

OS IMPACTOS CARDIOVASCULARES DA TIRZEPATIDA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

THE CARDIOVASCULAR IMPACTS OF TIRZEPATIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

IMPACTOS CARDIOVASCULARES DE LA TIRZEPATIDA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA DE LA LITERATURA

Maria Eduarda Carvalho Lobo¹

Victoria Matos Carvalho²

Luiza Santos Azis³

Clara Steiner Fernandes de Sousa Moulin Lima⁴

Emanuel Carvalho do Amaral⁵

Maria Aparecida de Almeida Souza Rodrigues⁶

RESUMO: Introdução: O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está associado a elevado risco cardiovascular, sendo as doenças cardiovasculares a principal causa de mortalidade nessa população. A tirzepatida, um agonista duplo dos receptores de GIP e GLP-1, tem demonstrado efeitos promissores no controle metabólico e na modulação do risco cardiometabólico. Objetivo: Analisar os impactos cardiovasculares e cardiometabólicos da tirzepatida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores "tirzepatide", "diabetes mellitus" e "cardiovascular". Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises publicados nos últimos cinco anos, envolvendo pacientes adultos com DM2 e avaliação de desfechos cardiovasculares ou parâmetros cardiometabólicos. Resultados: A tirzepatida demonstrou redução significativa da hemoglobina glicada, superior à observada com insulina basal e outros agentes antidiabéticos, além de menor incidência de hipoglicemia. Observou-se perda ponderal expressiva, frequentemente superior a 15%, com impacto relevante na redução do risco cardiometabólico. Adicionalmente, foram evidenciadas melhorias consistentes em parâmetros como pressão arterial, perfil lipídico e albuminúria, sugerindo possível efeito nefroprotetor. Em relação aos desfechos cardiovasculares, os estudos indicaram perfil de segurança favorável, com não inferioridade e tendência à redução de eventos cardiovasculares maiores, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Conclusão: A tirzepatida apresenta benefícios significativos no controle glicêmico, na redução do peso corporal e na melhora de múltiplos fatores de risco cardiometabólicos, além de demonstrar potencial efeito cardioprotetor. Esses achados reforçam seu papel como uma estratégia terapêutica promissora no manejo do DM2, especialmente em pacientes com elevado risco cardiovascular.

1

Palavras-chave: Tirzepatida. Diabetes mellitus tipo 2 Doenças cardiovasculares.

¹Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

²Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

³Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

⁴Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

⁵Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

⁶Docente do curso de graduação em Medicina da Universidade de Vassouras.

ABSTRACT: Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with a high cardiovascular risk, with cardiovascular diseases being the leading cause of mortality in this population. Tirzepatide, a dual agonist of GIP and GLP-1 receptors, has demonstrated promising effects on metabolic control and cardiometabolic risk modulation. Objective: To analyze the cardiovascular and cardiometabolic impacts of tirzepatide in patients with type 2 diabetes mellitus. Methods: This integrative review of the literature was conducted using the PubMed and Virtual Health Library (VHL) databases. The search strategy included the descriptors "tirzepatide", "diabetes mellitus", and "cardiovascular". Randomized controlled trials, systematic reviews, and meta-analyses published within the last five years were included, involving adult patients with T2DM and evaluating cardiovascular outcomes or cardiometabolic parameters. Results: Tirzepatide demonstrated significant reductions in glycated hemoglobin levels, outperforming basal insulin and other antidiabetic agents, while also showing a lower incidence of hypoglycemia. Substantial weight loss was observed, often exceeding 15%, contributing to cardiometabolic risk reduction. Additionally, consistent improvements were observed in blood pressure, lipid profile, and albuminuria, suggesting a potential nephroprotective effect. Regarding cardiovascular outcomes, the studies indicated a favorable safety profile, demonstrating noninferiority and a trend toward a reduction in major adverse cardiovascular events, including myocardial infarction and stroke. Conclusion: Tirzepatide provides significant benefits in glycemic control, weight reduction, and the improvement of multiple cardiometabolic risk factors, while also demonstrating potential cardioprotective effects. These findings support its role as a promising therapeutic strategy for the management of T2DM, particularly in patients with high cardiovascular risk.

Keywords: Tirzepatide. Type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular diseases.

RESUMEN: Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia con un alto riesgo cardiovascular, siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de mortalidad en esta población. La tirzepatida, un agonista dual de los receptores GIP y GLP-1, ha demostrado efectos prometedores en el control metabólico y en la modulación del riesgo cardiometabólico. Objetivo: Analizar los impactos cardiovasculares y cardiometabólicos de la tirzepatida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Métodos: Se trata de una revisión integrativa de la literatura realizada en las bases de datos PubMed y Biblioteca Virtual en Salud (BVS). La estrategia de búsqueda incluyó los descriptores "tirzepatide", "diabetes mellitus" y "cardiovascular". Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en los últimos cinco años, que involucraron a pacientes adultos con DM2 y evaluaron desenlaces cardiovasculares o parámetros cardiometabólicos. Resultados: La tirzepatida demostró reducciones significativas de la hemoglobina glucosilada, superiores a las observadas con insulina basal y otros agentes antidiabéticos, además de una menor incidencia de hipoglucemia. Se observó una pérdida de peso considerable, frecuentemente superior al 15 %, lo que contribuyó a la reducción del riesgo cardiometabólico. Asimismo, se evidenciaron mejoras consistentes en la presión arterial, el perfil lipídico y la albuminuria, lo que sugiere un posible efecto nefroprotector. En cuanto a los desenlaces cardiovasculares, los estudios indicaron un perfil de seguridad favorable, con no inferioridad y una tendencia a la reducción de eventos cardiovasculares mayores, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Conclusión: La tirzepatida presenta beneficios significativos en el control glucémico, la reducción del peso corporal y la mejora de múltiples factores de riesgo

cardiometabólicos, además de un potencial efecto cardioprotector. Estos hallazgos respaldan su papel como una estrategia terapéutica prometedora en el manejo de la DM2, especialmente en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Tirzepatida. Diabetes mellitus tipo 2. Enfermedades cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constitui um dos principais problemas de saúde da atualidade, estando associado à elevada morbidade e mortalidade. A prevalência da doença tem aumentado de forma significativa nas últimas décadas, impulsionada principalmente pelo crescimento da obesidade, pelo envelhecimento populacional e por mudanças no estilo de vida. Além das alterações metabólicas características, indivíduos com DM2 apresentam maior propensão ao desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares, que contribuem substancialmente para o impacto clínico e socioeconômico da enfermidade (American Diabetes Association, 2025).

