ReGeo ISSN: 2177-3246

A REVOLUÇÃO DAS INCRETINAS: COMO A TIRZEPATIDA SUPERA A CONCORRÊNCIA NA BATALHA CONTRA A OBESIDADE E O DIABETES TIPO 2

THE INCRETIN REVOLUTION: HOW TIRZEPATIDE OUTPERFORMS THE COMPETITION IN THE BATTLE AGAINST OBESITY AND TYPE 2 DIABETES

LA REVOLUCIÓN DE LAS INCRETINAS: CÓMO LA TIRZEPATIDA SUPERA A LA COMPETENCIA EN LA BATALLA CONTRA LA OBESIDAD Y LA DIABETES TIPO 2

https://doi.org/10.56238/revgeov17n7-187

Data de submissão: 30/06/2026 **Data de publicação:** 31/07/2026

Luana Morais Antonini
Doutorando em Ciências de Alimentos
Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)
Endereço: Maringá, Brasil
E-mail: luanamoraisantonini@gmail.com

RESUMO

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituem duas das doenças crônicas não transmissíveis de maior impacto na saúde pública mundial, e o período de 2022 a 2026 marcou uma inflexão terapêutica sem precedentes com a consolidação clínica de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) e, principalmente, com a chegada de agonistas duplos e triplos de incretinas. Este artigo apresenta uma revisão integrativa da literatura científica publicada entre 2022 e 2026 sobre a tirzepatida e os demais agonistas de GLP-1 disponíveis no mercado (semaglutida, liraglutida, dulaglutida, exenatida e lixisenatida), incluindo os agentes emergentes retatrutida (agonista triplo GIP/GLP-1/glucagon) e orforglipron (agonista oral de GLP-1 de pequena molécula). Foram consultadas bases indexadas (PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library) e registros de ensaios clínicos, priorizando ensaios clínicos randomizados de fase 3, metanálises em rede e estudos de mundo real que comparassem diretamente a eficácia e a segurança desses fármacos. Os resultados evidenciam que a tirzepatida, por seu mecanismo agonista duplo do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), apresenta superioridade estatisticamente significativa em relação à semaglutida tanto na redução ponderal (SURMOUNT-5: -20,2% versus -13,7%) quanto no controle glicêmico (SURPASS-2), sendo atualmente o fármaco aprovado mais eficaz do mercado. A semaglutida, por sua vez, possui a base de evidências cardiovasculares mais robusta (SELECT), enquanto a retatrutida, ainda investigacional, e o orforglipron, agonista oral, despontam como as próximas fronteiras terapêuticas. Conclui-se que a escolha do agente deve ser individualizada, considerando eficácia, perfil de segurança gastrointestinal, evidência cardiovascular, via de administração e, no contexto brasileiro, o custo e o acesso regulatório junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Palavras-chave: Semaglutida. Retatrutida. Orforglipron. Agonistas do Receptor de GLP-1. Ensaios Clínicos Randomizados.

ABSTRACT

Obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are two of the chronic noncommunicable diseases with the greatest impact on global public health, and the period from 2022 to 2026 represented an unprecedented therapeutic turning point with the clinical consolidation of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and, particularly, with the emergence of dual and triple incretin agonists. This article presents an integrative review of the scientific literature published between 2022

and 2026 on tirzepatide and other GLP-1 receptor agonists available on the market (semaglutide, liraglutide, dulaglutide, exenatide, and lixisenatide), including the emerging agents retatrutide (triple GIP/GLP-1/glucagon receptor agonist) and orforglipron (oral small-molecule GLP-1 receptor agonist). Indexed databases (PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library) and clinical trial registries were consulted, prioritizing phase 3 randomized clinical trials, network meta-analyses, and real-world studies that directly compared the efficacy and safety of these drugs. The results demonstrate that tirzepatide, due to its dual agonist mechanism involving glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1), shows statistically significant superiority over semaglutide in both weight reduction (SURMOUNT-5: −20.2% versus −13.7%) and glycemic control (SURPASS-2), currently representing the most effective approved medication available. Semaglutide, in turn, has the strongest cardiovascular evidence base (SELECT), while retatrutide, still under investigation, and orforglipron, an oral agonist, emerge as the next therapeutic frontiers. It is concluded that the choice of agent should be individualized, considering efficacy, gastrointestinal safety profile, cardiovascular evidence, route of administration, and, in the Brazilian context, cost and regulatory access through the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA).

Keywords: Semaglutide. Retatrutide. Orforglipron. GLP-1 Receptor Agonists. Randomized Clinical Trials.

