicionais de GLP-1, como liraglutida e dulaglutida (Gerstein *et al.,* 2019; Del Prato *et al.,* 2021). A magnitude da perda ponderal, comparável à obtida com abordagens cirúrgicas minimamente invasivas, reforça a hipótese de que a tirzepatida inaugura uma nova fronteira entre farmacoterapia e cirurgia metabólica (Nicholls *et al.,* 2023).

No tocante à segurança, o perfil de tolerabilidade observado é compatível com a classe dos agonistas de GLP-1, predominando eventos gastrointestinais leves a moderados, especialmente durante

a fase de titulação. A incidência de náusea e diarreia tende a diminuir ao longo das primeiras 6 a 8 semanas de tratamento, e a maioria dos eventos não leva à descontinuação (Del Prado *et al.,* 2021). A ocorrência de hipoglicemia grave é rara, limitada aos casos em que há associação com insulina ou sulfonilureias. Estudos até o momento não demonstraram aumento significativo no risco de pancreatite ou de eventos adversos cardiovasculares maiores, e análises interinas sugerem inclusive tendência cardioprotetora, similar à de outros agonistas de GLP-1 (Abdullah *et al.,* 2024).

Outro aspecto relevante refere-se à aderência e efetividade no mundo real. Estudos observacionais apontam que a magnitude da perda de peso em uso rotineiro é ligeiramente inferior à observada em ensaios clínicos, reflexo de titulação mais lenta, interrupções precoces e heterogeneidade de adesão (Caruso *et al.,* 2024). Ainda assim, os resultados permanecem clinicamente significativos, reforçando o papel da tirzepatida como ferramenta eficaz mesmo fora de protocolos controlados. Esses achados evidenciam a importância de programas de educação terapêutica e acompanhamento multidisciplinar para maximizar os benefícios da medicação.

Do ponto de vista fisiopatológico, destaca-se ainda o efeito da tirzepatida sobre a esteatose hepática e a resistência insulínica sistêmica. Estudos com técnicas de imagem e biópsia sugerem redução significativa da gordura hepática e melhora da sensibilidade insulínica periférica, com impacto potencial sobre a prevenção e regressão da esteato-hepatite não alcoólica (Abdullah *et al.,* 2024). Além disso, há indícios de melhora em marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, sugerindo um papel anti-inflamatório adicional que pode contribuir para a redução de risco cardiovascular (Mather *et al.,* 2025).

A custo-efetividade da tirzepatida tem sido outro ponto amplamente discutido. Embora o custo inicial da terapia seja elevado, análises econômicas demonstram que a melhora metabólica sustentada, a redução das complicações crônicas e a diminuição da necessidade de insulina podem gerar economia significativa a longo prazo (ICER, 2025). Tais dados reforçam a viabilidade de sua incorporação em protocolos públicos de manejo do DM2 e da obesidade, especialmente em pacientes de alto risco cardiometabólico.

Entretanto, persistem lacunas de conhecimento que demandam investigação. A maioria dos ensaios disponíveis possui seguimento limitado a 1 ou 2 anos, não sendo possível determinar de forma definitiva a durabilidade dos efeitos ou o comportamento da doença após eventual suspensão do fármaco. A extrapolação para populações especiais, como idosos frágeis, pacientes com insuficiência renal avançada ou gestantes, ainda requer cautela (Caruso *et al.,* 2024). Além disso, a ausência de

resultados finais dos ensaios de desfecho cardiovascular (SURPASS-CVOT) limita conclusões definitivas quanto à segurança a longo prazo (Nicholls *et al.,* 2023).

Em síntese, as evidências disponíveis consolidam a tirzepatida como o principal representante dos agonistas incretínicos de nova geração, caracterizada por elevada eficácia, segurança aceitável e perfil metabólico multifatorialmente benéfico. O futuro dessa classe terapêutica aponta para a personalização do tratamento, com titulação individualizada, combinações com outras terapias metabólicas e uso preventivo em populações de risco. À medida que novos dados de longo prazo e estudos de mundo real se acumulem, será possível definir de forma mais precisa o papel definitivo da tirzepatida na terapêutica integrada da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2.

6 CONCLUSÃO

A revisão integrativa evidencia que a tirzepatida representa um marco na terapêutica metabólica moderna, consolidando-se como o principal agonista incretínico de nova geração devido à sua ação dual sobre os receptores de GIP e GLP-1. Os estudos analisados demonstram eficácia superior na redução da hemoglobina glicada e do peso corporal em comparação a agonistas de GLP-1 isolados, aliada a um perfil de segurança satisfatório e baixo risco de hipoglicemia. Tais resultados indicam que a tirzepatida não apenas otimiza o controle glicêmico, mas também promove melhora significativa em múltiplos parâmetros cardiometabólicos, com potenciais benefícios adicionais sobre a resistência insulínica, a esteatose hepática e os fatores de risco cardiovascular.

Apesar dos avanços observados, ainda são necessárias pesquisas de longo prazo que consolidem a durabilidade dos efeitos, o impacto em desfechos cardiovasculares e renais e a efetividade em contextos de prática clínica ampla. O custo e a acessibilidade do tratamento também constituem desafios para sua implementação global. No entanto, o conjunto das evidências revisadas aponta a tirzepatida como uma das terapias mais promissoras no manejo integrado da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2, sinalizando uma transição paradigmática na abordagem das doenças metabólicas, com ênfase em resultados clínicos sustentáveis, personalização terapêutica e melhoria global da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ABDULLAH, Irrum; HUSAM EL-GHOUSAIN ; MESHAAN ALENEZI. Tirzepatide-related acute liver injury. European Journal of Case Reports in Internal Medicine, 2024. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11379107/.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Brasília: Diário Oficial da União, 2016. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510_07_04_2016.html.