Entre essas complicações, as doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte nessa população. A hiperglicemia crônica, a resistência à insulina, a dislipidemia e o estado inflamatório crônico favorecem a progressão da aterosclerose e aumentam a incidência de eventos cardiovasculares maiores, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Nesse contexto, abordagens terapêuticas capazes de atuar simultaneamente sobre os distúrbios metabólicos e os fatores de risco cardiometabólicos têm sido progressivamente priorizadas no manejo clínico desses pacientes (American Diabetes Association, 2025; Drake et al., 2024).

Nos últimos anos, terapias baseadas no sistema incretina ampliaram as opções disponíveis para o tratamento do DM2. Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) demonstraram benefícios relevantes, incluindo melhora do controle metabólico, redução do peso corporal e impacto favorável em desfechos cardiovasculares (Galli et al., 2025; Kamarullah et al., 2025). Esses achados estimularam o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas com potencial para potencializar os efeitos metabólicos dessas terapias.

Nesse cenário, a tirzepatida surge como uma alternativa terapêutica inovadora. Trata-se de um agonista duplo dos receptores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e do GLP-1, cujo mecanismo promove aumento da secreção de insulina dependente da glicose, redução da secreção de glucagon, atraso do esvaziamento gástrico e maior sensação de

saciedade (American Diabetes Association, 2025; Kaore et al., 2024). Como resultado, observa-se melhora significativa dos parâmetros glicometabólicos, associada à redução ponderal e a alterações favoráveis em diversos marcadores metabólicos (De Mesquita et al., 2023; Kaore et al., 2024).

Ensaio clínicos recentes, incluindo os estudos do programa SURPASS, demonstraram que a tirzepatida promove reduções substanciais da hemoglobina glicada e do peso corporal quando comparada a outras terapias antidiabéticas, incluindo a insulina basal (Rosenstock et al., 2021; Frias et al., 2021; Ludvik et al., 2021; Del Prato et al., 2021). Adicionalmente, análises subsequentes indicam melhora de fatores de risco cardiometabólicos e sugerem potencial impacto positivo sobre desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2 (Aminorroaya et al., 2025).

Evidências provenientes de ensaios clínicos e meta-análises reforçam ainda a possibilidade de redução do risco de eventos cardiovasculares maiores, consolidando o potencial papel da tirzepatida na proteção cardiovascular em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e elevado risco cardiometabólico (Patoulas et al., 2022; Galli et al., 2025).

Diante desse contexto, torna-se relevante analisar, de forma integrada, as evidências disponíveis acerca dos efeitos da tirzepatida sobre parâmetros cardiometabólicos e desfechos cardiovasculares. Assim, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura científica recente sobre o papel da tirzepatida na proteção cardiovascular e na modulação metabólica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida com o objetivo de avaliar os impactos cardiovasculares da tirzepatida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). O estudo foi desenvolvido conforme as etapas metodológicas propostas para revisões integrativas da literatura: identificação e delimitação do tema, elaboração da questão norteadora, definição da estratégia de busca, estabelecimento dos critérios de elegibilidade, seleção dos estudos, avaliação crítica da qualidade metodológica, extração dos dados, análise e síntese das evidências encontradas. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi conduzido de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic

Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), com apresentação do fluxo de seleção dos estudos por meio de diagrama específico (Page et al., 2021).

A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a base PubMed, foi utilizada a estratégia de busca: ("tirzepatide") AND ("diabetes mellitus") AND ("cardiovascular"), utilizando o operador booleano AND para combinação dos termos. Na BVS, empregou-se a mesma combinação de descritores. A busca foi restrita a estudos publicados nos últimos cinco anos, disponíveis no idioma inglês, considerando a recente introdução da tirzepatida na prática clínica e a necessidade de inclusão de evidências científicas atualizadas.

Na base PubMed, a estratégia inicial identificou 251 estudos. Após aplicação do filtro temporal referente aos últimos cinco anos, permaneceram 248 artigos. Posteriormente, foram aplicados filtros relacionados ao delineamento metodológico, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos de desfechos cardiovasculares, revisões sistemáticas e meta-análises, resultando em 39 publicações. Destas, 38 estavam disponíveis no idioma inglês e foram submetidas à avaliação inicial.

Na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a busca inicial identificou 73 estudos. Após aplicação dos filtros relacionados ao tipo de estudo, incluindo ensaios clínicos controlados, revisões sistemáticas e meta-análises, foram selecionadas 33 publicações. Após aplicação do critério de idioma inglês, permaneceram 31 estudos, sendo 30 considerados elegíveis após aplicação do filtro temporal dos últimos cinco anos. Ao final da busca nas duas bases de dados, 68 artigos foram considerados potencialmente elegíveis. Após a triagem dos títulos e resumos, 40 estudos foram excluídos por não apresentarem relação direta com os objetivos da revisão ou por não atenderem aos critérios metodológicos estabelecidos. Foram removidos cinco estudos duplicados identificados entre as bases de dados. Dessa forma, 23 estudos compuseram a amostra inicial da revisão integrativa. Após a revisão crítica da literatura e aplicação dos critérios de elegibilidade na etapa final da seleção, dois estudos foram excluídos por não contribuírem diretamente para os objetivos propostos. Assim, a análise final foi composta por 21 estudos.

Foram incluídos estudos envolvendo pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 em uso de tirzepatida como intervenção terapêutica, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos de avaliação de desfechos cardiovasculares, revisões sistemáticas e meta-análises.

Foram considerados como desfechos de interesse eventos cardiovasculares maiores (MACE), mortalidade cardiovascular, alterações em fatores de risco cardiovascular e parâmetros cardiometabólicos relacionados ao risco cardiovascular.

Foram excluídos estudos conduzidos em população pediátrica ou em pacientes com diabetes mellitus tipo 1, estudos pré-clínicos ou experimentais em modelos animais, relatos de caso, séries de casos, revisões narrativas, publicações duplicadas e estudos que não apresentassem avaliação de desfechos cardiovasculares associados ao uso da tirzepatida.

A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas. Inicialmente, foi realizada a triagem dos títulos e resumos dos artigos identificados nas bases de dados. Posteriormente, os estudos potencialmente elegíveis foram avaliados por meio da leitura completa dos textos, verificando-se a adequação aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos.

A extração dos dados foi realizada mediante instrumento padronizado, contemplando informações referentes aos autores, ano de publicação, país do estudo, delineamento metodológico, características da população avaliada, intervenção utilizada, grupo comparador, duração do seguimento, principais desfechos cardiovasculares e cardiometabólicos avaliados e resultados encontrados. Após a extração, os estudos foram organizados em categorias temáticas relacionadas aos principais efeitos da tirzepatida, permitindo a realização de uma síntese narrativa das evidências disponíveis.