RESUMEN

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituyen dos de las enfermedades crónicas no transmisibles de mayor impacto en la salud pública mundial, y el período comprendido entre 2022 y 2026 representó un punto de inflexión terapéutico sin precedentes con la consolidación clínica de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA) y, principalmente, con la llegada de agonistas duales y triples de incretinas. Este artículo presenta una revisión integrativa de la literatura científica publicada entre 2022 y 2026 sobre la tirzepatida y los demás agonistas del receptor GLP-1 disponibles en el mercado (semaglutida, liraglutida, dulaglutida, exenatida y lixisenatida), incluyendo los agentes emergentes retatrutida (agonista triple GIP/GLP-1/glucagón) y orforglipron (agonista oral de GLP-1 de molécula pequeña). Se consultaron bases indexadas (PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Cochrane Library), además de registros de ensayos clínicos, priorizando ensayos clínicos aleatorizados de fase 3, metanálisis en red y estudios de mundo real que compararan directamente la eficacia y la seguridad de estos fármacos. Los resultados evidencian que la tirzepatida, debido a su mecanismo de agonismo dual sobre el polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), presenta una superioridad estadísticamente significativa frente a la semaglutida tanto en la reducción del peso corporal (SURMOUNT-5: −20,2% frente a −13,7%) como en el control glucémico (SURPASS-2), siendo actualmente el medicamento aprobado más eficaz disponible en el mercado. La semaglutida, por su parte, cuenta con la base de evidencia cardiovascular más sólida (SELECT), mientras que la retatrutida, aún en fase de investigación, y el orforglipron, agonista oral, se perfilan como las próximas fronteras terapéuticas. Se concluye que la elección del agente debe ser individualizada, considerando la eficacia, el perfil de seguridad gastrointestinal, la evidencia cardiovascular, la vía de administración y, en el contexto brasileño, el costo y el acceso regulatorio ante la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA).

Palabras clave: Semaglutida. Retatrutida. Orforglipron. Agonistas del Receptor GLP-1. Ensayos Clínicos Aleatorizados.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são doenças crônicas, progressivas e intimamente inter-relacionadas, cuja prevalência global cresce de forma continuada há décadas e que respondem por parcela expressiva da morbimortalidade cardiovascular, renal e hepática contemporânea. O manejo farmacológico dessas condições foi profundamente transformado pela descoberta e pelo desenvolvimento clínico dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1), hormônios incretínicos secretados pelas células L do intestino delgado em resposta à ingestão alimentar, com ações glicêmicas, gastrointestinais e centrais sobre o apetite (SAMMS; COGHLAN; SLOOP, 2020 *apud* JASTREBOFF *et al.*, 2023).

Desde a aprovação da exenatida em 2005, os GLP-1RA evoluíram de moléculas de curta duração para análogos de ação prolongada, como a liraglutida, a dulaglutida e a semaglutida, que passaram a demonstrar reduções ponderais e glicêmicas cada vez mais expressivas (WILDING *et al.*, 2021). O ano de 2022 inaugurou, contudo, uma nova classe terapêutica: a tirzepatida, primeiro agonista duplo dos receptores de GIP (polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose) e de GLP-1 aprovado para uso clínico, cujos resultados nos programas SURMOUNT e SURPASS superaram, em magnitude, tudo o que havia sido observado anteriormente com agonistas simples (JASTREBOFF *et al.*, 2022; FRIAS *et al.*, 2021). Na sequência, entre 2023 e 2026, consolidou-se ainda o desenvolvimento clínico de agonistas triplos (retatrutida, com ação adicional sobre o receptor de glucagon) e de agonistas orais de pequena molécula (orforglipron), ampliando substancialmente o arsenal terapêutico disponível (JASTREBOFF *et al.*, 2023; WHARTON *et al.*, 2025).

Esse ritmo acelerado de publicações e de aprovações regulatórias — a tirzepatida foi aprovada pela ANVISA em setembro de 2023 para o DM2 e, apenas em junho de 2025, teve sua indicação estendida para o manejo da obesidade no Brasil — gerou uma lacuna relevante entre o volume de evidências disponíveis e a capacidade de sistematizá-las de forma comparativa e atualizada (AGÊNCIA BRASIL, 2025). Diante desse cenário, torna-se pertinente e oportuna uma revisão que reúna, de forma crítica e organizada, os principais ensaios clínicos e estudos comparativos publicados entre 2022 e 2026 sobre a tirzepatida e os demais agonistas de GLP-1, com vistas a esclarecer qual ou quais fármacos apresentam o melhor perfil de eficácia e segurança para a prática clínica atual.