CAMPBELL, Jonathan E.; MÜLLER, Timo D.; FINAN, Brian; et al. GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss—chemistry, physiology, and clinical applications. Cell Metabolism, v. 35, n. 9, p. 1519–1529, 2023. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413123002693#fig2.

CARUSO, Irene; CIGNARELLI, Angelo; SORICE, Gian Pio; et al. Incretin-based therapies for the treatment of obesity-related diseases. npj Metabolic Health and Disease, v. 2, n. 1, 2024. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40604322/.

DE MESQUITA, Yasmin Luz Lima; PERA CALVI, Izabela; REIS MARQUES, Isabela; et al. Efficacy and safety of the dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide for weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Obesity (2005), v. 47, n. 10, p. 883–892, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37460681/.

DEL PRATO, Stefano; KAHN, Steven E.; PAVO, Imre; et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. Lancet (London, England), v. 398, n. 10313, p. 1811–1824, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34672967/.

FREDRICK, Thomas; CAMILLERI, Michael ; ACOSTA, Andres. Pharmacotherapy for Obesity: Recent Updates. Clinical Pharmacology: Advances and Applications, v. Volume 17, p. 305–327, 2025. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12456317/.

FRÍAS, Juan P.; DAVIES, Melanie J.; ROSENSTOCK, Julio; et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine, v. 385, n. 6, p. 503–515, 2021. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107519.

GALINDO, Rodolfo J.; TRUJILLO, Jennifer M.; WANG, Cecilia C. Low; et al. Advances in the Management of Type 2 Diabetes in Adults. BMJ Medicine, v. 2, n. 1, 2023. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10481754/.

GERSTEIN, Hertzel C; COLHOUN, Helen M; DAGENAIS, Gilles R; et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet, v. 394, n. 10193, p. 121–130, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189511/.

GUTGESELL, Robert M; RUBÉN NOGUEIRAS; TSCHÖP, Matthias H; et al. Dual and Triple Incretin-Based Co-agonists: Novel Therapeutics for Obesity and Diabetes. Diabetes Therapy, 2024. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38573467/.

GUYATT, Gordon H; OXMAN, Andrew D; VIST, Gunn E; et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, v. 336, n. 7650, p. 924–926, 2008. Disponível em: https://www.bmj.com/content/336/7650/924.

HANKOSKY, Emily R.; CHINTHAMMIT, Chanadda; MEEKS, Alexandra; et al. Real-world use and effectiveness of tirzepatide among individuals without type 2 diabetes: Results from the Optum Market Clarity database. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2025. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39996368/.

HANKOSKY, Emily R; LEBREC, Jeremie; LEE, Clare J; et al. Tirzepatide and the 10-year predicted risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with obesity and prediabetes: A post hoc analysis from the three-year SURMOUNT-1 trial. Diabetes, obesity & metabolism, p. 10.1111/dom.70143, 2025. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41017451/.

INSTITUTE FOR CLINICAL AND ECONOMIC REVIEW. Obesity management: updated evidence report. Boston: ICER, 2025. Disponível em: https://icer.org/assessment/obesity-2025/.

JASTREBOFF, Ania M.; ARONNE, Louis J.; AHMAD, Nadia N.; et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. New England Journal of Medicine, v. 387, n. 3, p. 205–216, 2022. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206038.

MARSO, Steven P.; DANIELS, Gilbert H.; BROWN-FRANDSEN, Kirstine; et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine, v. 375, n. 4, p. 311–322, 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295427/.

MATHER, Kieren J.; MARI, Andrea; WEERAKKODY, Govinda; et al. Greater improvement in insulin sensitivity per unit weight loss associated with tirzepatide versus semaglutide: An exploratory analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 27, n. 3, p. 1507–1514, 2025. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39762971/.

NICHOLLS, Stephen J.; BHATT, Deepak L.; BUSE, John B.; et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. American Heart Journal, v. 267, p. 1–11, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37758044/.

OSUMILI, Beatrice; SAPIN, Hélène; YANG, Zhengyu; et al. Efficacy and Safety of Tirzepatide Compared with GLP-1 RAs in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Basal Insulin: A Network Meta-analysis. Diabetes Therapy, v. 16, n. 6, p. 1279–1311, 2025. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12085526/.

ROSENSTOCK, Julio; WYSHAM, Carol; FRÍAS, Juan P; et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. The Lancet, v. 398, n. 10295, p. 143–155, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34186022/.

SATTAR, Naveed; LUIS-EMILIO GARCÍA-PÉREZ; RODRÍGUEZ, Angel; et al. Tirzepatide and cardiometabolic parameters in obesity: Summary of current evidence. Diabetes Obesity and Metabolism, 2025. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12409218/.

WHITTEMORE, Robin ; KNAFL, Kathleen. The integrative review: Updated methodology. Journal of Advanced Nursing, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16268861/.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and Overweight. World Health Organization. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.