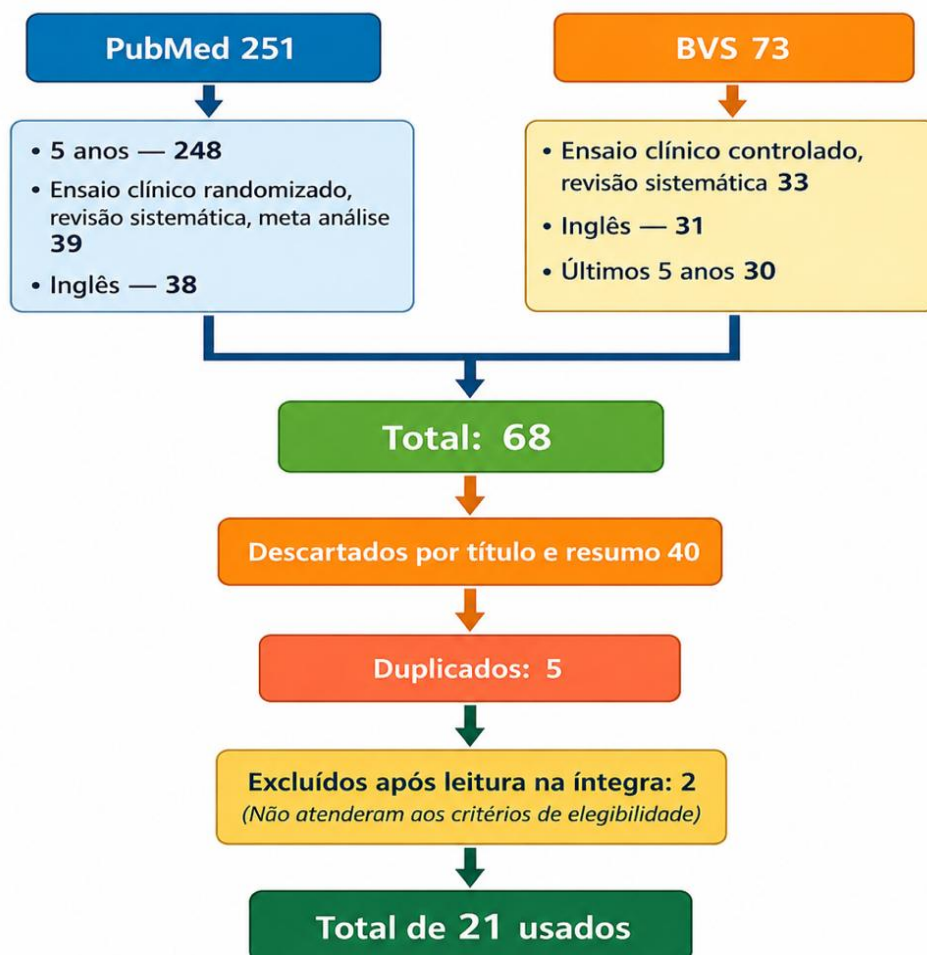
6

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada de forma crítica, considerando características específicas de cada delineamento, incluindo adequação metodológica, tamanho amostral, tempo de seguimento, definição dos desfechos, consistência dos resultados e possibilidade de vieses. Essa avaliação foi utilizada como suporte para interpretação dos achados e discussão da força das evidências identificadas.

O presente estudo seguiu as recomendações internacionais estabelecidas pelo PRISMA 2020 para transparência na identificação, seleção e apresentação dos estudos incluídos, sendo o processo de seleção representado por meio de fluxograma contendo as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão (Page et al., 2021).

Fonte: elaboração própria (2026)

Fluxograma PRISMA



7

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Controle glicêmico

Os estudos incluídos nesta revisão demonstraram, de forma consistente, que a tirzepatida promove reduções expressivas da hemoglobina glicada (HbA_{1c}) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, independentemente do esquema terapêutico previamente utilizado (Rosenstock et al., 2021; Frias et al., 2021; Ludvik et al., 2021; Del Prato et al., 2021). No estudo SURPASS-4, conduzido com indivíduos que apresentavam elevado risco cardiovascular, foram observadas reduções de 2,43% e 2,58% na HbA_{1c} com as doses de 10 mg e 15 mg, respectivamente,

em comparação com a redução de 1,44% no grupo tratado com insulina glargina, evidenciando a superioridade da tirzepatida nesse contexto terapêutico (Del Prato et al., 2021).

Além da maior eficácia glicêmica, a tirzepatida foi associada a menor incidência de hipoglicemia clinicamente significativa em comparação com a insulina glargina, especialmente entre os pacientes que não utilizavam sulfonilureias (Del Prato et al., 2021). Esse achado apresenta importante relevância clínica, uma vez que o mecanismo de ação dependente da glicose favorece o controle da glicemia com menor risco de hipoglicemia, característica particularmente vantajosa no manejo do DM2 (Kaore et al., 2024; American Diabetes Association, 2025).

Os resultados do SURPASS-4 são compatíveis com os obtidos nos estudos SURPASS-1, SURPASS-2 e SURPASS-3, nos quais a tirzepatida promoveu reduções da HbA_{1c} superiores às observadas com placebo, semaglutida e insulina basal, de acordo com os comparadores avaliados em cada ensaio (Rosenstock et al., 2021; Frias et al., 2021; Ludvik et al., 2021; Del Prato et al., 2021). Embora os estudos tenham apresentado diferenças quanto ao perfil dos participantes, às doses utilizadas, aos tratamentos prévios e ao tempo de acompanhamento, a convergência dos resultados reforça a consistência da eficácia glicêmica da tirzepatida. Ao mesmo tempo, essas diferenças metodológicas devem ser consideradas, pois podem influenciar a magnitude das reduções observadas e dificultar comparações diretas entre os ensaios.

As evidências provenientes de meta-análises corroboram os resultados dos estudos clínicos ao demonstrar elevada eficácia da tirzepatida no controle glicêmico em comparação com diferentes terapias utilizadas no manejo do DM2 (Kaore et al., 2024; Drake et al., 2024). A convergência entre ensaios clínicos randomizados e estudos de síntese amplia a robustez das evidências, reduzindo a probabilidade de que os benefícios identificados sejam decorrentes exclusivamente de características específicas de uma única população ou desenho de estudo. Entretanto, a heterogeneidade entre os comparadores e os protocolos avaliados indica que a superioridade terapêutica deve ser interpretada de acordo com o contexto clínico de cada investigação.

Do ponto de vista fisiopatológico, a elevada eficácia glicêmica pode ser atribuída ao agonismo simultâneo dos receptores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1). A ação combinada potencializa a secreção de insulina de maneira dependente da glicose, reduz a secreção de glucagon e favorece

a melhora da sensibilidade à insulina, contribuindo para um controle glicêmico mais efetivo (Kaore et al., 2024; American Diabetes Association, 2025).