Este trabalho tem como **objetivo geral** revisar de maneira abrangente a literatura científica publicada entre 2022 e 2026 sobre a tirzepatida e os demais agonistas do receptor de GLP-1 disponíveis no mercado, comparando seus desfechos de eficácia, segurança e impacto cardiometabólico. Como objetivos específicos, buscou-se: a) descrever os mecanismos de ação e o histórico regulatório dos principais agonistas de incretinas; b) comparar os desfechos de redução de peso corporal e de controle

glicêmico entre os fármacos, com ênfase nos estudos de comparação direta (*head-to-head*); c) sintetizar as evidências de desfechos cardiovasculares, renais e de segurança gastrointestinal; e d) identificar, com base no conjunto de evidências reunido, qual agente demonstra atualmente o melhor perfil de eficácia global.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FISIOLOGIA DO EIXO INCRETÍNICO: GLP-1 E GIP

O GLP-1 e o GIP são os dois principais hormônios incretínicos humanos, secretados, respectivamente, pelas células L do íleo e do cólon e pelas células K do duodeno e do jejuno proximal em resposta à chegada de nutrientes ao tubo digestivo. Ambos potencializam a secreção de insulina de maneira dependente da glicemia, mas apresentam efeitos distintos e complementares sobre o glucagon, a motilidade gástrica e o sistema nervoso central: enquanto o GLP-1 suprime a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e reduz o apetite por ação hipotalâmica, o GIP exerce efeito insulinotrópico e, em concentrações farmacológicas, parece potencializar as ações do GLP-1 sobre o tecido adiposo e a saciedade (HAMMOUD; DRUCKER, 2023). Essa complementaridade fisiológica fundamentou o desenvolvimento racional de moléculas capazes de ativar simultaneamente os dois receptores, das quais a tirzepatida é o protótipo clínico.

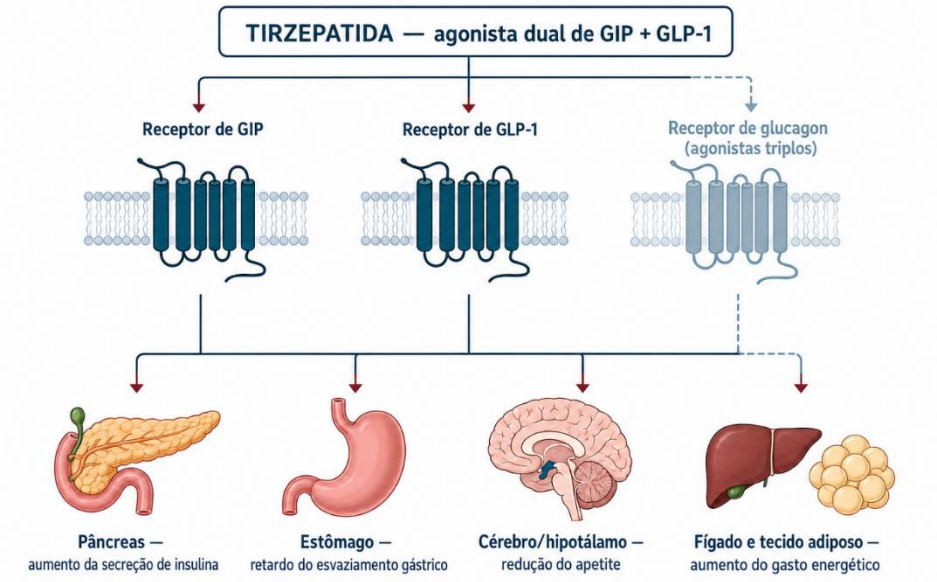
2.2 AGONISTAS SIMPLES DO RECEPTOR DE GLP-1

A classe dos GLP-1RA de ação simples inclui a exenatida, a liraglutida, a lixisenatida, a dulaglutida e a semaglutida (subcutânea e oral), fármacos que diferem entre si quanto à meia-vida, à via de administração e à magnitude dos efeitos ponderais e glicêmicos. A semaglutida subcutânea 2,4 mg, avaliada no programa STEP, promoveu redução média de 14,9% do peso corporal em 68 semanas em adultos com obesidade sem diabetes, sendo, até a chegada da tirzepatida, o agonista de GLP-1 mais eficaz disponível (WILDING *et al.*, 2021). A liraglutida 3,0 mg, embora pioneira no tratamento farmacológico da obesidade, apresenta eficácia consideravelmente inferior, com perdas ponderais da ordem de 7% a 8% em metanálises comparativas (ISPOR, 2024). A dulaglutida, amplamente utilizada no tratamento do DM2, destaca-se sobretudo por sua evidência de proteção cardiovascular consolidada no estudo REWIND, ainda que sua eficácia ponderal seja modesta frente aos agentes mais recentes (GERSTEIN *et al.*, 2019).

2.3 AGONISMO DUPLO GIP/GLP-1: A TIRZEPATIDA

A tirzepatida (LY3298176) é um peptídeo sintético de 39 aminoácidos, conjugado a uma cadeia de ácido graxo C-20 que confere ligação prolongada à albumina e meia-vida de aproximadamente cinco dias, permitindo administração subcutânea semanal. Trata-se do primeiro agonista duplo dos receptores de GIP e de GLP-1 aprovado para uso clínico, tendo recebido aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) em maio de 2022 para o DM2 (Mounjaro®) e em novembro de 2023 para o manejo crônico da obesidade (Zepbound®). No Brasil, a ANVISA aprovou o registro do Mounjaro® em 24 de setembro de 2023, inicialmente restrito ao controle glicêmico em adultos com DM2, com a indicação de perda de peso sendo formalmente incorporada apenas em junho de 2025 (AGÊNCIA BRASIL, 2025). O programa de desenvolvimento clínico da tirzepatida compreendeu os ensaios SURMOUNT (1 a 5), voltados à obesidade, e SURPASS (1 a 5), voltados ao DM2, cujos resultados são discutidos em detalhe na seção de resultados deste artigo (JASTREBOFF *et al.*, 2022; FRIAS *et al.*, 2021).