Apesar da consistência dos resultados, algumas limitações devem ser consideradas. Parte dos estudos apresenta períodos de acompanhamento relativamente curtos para determinar a durabilidade do controle glicêmico ao longo dos anos. Além disso, muitos ensaios clínicos incluíram populações selecionadas e submetidas a acompanhamento rigoroso, o que pode limitar a generalização dos achados para pacientes com maior número de comorbidades, maior fragilidade clínica ou menor adesão terapêutica, frequentemente observados na prática assistencial (Drake et al., 2024; Kaore et al., 2024). Portanto, embora as evidências sustentem a elevada eficácia da tirzepatida, estudos de longo prazo e dados de vida real permanecem necessários para avaliar a manutenção desses benefícios em populações mais heterogêneas.

Além dos efeitos sobre o controle glicêmico, a tirzepatida apresenta impacto expressivo sobre o peso corporal. Esse aspecto é particularmente relevante, pois a obesidade e a resistência à insulina compartilham mecanismos fisiopatológicos e contribuem para a progressão do DM2 e para o aumento do risco cardiovascular. Assim, a avaliação da perda ponderal permite compreender de forma mais abrangente o potencial cardiometabólico da terapia.

Redução do peso corporal

A redução do peso corporal constitui um dos principais diferenciais da tirzepatida. No estudo SURMOUNT-1, a perda média de peso após 72 semanas foi de 15,0%, 19,5% e 20,9% com as doses semanais de 5 mg, 10 mg e 15 mg, respectivamente, enquanto o grupo placebo apresentou redução média de 3,1% (Jastreboff et al., 2022).

Além da redução ponderal média, observou-se elevada proporção de participantes que alcançaram metas clinicamente relevantes de perda de peso. Entre os indivíduos tratados com tirzepatida, 85%, 89% e 91% obtiveram redução de pelo menos 5% do peso corporal. Ademais, perdas iguais ou superiores a 20% ocorreram em até 57% dos participantes que receberam as maiores doses, resultados substancialmente superiores aos observados no grupo placebo (Jastreboff et al., 2022).

A magnitude desses efeitos é coerente com os resultados observados em outros estudos e reforça a relevância da tirzepatida no manejo de pacientes com excesso de peso. Hankosky et al. (2024) identificaram melhora de múltiplos fatores cardiometabólicos associada à perda

ponderal induzida pela terapia, incluindo redução da pressão arterial, melhora do perfil lipídico e diminuição do risco cardiovascular estimado. Dessa forma, a redução do peso pode representar não apenas um benefício isolado, mas também um possível mecanismo mediador de parte das alterações metabólicas e cardiovasculares observadas.

De maneira semelhante, os estudos de Frias et al. (2021), Ludvik et al. (2021) e Rosenstock et al. (2021) demonstraram que os benefícios da tirzepatida sobre o peso corporal permaneceram evidentes em comparação com os diferentes tratamentos avaliados. Embora as populações, as doses e os comparadores tenham variado entre os ensaios, a consistência da redução ponderal sugere que o agonismo simultâneo dos receptores GIP e GLP-1 exerce efeitos relevantes sobre a saciedade, a ingestão energética e o metabolismo corporal (Frias et al., 2021; Ludvik et al., 2021; Rosenstock et al., 2021; Kaore et al., 2024).

Sob a perspectiva clínica, a magnitude da perda ponderal apresenta elevada relevância, considerando que a obesidade está relacionada à resistência à insulina, à progressão do DM2 e ao aumento do risco cardiovascular. Nesse sentido, a redução do peso pode contribuir simultaneamente para a melhora do controle glicêmico e para a diminuição da carga global de fatores de risco cardiometabólicos, favorecendo uma abordagem terapêutica mais abrangente (Jastreboff et al., 2022; Hankosky et al., 2024; Kamarullah et al., 2025). Entretanto, parte das melhorias observadas na pressão arterial, no perfil lipídico e no risco cardiovascular estimado pode estar relacionada à própria perda de peso, tornando difícil distinguir os efeitos diretos da tirzepatida daqueles mediados pela redução ponderal.

Apesar dos resultados promissores, ainda são necessários estudos com acompanhamento prolongado para avaliar a manutenção da perda de peso após vários anos de tratamento e sua repercussão sobre desfechos clínicos definitivos, como mortalidade cardiovascular e progressão das complicações microvasculares. Os dados de acompanhamento do SURMOUNT-1 fornecem evidências adicionais sobre a persistência dos efeitos da tirzepatida, mas a extrapolação desses resultados para diferentes populações e contextos clínicos deve ser realizada com cautela (Jastreboff et al., 2025; Hankosky et al., 2025). Ainda assim, a convergência entre ensaios clínicos e meta-análises reforça que a redução do peso representa um dos principais componentes do potencial benefício cardiometabólico da tirzepatida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (De Mesquita et al., 2023).

A expressiva redução ponderal e a melhora do controle glicêmico levantam, portanto, a necessidade de avaliar se esses benefícios são acompanhados por alterações favoráveis em outros fatores de risco. Nesse contexto, a análise dos marcadores cardiometabólicos, como pressão arterial, perfil lipídico e parâmetros relacionados à função renal, torna-se fundamental para compreender de forma mais ampla os possíveis efeitos da tirzepatida sobre o risco cardiovascular.

Marcadores cardiometabólicos

Além dos efeitos observados sobre o controle glicêmico e a redução do peso corporal, os estudos analisados indicaram que a tirzepatida exerce efeitos favoráveis sobre diferentes marcadores cardiometabólicos, sugerindo que seus benefícios ultrapassam a redução isolada da glicemia. De modo geral, foram identificadas melhorias na pressão arterial, no perfil lipídico e em parâmetros relacionados à função renal, fatores associados ao risco cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (Aminorroaya et al., 2025; Hankosky et al., 2024; Kaore et al., 2024).

No que se refere à função renal, o estudo SURPASS-4 demonstrou que a tirzepatida foi associada a menor declínio da taxa de filtração glomerular estimada em comparação com a insulina glargina, tanto quando a avaliação foi baseada na creatinina quanto na cistatina C, sugerindo possível preservação da função renal durante o período de acompanhamento (Del Prato et al., 2021). De forma complementar, análises agrupadas dos estudos do programa SURPASS identificaram redução significativa da albuminúria, reforçando a hipótese de um potencial efeito nefroprotetor da terapia (Apperloo et al., 2025).