Figura 1. Mecanismo de ação dos agonistas de incretinas no manejo da obesidade e do DM2.



Fonte: Elaborada pela autora com base em Hammoud e Drucker (2023) e Jastreboff *et al.* (2022, 2023).

2.4 AGONISMO TRIPLO GIP/GLP-1/GLUCAGON: A RETATRUTIDA

A retatrutida (LY3437943) representa a geração seguinte de agonistas de incretinas, ativando simultaneamente os receptores de GIP, de GLP-1 e de glucagon. A adição do componente glucagonérgico — historicamente associado à contrarregulação da hipoglicemia, mas também à oxidação lipídica hepática e ao aumento do gasto energético — diferencia mecanisticamente a retatrutida da tirzepatida, teoricamente permitindo perda de peso por dupla via: redução do apetite e

aumento do gasto energético basal (NOVIKOFF; MÜLLER, 2023 *apud* JASTREBOFF *et al.*, 2023). No ensaio de fase 2 publicado em 2023, a dose de 12 mg de retatrutida promoveu perda ponderal média de 24,2% em 48 semanas em adultos com obesidade, superando, em comparação indireta, todos os agentes previamente testados (JASTREBOFF *et al.*, 2023). A retatrutida permanece investigacional, sem aprovação regulatória em qualquer agência sanitária até o fechamento desta revisão, com o programa de fase 3 (TRIUMPH) em andamento.

2.5 AGONISMO ORAL DE PEQUENA MOLÉCULA: O ORFORGLIPRON

O orforglipron é um agonista do receptor de GLP-1 não peptídico, de pequena molécula, administrado por via oral uma vez ao dia, sem as restrições de jejum e de ingestão hídrica exigidas pela semaglutida oral (Rybelsus®). No ensaio de fase 3 ATTAIN-1, publicado em 2025, a dose de 36 mg de orforglipron promoveu redução média de 12,4% do peso corporal em 72 semanas, com perfil de segurança gastrointestinal semelhante ao dos agonistas injetáveis (WHARTON *et al.*, 2025). Por sua conveniência posológica e potencial de escalabilidade de produção, o orforglipron é apontado como candidato a ampliar substancialmente o acesso ao tratamento farmacológico da obesidade em nível global.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo, que buscou reunir, sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas publicadas entre janeiro de 2022 e julho de 2026 sobre a eficácia e a segurança da tirzepatida e dos demais agonistas do receptor de GLP-1 disponíveis comercialmente para o tratamento da obesidade e do DM2.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Cochrane Library, complementada pela consulta ao registro público de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov e a comunicados oficiais das agências reguladoras *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os descritores utilizados, combinados por meio dos operadores booleanos AND/OR, incluíram: "tirzepatide", "semaglutide", "liraglutide", "dulaglutide", "retatrutide", "orforglipron", "GLP-1 receptor agonist", "obesity" e "type 2 diabetes mellitus".

Foram incluídos: a) ensaios clínicos randomizados de fase 2 ou 3, preferencialmente com desenho de comparação direta (*head-to-head*); b) revisões sistemáticas e metanálises em rede publicadas em periódicos com revisão por pares; c) estudos de coorte de mundo real com desfechos de efetividade comparativa; e d) comunicados regulatórios oficiais relativos ao registro dos fármacos no

Brasil. Foram excluídos relatos de caso isolados, cartas ao editor sem dados originais, estudos pré-clínicos e publicações duplicadas de um mesmo conjunto de dados.

A extração dos dados priorizou os seguintes desfechos: variação percentual do peso corporal em relação ao basal; variação da hemoglobina glicada (HbA1c); incidência de eventos cardiovasculares maiores (*major adverse cardiovascular events*, MACE); desfechos renais; e perfil de eventos adversos, com ênfase nos eventos gastrointestinais. Como limitação metodológica inerente ao desenho de revisão integrativa, reconhece-se a heterogeneidade entre as populações, durações e desenhos dos estudos incluídos, o que impõe cautela na interpretação de comparações indiretas entre fármacos não testados em um mesmo ensaio.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 EFICÁCIA NA REDUÇÃO DO PESO CORPORAL