Esses achados apresentam relevância clínica, uma vez que a doença renal diabética está associada ao aumento da morbimortalidade cardiovascular. Entretanto, a redução da albuminúria deve ser interpretada com cautela, pois constitui um desfecho substituto e não demonstra, isoladamente, a prevenção da progressão da doença renal crônica ou a redução de desfechos renais clínicos definitivos. Ainda assim, a associação entre a diminuição da albuminúria e a preservação de parâmetros da função renal sugere que a tirzepatida possa exercer efeitos favoráveis sobre a evolução da doença, hipótese que necessita de confirmação por estudos de longo prazo especificamente direcionados a desfechos renais (Apperloo et al., 2025; American Diabetes Association, 2025).

Para além dos parâmetros renais, foram observadas reduções da pressão arterial sistólica, dos níveis de triglicerídeos e do colesterol LDL, acompanhadas por aumento do colesterol HDL (Hankosky et al., 2024; Aminorroaya et al., 2025; Kaore et al., 2024). A convergência desses resultados sugere uma melhora global do perfil cardiometabólico. Contudo, tais efeitos provavelmente decorrem da interação entre a perda ponderal, a melhora da resistência à insulina e a redução de alterações inflamatórias associadas ao DM2 (Hankosky et al., 2024). Assim, não é possível atribuir integralmente essas modificações a um efeito farmacológico direto da tirzepatida, uma vez que parte dos benefícios pode ser mediada pelas mudanças metabólicas e pela redução do peso corporal induzidas pelo tratamento.

Embora os resultados sejam globalmente favoráveis, existem diferenças entre os estudos quanto aos métodos de avaliação, ao tempo de seguimento, às doses utilizadas e às características das populações incluídas. Essa heterogeneidade limita comparações diretas e pode influenciar a magnitude dos efeitos observados. Além disso, a melhora de marcadores intermediários não equivale necessariamente à redução comprovada da morbidade cardiovascular ou renal. Dessa forma, são necessárias investigações com acompanhamento mais prolongado e avaliação de desfechos clínicos robustos para determinar se as alterações cardiometabólicas identificadas se traduzem em benefícios sustentados (Kaore et al., 2024; De Mesquita et al., 2023).

Considerando que a redução da pressão arterial, a melhora do perfil lipídico, a perda de peso e o controle glicêmico podem contribuir para a diminuição do risco cardiovascular, torna-se necessário avaliar se essas alterações são acompanhadas por redução de eventos clínicos. Nesse contexto, a análise dos desfechos cardiovasculares permite diferenciar os efeitos observados sobre fatores de risco daqueles relacionados à ocorrência de eventos cardiovasculares maiores.

Desfechos cardiovasculares

A análise dos desfechos cardiovasculares demonstrou que a tirzepatida apresenta perfil de segurança cardiovascular favorável e não evidenciou aumento do risco de eventos cardiovasculares durante o tratamento (Patoulías et al., 2022). Esse resultado é particularmente relevante em pacientes com DM2, população que apresenta maior risco de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular. Entretanto, a ausência de aumento

do risco não deve ser interpretada, isoladamente, como comprovação de superioridade cardiovascular, sendo necessário considerar o desenho dos estudos, os comparadores utilizados e a quantidade de eventos observados. Nesse contexto, o ensaio SURPASS-CVOT foi desenvolvido para comparar diretamente a tirzepatida com a dulaglutida em pacientes com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, buscando fornecer evidências definitivas sobre os efeitos cardiovasculares da tirzepatida em um estudo especificamente desenhado para esse desfecho (Nicholls et al., 2024).

No estudo SURPASS-4, foi identificada menor incidência de MACE-4 entre os pacientes tratados com tirzepatida em comparação com aqueles que receberam insulina glargina. Embora a diferença não tenha demonstrado superioridade estatística, a direção do efeito foi compatível com um possível benefício cardiovascular e reforçou o perfil de segurança do medicamento em uma população com elevado risco cardiovascular (Del Prato et al., 2021). Contudo, como a avaliação de eventos cardiovasculares não constituiu o objetivo primário do estudo, os resultados devem ser interpretados como evidência complementar, e não como demonstração definitiva de cardioproteção.

De forma complementar, o estudo de desfechos cardiovasculares que comparou a tirzepatida com a dulaglutida demonstrou não inferioridade em relação aos eventos cardiovasculares maiores, mantendo a segurança cardiovascular e apresentando benefícios metabólicos relevantes (Nicholls et al., 2025). A interpretação desse resultado deve considerar que a dulaglutida é um agonista do receptor de GLP-1 com benefício cardiovascular previamente estabelecido. Portanto, a comparação fornece evidências importantes sobre o desempenho cardiovascular relativo da tirzepatida, mas não equivale à demonstração de superioridade absoluta em relação ao placebo ou à ausência de tratamento.

A convergência entre os resultados dos ensaios clínicos, das meta-análises e dos estudos de desfechos cardiovasculares sugere que a tirzepatida apresenta um perfil cardiovascular favorável. Esse possível benefício pode estar relacionado à atuação simultânea sobre diferentes componentes do risco cardiometabólico, incluindo hiperglicemia, obesidade, pressão arterial, resistência à insulina e alterações lipídicas (Aminorroaya et al., 2025; Hankosky et al., 2024). Dessa forma, os efeitos cardiovasculares não devem ser interpretados como consequência exclusiva da redução da glicemia, mas como resultado potencial de uma abordagem metabólica mais abrangente.

Apesar dos resultados favoráveis, algumas limitações permanecem. Parte das evidências disponíveis deriva de análises secundárias, meta-análises ou ensaios clínicos que não foram inicialmente planejados para avaliar eventos cardiovasculares como desfecho primário. Além disso, diferenças relacionadas às populações estudadas, aos comparadores, ao tempo de acompanhamento e à quantidade de eventos podem influenciar a precisão das estimativas de risco (Patoulas et al., 2022). Portanto, embora os resultados sejam encorajadores, a magnitude da cardioproteção e sua manutenção no longo prazo devem ser interpretadas à luz dessas limitações.

Em conjunto, as evidências analisadas indicam que a tirzepatida associa elevado controle metabólico a um perfil de segurança cardiovascular favorável. Essa combinação representa uma característica relevante no manejo do DM2, especialmente em pacientes com obesidade ou elevado risco cardiometabólico, nos quais a escolha terapêutica deve considerar não apenas a redução da HbA_{1c}, mas também os efeitos sobre o peso corporal, os fatores de risco cardiovasculares e os desfechos renais e cardiovasculares de longo prazo (Nicholls et al., 2025; Galli et al., 2025; American Diabetes Association, 2025).

Diante desses achados, a investigação dos efeitos da tirzepatida em condições cardiovasculares específicas torna-se relevante. Entre elas, destaca-se a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, condição frequentemente associada à obesidade, ao DM2 e à presença de alterações metabólicas sistêmicas.

Insuficiência cardíaca e efeitos cardíacos estruturais

Além dos efeitos metabólicos e vasculares previamente descritos, estudos recentes têm investigado o impacto da tirzepatida sobre a insuficiência cardíaca, especialmente em indivíduos com obesidade e fração de ejeção preservada, condição frequentemente associada ao diabetes mellitus tipo 2 e à síndrome metabólica (Packer et al., 2025). Nesse contexto, os achados disponíveis sugerem que a melhora do perfil metabólico promovida pelo medicamento pode contribuir para a redução de fatores relacionados à progressão da insuficiência cardíaca, incluindo obesidade visceral, resistência à insulina, inflamação sistêmica e disfunção metabólica miocárdica (Packer et al., 2025).

Essa associação entre diabetes, obesidade e insuficiência cardíaca apresenta mecanismos fisiopatológicos complexos, envolvendo alterações estruturais e funcionais cardíacas, como

aumento da rigidez ventricular, comprometimento do metabolismo energético dos cardiomiócitos e maior ativação de vias inflamatórias e oxidativas (Taktaz et al., 2024; Packer et al., 2025). Dessa forma, a perda ponderal significativa promovida pela tirzepatida representa um mecanismo potencialmente relevante, uma vez que a redução da massa adiposa pode atenuar a sobrecarga hemodinâmica e favorecer maior eficiência metabólica cardíaca (Jastreboff et al., 2022; Packer et al., 2025).

Além dos efeitos indiretos relacionados à redução de peso e à melhora metabólica, evidências experimentais indicam que a ativação dos receptores associados às incretinas pode exercer influência direta sobre o metabolismo miocárdico, favorecendo a utilização de substratos energéticos mais adequados e reduzindo processos envolvidos na lesão celular cardíaca (Jastreboff et al., 2022;). Entretanto, apesar dos mecanismos propostos, essas evidências ainda necessitam de confirmação clínica mais robusta, considerando que grande parte dos dados disponíveis deriva de análises fisiopatológicas e estudos com desfechos intermediários (Packer et al., 2025).

Embora os resultados iniciais sejam promissores, permanecem limitações relacionadas ao número reduzido de estudos direcionados especificamente à insuficiência cardíaca e ao tempo de acompanhamento das populações avaliadas. Assim, torna-se necessária a realização de investigações de longo prazo e em diferentes perfis clínicos, com o objetivo de esclarecer a magnitude e a sustentabilidade dos possíveis benefícios da tirzepatida sobre desfechos como hospitalizações por insuficiência cardíaca, capacidade funcional e mortalidade cardiovascular (Packer et al., 2025; Galli et al., 2025).

Segurança e tolerabilidade

Em relação ao perfil de segurança, os estudos analisados demonstraram que a tirzepatida apresenta tolerabilidade semelhante à observada com outras terapias baseadas em incretinas. De modo geral, os eventos adversos mais frequentemente relatados foram gastrointestinais, incluindo náuseas, diarreia, redução do apetite e vômitos, sendo predominantemente classificados como leves a moderados e mais comuns durante o período inicial de adaptação e titulação da dose (Kaore et al., 2024; De Mesquita et al., 2023).

Corroborando esses achados, o estudo SURMOUNT-1 demonstrou que a descontinuação do tratamento relacionada a eventos adversos apresentou baixa frequência,

variando entre 4,3% e 7,1% nos grupos tratados com tirzepatida, em comparação com 2,6% no grupo placebo (Jastreboff et al., 2022). Esses resultados indicam que, apesar da ocorrência de efeitos gastrointestinais, a maioria dos pacientes consegue manter o tratamento quando realizado ajuste progressivo da dose associado ao acompanhamento clínico adequado (Jastreboff et al., 2022; Kaore et al., 2024).

Além disso, outro aspecto relevante observado nos estudos foi a baixa incidência de hipoglicemia, principalmente quando a tirzepatida foi utilizada sem associação a medicamentos de maior potencial hipoglicemiante, como insulina e sulfonilureias (Rosenstock et al., 2021; Frias et al., 2021; Ludvik et al., 2021; Del Prato et al., 2021). Esse perfil representa uma vantagem clínica importante, considerando que episódios de hipoglicemia estão associados ao aumento da morbidade, redução da qualidade de vida e maior risco cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus (American Diabetes Association, 2025).

Apesar do perfil de segurança considerado favorável, alguns aspectos permanecem como pontos de atenção. A utilização da tirzepatida em longo prazo ainda requer acompanhamento contínuo, especialmente no que se refere à manutenção da perda ponderal, à persistência de sintomas gastrointestinais e aos possíveis impactos em populações específicas, como idosos, pacientes com múltiplas comorbidades e indivíduos com doença renal avançada (De Mesquita et al., 2023; Kaore et al., 2024; Jastreboff et al., 2025). Dessa maneira, a ampliação dos estudos de seguimento será fundamental para consolidar a segurança do medicamento em diferentes cenários clínicos.

Limitações dos estudos e perspectivas futuras

Embora os resultados desta revisão indiquem benefícios consistentes da tirzepatida sobre parâmetros metabólicos, cardiovasculares e renais, algumas limitações devem ser consideradas na interpretação das evidências disponíveis. Inicialmente, destaca-se que grande parte dos estudos apresenta períodos de acompanhamento relativamente curtos quando comparados ao tempo necessário para avaliar de forma abrangente a progressão das complicações crônicas associadas ao diabetes mellitus tipo 2. Embora o SURPASS-CVOT tenha fornecido evidências específicas relacionadas aos desfechos cardiovasculares, ainda são necessários dados adicionais de acompanhamento prolongado para avaliar a manutenção dos benefícios observados e sua aplicabilidade em diferentes populações clínicas (Nicholls et al., 2025; Kaore et al., 2024).

Além disso, parte das evidências disponíveis deriva de análises post hoc, subanálises de ensaios clínicos ou meta-análises que agrupam estudos com diferentes desenhos metodológicos, populações avaliadas e objetivos primários. Essa heterogeneidade entre os estudos pode limitar comparações diretas entre os resultados e contribuir para possíveis vieses na interpretação dos achados (Aminorroaya et al., 2025; Hankosky et al., 2024; De Mesquita et al., 2023; Kaore et al., 2024).

Outro aspecto importante refere-se às características das populações incluídas nos ensaios clínicos. Muitos estudos foram conduzidos em indivíduos selecionados por critérios específicos de inclusão e acompanhados sob condições rigorosamente controladas, o que pode não representar integralmente a diversidade encontrada na prática clínica cotidiana. Nesse sentido, estudos de vida real e pesquisas envolvendo populações mais amplas são fundamentais para confirmar a efetividade e a segurança da tirzepatida em diferentes cenários assistenciais (Drake et al., 2024; Kaore et al., 2024).