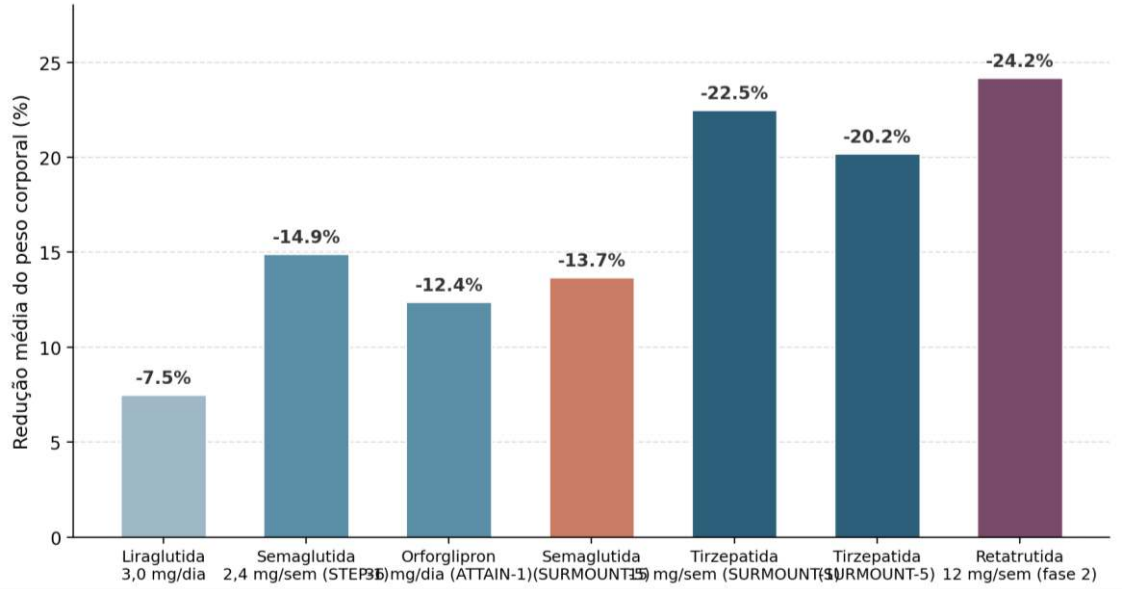
O Quadro 1 sintetiza os principais resultados de redução ponderal reportados pelos ensaios pivotais de cada classe de fármaco. Observa-se um gradiente claro de eficácia: os agonistas simples de primeira geração (liraglutida) apresentam as menores reduções; a semaglutida representa um salto de eficácia entre os GLP-1RA simples; a tirzepatida, com seu agonismo duplo, supera a semaglutida de forma estatisticamente significativa; e a retatrutida, ainda investigacional, projeta a maior eficácia já demonstrada em ensaios clínicos de obesidade.

Quadro 1. Eficácia comparativa na redução do peso corporal em ensaios pivotais (2021-2025).

Fármaco (mecanismo)	**Ensaio**	**Dose avaliada**	**Redução ponderal média**
Liraglutida (GLP-1RA)	SCALE / NMA	3,0 mg/dia	≈ 7-8%
Semaglutida (GLP-1RA)	STEP-1	2,4 mg/semana	-14,9%
Tirzepatida (GIP/GLP-1)	SURMOUNT-1	15 mg/semana	-22,5%
Tirzepatida vs. semaglutida	SURMOUNT-5 (head-to-head)	10-15 mg vs. 1,7-2,4 mg	-20,2% vs. -13,7%
Retatrutida (GIP/GLP-1/glucagon)	Fase 2 (TRIUMPH)	12 mg/semana	-24,2%
Orforglipron (oral)	ATTAIN-1	36 mg/dia	-12,4%

Fonte: Elaborado pela autora com base em Wilding *et al.* (2021), Jastreboff *et al.* (2022, 2023), Aronne *et al.* (2025) e Wharton *et al.* (2025).

Figura 2. Redução ponderal média em ensaios pivotais (2021-2025).



Fonte: Elaborada pela autora a partir dos dados do Quadro 1.

O marco mais relevante para a comparação direta entre as duas classes de agentes atualmente aprovados no mercado é o ensaio SURMOUNT-5, primeira comparação *head-to-head* de fase 3 entre tirzepatida e semaglutida em adultos com obesidade sem DM2. Após 72 semanas, a redução média do peso corporal foi de -20,2% com tirzepatida contra -13,7% com semaglutida (diferença de 47% em termos relativos), com maior proporção de participantes atingindo reduções de peso de 10%, 15%, 20% e 25% no grupo tirzepatida (ARONNE *et al.*, 2025). Estudos de efetividade comparativa em condições de mundo real, conduzidos em bases eletrônicas de registros de saúde dos Estados Unidos, corroboraram essa superioridade fora do ambiente controlado dos ensaios clínicos, com achados consistentes de maior redução ponderal e de melhores parâmetros cardiometabólicos com tirzepatida (RODRIGUEZ *et al.*, 2024).

Metanálises em rede bayesianas reforçam esse padrão: ao comparar tirzepatida, liraglutida e semaglutida em indivíduos sem DM2, a tirzepatida demonstrou redução ponderal absoluta estatisticamente superior à liraglutida em todas as doses avaliadas e superioridade sobre a semaglutida nas doses de 10 mg e 15 mg em termos de redução ponderal absoluta (kg), embora a diferença percentual e a proporção de respondedores em limiares mais baixos (≥5%, ≥10%) nem sempre tenham atingido significância estatística nas doses menores de tirzepatida (ISPOR, 2024).

4.2 CONTROLE GLICÊMICO NO DIABETES MELLITUS TIPO 2

No campo do controle glicêmico, o ensaio SURPASS-2 comparou diretamente as três doses de tirzepatida (5, 10 e 15 mg) à semaglutida 1 mg em pacientes com DM2 inadequadamente controlados com metformina. Após 40 semanas, a redução média da HbA1c foi de -2,01%, -2,24% e -2,30%, respectivamente, para as três doses de tirzepatida, contra -1,86% com semaglutida, resultado estatisticamente superior para todas as doses avaliadas (FRIAS *et al.*, 2021). Uma análise *post hoc* desse mesmo ensaio demonstrou que a proporção de pacientes que atingiram metas terapêuticas compostas (HbA1c, pressão arterial, LDL-colesterol e perda ponderal) foi consideravelmente maior no grupo tirzepatida do que no grupo semaglutida, especialmente nas metas mais rigorosas.

Metanálise em rede bayesiana publicada em 2025, reunindo 64 ensaios clínicos e mais de 25 mil participantes com DM2, confirmou que a tirzepatida apresenta a maior redução de HbA1c (diferença média de -2,3 pontos percentuais em relação ao placebo), seguida da semaglutida (-1,5) e da liraglutida (-1,2), com padrão semelhante para a glicemia de jejum (REN; HUA; WU *et al.*, 2025). Estudos de mundo real conduzidos em bases de dados de saúde suplementar dos Estados Unidos reproduziram essa hierarquia de eficácia glicêmica, embora com magnitudes absolutas discretamente inferiores às observadas nos ensaios clínicos controlados, fenômeno esperado dada a menor aderência terapêutica observada na prática assistencial (CHUANG *et al.*, 2024).

4.3 DESFECHOS CARDIOVASCULARES E RENAIS

A evidência cardiovascular mais robusta e madura entre os agonistas de incretinas pertence à semaglutida. O ensaio SELECT, que incluiu 17.604 adultos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida, mas sem diabetes, demonstrou redução de 20% no risco relativo de eventos cardiovasculares maiores (MACE) com semaglutida em comparação a placebo (*hazard ratio* de 0,80), configurando o primeiro estudo a comprovar benefício cardiovascular de um agente antiobesidade em população predominantemente não diabética (LINCOFF *et al.*, 2023). Análises subsequentes desse mesmo ensaio demonstraram, ainda, redução do risco de desfechos renais compostos e benefício cardiovascular consistente independentemente dos níveis basais de HbA1c, incluindo participantes normoglicêmicos (COLHOUN *et al.*, 2024; LINGVAY *et al.*, 2024).

A dulaglutida, por sua vez, teve seu benefício cardiovascular estabelecido já em 2019 pelo estudo REWIND, que demonstrou redução de 12% no risco de MACE em uma população de DM2 com risco cardiovascular amplo, incluindo pacientes sem doença cardiovascular estabelecida (GERSTEIN *et al.*, 2019). Para a tirzepatida, embora os efeitos favoráveis sobre fatores de risco cardiometabólico intermediários — pressão arterial, perfil lipídico e circunferência da cintura —

estejam bem documentados nos programas SURMOUNT e SURPASS, o desfecho cardiovascular primário definitivo (estudo SURPASS-CVOT) ainda não havia sido publicado até o fechamento desta revisão, constituindo a principal lacuna de evidência do fármaco frente à semaglutida.

4.4 SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

Os eventos adversos gastrointestinais — náusea, vômito, diarreia e constipação — constituem a limitação de tolerabilidade mais consistente em toda a classe dos agonistas de incretinas, tipicamente transitórios, dose-dependentes e mais frequentes durante a fase de escalonamento posológico. Metanálises em rede bayesianas comparando o perfil gastrointestinal entre os diferentes agentes demonstraram que a tirzepatida apresenta o maior risco de náusea e diarreia entre os GLP-1RA e agonistas duplos, enquanto a dulaglutida e a lixisenatida exibem os perfis de melhor tolerabilidade; a exenatida, por sua vez, associa-se ao maior risco de vômitos, e a semaglutida ao maior risco específico de diarreia. No próprio ensaio SURMOUNT-5, a descontinuação por eventos gastrointestinais foi numericamente maior com semaglutida (5,6%) do que com tirzepatida (2,7%), sugerindo que a maior eficácia da tirzepatida não se traduziu, nesse ensaio específico, em pior tolerabilidade global (ARONNE *et al.*, 2025).