Apesar dessas limitações, o conjunto das evidências disponíveis demonstra uma tendência consistente de benefício clínico. A associação entre controle glicêmico superior, perda ponderal expressiva, melhora de fatores cardiometabólicos e perfil cardiovascular favorável posiciona a tirzepatida como uma alternativa terapêutica de relevância crescente no manejo contemporâneo do diabetes mellitus tipo 2 (Frias et al., 2021; Del Prato et al., 2021; De Mesquita et al., 2023; Nicholls et al., 2025).

Análise crítica e integração das evidências

A análise integrada dos estudos incluídos demonstra importante convergência em relação aos efeitos da tirzepatida sobre o controle glicêmico e a redução do peso corporal. Os ensaios clínicos do programa SURPASS apresentaram resultados consistentes, evidenciando reduções expressivas da hemoglobina glicada e do peso corporal em diferentes contextos terapêuticos e comparações envolvendo placebo, semaglutida e insulinas basais (Rosenstock et al., 2021; Frias et al., 2021; Ludvik et al., 2021; Del Prato et al., 2021).

Embora a magnitude dos efeitos tenha variado entre os estudos, essa diferença pode estar relacionada a fatores como doses utilizadas, perfil metabólico dos participantes, terapias previamente empregadas, valores basais de HbA_{1c} e duração do acompanhamento. Dessa forma, a heterogeneidade observada não necessariamente representa inconsistência dos

resultados, mas pode refletir a influência de características clínicas e metodológicas distintas sobre a resposta terapêutica.

Além desses fatores, análises posteriores dos estudos SURPASS sugerem que características clínicas individuais podem influenciar a magnitude e a sustentação da resposta glicêmica e da redução ponderal durante o tratamento com tirzepatida (Pearson et al., 2025).

A superioridade da tirzepatida em relação aos comparadores avaliados também deve ser interpretada considerando as particularidades de cada ensaio clínico. No SURPASS-2, a comparação direta com a semaglutida demonstrou maior redução da HbA_{1c} e do peso corporal entre os participantes tratados com tirzepatida (Frias et al., 2021). Por outro lado, os estudos SURPASS-3 e SURPASS-4 compararam a intervenção com insulinas basais, estratégias terapêuticas que apresentam mecanismos de ação distintos e diferentes impactos sobre peso corporal e risco de hipoglicemia (Ludvik et al., 2021; Del Prato et al., 2021). Portanto, esses resultados devem ser interpretados como evidência de eficácia relevante em contextos clínicos específicos, e não como demonstração de superioridade universal em relação a todas as terapias disponíveis para o diabetes mellitus tipo 2.

De maneira semelhante, os efeitos sobre os marcadores cardiometabólicos apresentaram resultados convergentes entre os estudos, incluindo melhora da pressão arterial, do perfil lipídico e de parâmetros associados ao risco cardiovascular (Hankosky et al., 2024; Aminorroaya et al., 2025). Esses achados estão alinhados com evidências recentes que demonstram o impacto das terapias baseadas em incretinas sobre diferentes fatores de risco cardiovascular, incluindo alterações metabólicas e parâmetros associados à doença cardiovascular, embora a magnitude dos efeitos possa variar conforme a população estudada e a intervenção avaliada (Kamarullah et al., 2025).

Entretanto, permanece uma limitação importante determinar qual proporção desses benefícios decorre diretamente da ativação combinada dos receptores GIP e GLP-1 e qual parcela está relacionada à perda ponderal significativa promovida pelo tratamento. A redução do peso corporal pode atuar como mediadora fundamental das melhorias metabólicas e hemodinâmicas observadas, dificultando a atribuição exclusiva dos efeitos cardiovasculares ao mecanismo farmacológico direto da tirzepatida.

Essa distinção apresenta relevância clínica, uma vez que sugere que parte dos benefícios cardiovasculares pode estar relacionada não apenas ao início do tratamento, mas também à

magnitude e à manutenção da redução ponderal ao longo do tempo. Em relação aos desfechos cardiovasculares, as evidências disponíveis indicam perfil de segurança favorável, sem aumento do risco de eventos cardiovasculares durante o tratamento (Patoulías et al., 2022).

Nesse contexto, os resultados do SURPASS-CVOT ampliaram o conhecimento sobre o impacto cardiovascular da tirzepatida ao avaliar diretamente esses desfechos em comparação com a dulaglutida, fornecendo informações clínicas mais robustas do que aquelas obtidas exclusivamente por análises secundárias e meta-análises (Nicholls et al., 2025). Contudo, a interpretação desses resultados deve considerar as características do comparador utilizado, visto que a dulaglutida já apresenta benefício cardiovascular estabelecido. Assim, o estudo permite avaliar o desempenho cardiovascular relativo da tirzepatida, mas não representa necessariamente demonstração de superioridade absoluta em relação ao placebo ou à ausência de tratamento.

Em relação aos desfechos renais, os achados também devem ser analisados com cautela. A redução da albuminúria e o menor declínio da taxa de filtração glomerular sugerem possível benefício renal, especialmente em indivíduos com maior risco cardiometabólico (Del Prato et al., 2021; Apperloo et al., 2025). Entretanto, a albuminúria constitui um marcador substituto e sua redução isolada não confirma prevenção da progressão para doença renal crônica avançada ou redução da necessidade de terapia renal substitutiva. Dessa forma, estudos futuros com desfechos renais clínicos e acompanhamento prolongado são necessários para determinar a real magnitude do possível efeito nefroprotetor da tirzepatida.

A interpretação global das evidências também deve considerar as limitações metodológicas presentes nos estudos disponíveis. Parte dos resultados cardiovasculares e renais deriva de análises post hoc, subanálises ou meta-análises que reúnem populações, intervenções, comparadores e períodos de seguimento distintos. Essas diferenças podem ampliar a heterogeneidade e dificultar comparações diretas entre os achados (De Mesquita et al., 2023; Kaore et al., 2024). Além disso, a seleção rigorosa dos participantes em muitos ensaios clínicos pode limitar a extrapolação dos resultados para indivíduos com maior fragilidade clínica, múltiplas comorbidades ou menor adesão terapêutica.

Sob a perspectiva clínica, o conjunto das evidências sugere que a tirzepatida pode apresentar maior relevância em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 associado à obesidade, controle glicêmico inadequado e elevado risco cardiometabólico, especialmente quando a

redução ponderal constitui um objetivo terapêutico prioritário. Entretanto, a escolha do tratamento deve permanecer individualizada, considerando fatores como comorbidades, função renal, risco de hipoglicemia, tolerabilidade gastrointestinal, terapias concomitantes e acesso ao medicamento (American Diabetes Association, 2025).