Quanto aos sinais de segurança historicamente associados à classe — pancreatite aguda, colelitíase e neoplasia medular de tireoide —, revisões recentes indicam que o risco de pancreatite, inicialmente sinalizado em estudos observacionais, não se confirmou em ensaios clínicos randomizados de longo prazo, e que o sinal pancreático parece mediado por fenômenos biliares associados à perda ponderal rápida, e não por toxicidade pancreática direta. O risco de carcinoma medular de tireoide, por sua vez, permanece controverso, sendo atribuído por parte da literatura recente a viés de detecção em vez de oncogênese direta, ainda que a cautela regulatória em pacientes com histórico pessoal ou familiar da doença permaneça justificada. Análises de farmacovigilância da base *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) confirmam que os eventos gastrointestinais permanecem o sinal de segurança predominante em termos de volume absoluto de notificações, com a semaglutida e a exenatida associadas de forma mais consistente a eventos como náusea, vômito e esvaziamento gástrico retardado (OSEI *et al.*, 2024).

4.5 PANORAMA REGULATÓRIO E DE ACESSO NO BRASIL

No cenário brasileiro, a ANVISA aprovou o registro da tirzepatida (Mounjaro®) em 24 de setembro de 2023, restrito, à época, ao controle glicêmico de adultos com DM2 não controlado; a indicação para perda de peso em pacientes não diabéticos foi incorporada somente em junho de 2025,

após aprovação regulatória específica. Até então, o uso da tirzepatida para o manejo isolado da obesidade era considerado *off-label* no país. Um dos principais entraves à ampliação do acesso a essas terapias no sistema de saúde brasileiro é o custo elevado: a dose mensal do Mounjaro® pode variar entre R$ 1.400,00 e R$ 2.300,00, a depender da dosagem, valor que se soma às barreiras já existentes de acesso a outros agonistas de GLP-1 comercializados no país, cujo custo mensal varia entre R$ 600,00 e R$ 1.000,00 (AGÊNCIA BRASIL, 2025). Esse cenário reforça a relevância de estudos de custo-efetividade e de discussões sobre incorporação seletiva dessas tecnologias em populações de maior risco cardiometabólico no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.6 SÍNTESE COMPARATIVA: QUAL É O MEDICAMENTO MAIS EFICIENTE?

A convergência das evidências reunidas nesta revisão permite estabelecer uma hierarquia de eficácia entre os agonistas de incretinas atualmente disponíveis ou em fase avançada de desenvolvimento clínico. Entre os fármacos já aprovados e comercializados, a tirzepatida apresenta o melhor perfil de eficácia combinada para redução ponderal e controle glicêmico, com superioridade estatisticamente demonstrada sobre a semaglutida em dois desenhos de comparação direta distintos — SURPASS-2, para o DM2, e SURMOUNT-5, para a obesidade (FRIAS *et al.*, 2021; ARONNE *et al.*, 2025). Esse resultado é consistente tanto em ensaios clínicos controlados quanto em estudos de efetividade em condições de mundo real (RODRIGUEZ *et al.*, 2024; CHUANG *et al.*, 2024).

A semaglutida, embora numericamente menos eficaz do que a tirzepatida, permanece como a opção com a base de evidências cardiovasculares mais consolidada, sustentada pelo ensaio SELECT em população predominantemente não diabética, o que a torna especialmente relevante para pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida enquanto os resultados do desfecho cardiovascular primário da tirzepatida (SURPASS-CVOT) não são publicados (LINCOFF *et al.*, 2023). A dulaglutida, por sua vez, mantém papel relevante em populações com menor tolerância gastrointestinal, dado seu perfil de segurança mais favorável, e conta com evidência cardiovascular de longo prazo consolidada desde 2019 (GERSTEIN *et al.*, 2019).

Entre os agentes em desenvolvimento, a retatrutida projeta a maior eficácia ponderal já demonstrada em ensaios clínicos de obesidade, com redução média de 24,2% em fase 2, superando a própria tirzepatida em comparação indireta, o que a posiciona como a provável próxima fronteira terapêutica caso os resultados de fase 3 confirmem esse perfil e sejam obtidas as aprovações regulatórias pertinentes (JASTREBOFF *et al.*, 2023). O orforglipron, por sua vez, embora apresente eficácia ponderal numericamente inferior à dos agentes injetáveis mais potentes, tem o potencial de ampliar de forma expressiva o acesso ao tratamento farmacológico da obesidade em razão de sua

conveniência posológica oral e de seu potencial de produção em maior escala (WHARTON *et al.*, 2025).

Em síntese, a tirzepatida é, com base no conjunto de evidências publicadas entre 2022 e 2026, o agonista de incretina aprovado mais eficiente atualmente disponível no mercado, tanto para a obesidade quanto para o DM2, ainda que a escolha terapêutica definitiva deva permanecer individualizada, ponderando-se eficácia, tolerabilidade gastrointestinal, evidência cardiovascular disponível, via de administração e, em contextos como o brasileiro, o custo e o acesso regulatório ao fármaco.

5 CONCLUSÃO

O período compreendido entre 2022 e 2026 consolidou uma verdadeira mudança de paradigma no tratamento farmacológico da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2, marcada pela transição de agonistas simples do receptor de GLP-1 para agonistas duplos e triplos de incretinas, além do surgimento de formulações orais de pequena molécula. A tirzepatida, primeiro agonista duplo GIP/GLP-1 aprovado clinicamente, demonstrou, em comparações diretas com a semaglutida, superioridade estatisticamente significativa tanto na redução do peso corporal (SURMOUNT-5) quanto no controle glicêmico (SURPASS-2), consolidando-se como o fármaco aprovado de maior eficácia global disponível até o momento desta revisão.

A semaglutida mantém papel central na prática clínica em razão de sua evidência cardiovascular consolidada, sobretudo em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida, enquanto a retatrutida e o orforglipron despontam como as próximas fronteiras terapêuticas, respectivamente pela via da máxima eficácia ponderal e pela via da conveniência posológica oral. No contexto brasileiro, a recente ampliação da indicação regulatória da tirzepatida pela ANVISA representa um avanço relevante, ainda limitado, contudo, pelo custo elevado do tratamento e pelas consequentes barreiras de acesso no âmbito do sistema público de saúde.

Recomenda-se que estudos futuros priorizem desenhos de comparação direta entre os novos agentes triplos e orais frente à tirzepatida, a publicação dos desfechos cardiovasculares primários ainda pendentes (SURPASS-CVOT), e a produção de evidências de custo-efetividade e de segurança de longo prazo aplicáveis à realidade epidemiológica e econômica brasileira, de modo a subsidiar decisões clínicas e de incorporação tecnológica em saúde cada vez mais informadas.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA BRASIL. Anvisa aprova uso do medicamento Mounjaro para perda de peso. Brasília, DF: Empresa Brasil de Comunicação, 9 jun. 2025. Disponível em: https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2025-06/anvisa-aprova-uso-do-medicamento-mounjaro-para-perda-de-peso. Acesso em: 21 jul. 2026.

ARONNE, L. J. et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 393, n. 1, p. 26-36, 2025. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2416394.

CHUANG, M. H. et al. Clinical outcomes of tirzepatide or GLP-1 receptor agonists in individuals with type 2 diabetes. JAMA Network Open, Chicago, v. 7, n. 8, p. e2427258, 2024. DOI: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.27258.

COLHOUN, H. M. et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. Nature Medicine, London, v. 30, p. 2058-2066, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-024-03015-5.

FRIAS, J. P. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 385, n. 6, p. 503-515, 2021. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519.

GERSTEIN, H. C. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet, London, v. 394, n. 10193, p. 121-130, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3.

HAMMOUD, R.; DRUCKER, D. J. Beyond the pancreas: contrasting cardiometabolic actions of GIP and GLP1. Nature Reviews Endocrinology, London, v. 19, p. 201-216, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41574-022-00783-3.

ISPOR. Efficacy and safety of tirzepatide, liraglutide and semaglutide in patients with obesity: a Bayesian network meta-analysis of GLP-1 RCTs. ISPOR Europe 2024 Abstracts Database. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2024. Disponível em: https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2024-4016/142507. Acesso em: 21 jul. 2026.

JASTREBOFF, A. M. et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 387, n. 3, p. 205-216, 2022. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038.

JASTREBOFF, A. M. et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity: a phase 2 trial. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 389, n. 6, p. 514-526, 2023. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301972.

LINCOFF, A. M. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 389, n. 24, p. 2221-2232, 2023. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563.

LINGVAY, I. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline HbA1c and change in HbA1c in people with overweight or obesity but without diabetes in SELECT. Diabetes Care, Alexandria, VA, v. 47, n. 8, p. 1360-1369, 2024. DOI: https://doi.org/10.2337/dc24-0764.

OSEI, S. P. et al. Gastrointestinal safety assessment of GLP-1 receptor agonists in the US: a real-world adverse events analysis from the FAERS database. Diagnostics, Basel, v. 14, n. 24, p. 2829, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/diagnostics14242829.

REN, X.; HUA, H.; WU, Y. et al. Efficacy and safety of GLP-1 agonists in the treatment of T2DM: a systematic review and network meta-analysis. Scientific Reports, London, v. 15, p. 24103, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-025-09807-0.

RODRIGUEZ, P. J. et al. Semaglutide vs tirzepatide for weight loss in adults with overweight or obesity. JAMA Internal Medicine, Chicago, v. 184, n. 9, p. 1056-1064, 2024. DOI: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.2525.

WHARTON, S. et al. Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist for obesity treatment. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 393, n. 18, p. 1796-1806, 2025. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511774.

WILDING, J. P. H. et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 384, n. 11, p. 989-1002, 2021. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183.