Portanto, os resultados não devem ser interpretados como indicação de substituição universal das demais estratégias terapêuticas, mas como ampliação das possibilidades disponíveis para o tratamento individualizado do diabetes mellitus tipo 2. Em conjunto, as evidências demonstram que os benefícios da tirzepatida são mais consistentes em relação ao controle glicêmico e à redução do peso corporal, enquanto os efeitos cardiovasculares e renais, embora promissores, permanecem dependentes do contexto clínico, do comparador utilizado e do tempo de acompanhamento.

Dessa maneira, a integração crítica dos achados reforça o potencial terapêutico da tirzepatida, ao mesmo tempo em que evidencia a necessidade de estudos adicionais de longo prazo, avaliações em condições de vida real e investigações envolvendo populações mais diversas, a fim de definir com maior precisão a magnitude e a sustentabilidade de seus benefícios clínicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS DA DISCUSSÃO

De maneira geral, os resultados desta revisão indicam que a tirzepatida representa um avanço relevante no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, principalmente por atuar de forma integrada sobre diferentes mecanismos envolvidos na progressão da doença. Diferentemente de abordagens terapêuticas direcionadas exclusivamente ao controle glicêmico, essa terapia apresenta efeitos abrangentes sobre fatores associados ao risco cardiovascular global, incluindo obesidade, resistência à insulina, alterações do perfil lipídico e alterações relacionadas à função renal (Aminorroaya et al., 2025; Hankosky et al., 2024; Apperloo et al., 2025).

Nesse contexto, a tirzepatida surge como uma estratégia terapêutica multifatorial, especialmente relevante para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 associado à obesidade ou com maior risco cardiometabólico. Os dados disponíveis, incluindo os resultados do SURPASS-CVOT, reforçam seu perfil cardiovascular favorável e ampliam a compreensão sobre seus possíveis impactos além do controle glicêmico isolado (Nicholls et al., 2025).

Entretanto, apesar dos resultados promissores, a consolidação desses benefícios ainda depende de estudos com acompanhamento prolongado, capazes de avaliar a manutenção dos efeitos terapêuticos, sua aplicabilidade em diferentes populações e seu impacto definitivo sobre desfechos cardiovasculares e renais clínicos. Dessa forma, a continuidade das investigações será fundamental para estabelecer com maior precisão o papel da tirzepatida no manejo a longo prazo do diabetes mellitus tipo 2 e na redução de suas complicações associadas.

Estudo	Tipo de Estudo	Foco Clínico	Principais Resultados / Impactos
Aminorroaya 2025	Meta-análise	Cardiometabólico	Redução ampla de risco cardiometabólico (até 96% IMC; 72% SM)
Apperloo 2025	Post hoc	Renal	Redução de albuminúria até -26%
De Mesquita 2023	Meta-análise	Obesidade	Perda de peso significativa e aumento de eventos gastrointestinais (GI)
Del Prato 2021	ECR	Glicêmico	HbA1c até -2,58%; menor taxa de hipoglicemia
Drake 2024	Rev. sistêmica	Cardiovascular	GLP-1/SGLT2 reduzem mortalidade
Galli 2025	Meta-análise	Cardiovascular	Redução de MACE e mortalidade
Hankosky 2025	Post hoc	Cardiometabólico	Redução de 94% no risco de DM2
Hankosky 2024	Post hoc	Cardiovascular	Redução de risco cardiovascular em 72 semanas
Kaore 2024	Revisão	Glicêmico	Redução de HbA1c dose-dependente
Kamarullah 2025	Meta-análise	Cardiovascular	Redução de MACE até 59%
Nicholls 2024	ECR	Cardiovascular	Estudo clínico em andamento
Nicholls 2025	ECR	Cardiovascular	Não inferior à dulaglutida
Packer 2025	ECR	Cardiovascular	Redução de Insuficiência Cardíaca (HR 0,62)
Patoulis 2022	Meta-análise	Cardiovascular	Redução de MACE (HR 0,59)
Pearson 2025	Post hoc	Glicêmico	Controle glicêmico sustentado
Frias et al., 2021	ECR	Cardiovascular	Tirzepatida (5, 10, 15 mg) superior à semaglutida: maior redução de HbA1c (-2,01%, -2,24%, -2,30% vs -1,86%) e peso (-1,9 kg, -3,6 kg, -5,5 kg). Efeitos Adversos (EA) gastrointestinais comuns; baixa hipoglicemia.
Ludvik et al., 2021	ECR	Cardiovascular	Tirzepatida (5, 10, 15 mg) superior à insulina degludeca: maior redução de HbA1c e peso na semana 52; menor risco de hipoglicemia. Segurança semelhante a agonistas de GLP-1.
Jastreboff et al., 2025	ECR	Obesidade	Em 176 semanas, redução de peso de -12,3%, -18,7% e -19,7% com tirzepatida vs -1,3% com placebo. Menor incidência de DM2 (1,3% vs 13,3%; HR 0,07). EA gastrointestinais mais comuns.
Rosenstock et al., 2021	ECR	Glicêmico	Tirzepatida superior ao placebo: redução de HbA1c de -1,87% a -2,07% e perda de peso de 7,0 a 9,5 kg em 40 semanas. 81-92% atingiram HbA1c <7,0%. Sem hipoglicemia clínica.
Jastreboff 2022	ECR	Obesidade	Perda de peso de até -20,9%
ADA 2025	Diretriz	Tratamento	Recomenda o uso de GLP-1/SGLT2

Fonte: Elaboração Própria (2026)

CONCLUSÃO

A análise das evidências disponíveis demonstrou que a tirzepatida representa uma estratégia terapêutica inovadora e promissora no manejo do diabetes mellitus tipo 2, especialmente em pacientes com obesidade ou elevado risco cardiovascular. Os estudos analisados indicam que o medicamento promove reduções significativas da hemoglobina glicada, frequentemente superiores às observadas com diferentes terapias antidiabéticas, além de contribuir para melhora substancial do controle metabólico global (Rosenstock et al., 2021; Frias et al., 2021; Ludvik et al., 2021; Del Prato et al., 2021).

Outro aspecto relevante observado nos estudos foi a expressiva redução do peso corporal associada ao uso da tirzepatida. Considerando que a obesidade desempenha papel central na fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2 e está diretamente relacionada ao aumento do risco cardiovascular, a perda de peso induzida por essa terapia pode representar um importante fator na redução de complicações metabólicas e cardiovasculares. Além disso, a melhora de parâmetros como circunferência abdominal, resistência à insulina e perfil lipídico reforça o impacto positivo do medicamento sobre o risco cardiometabólico (Jastreboff et al., 2022; De Mesquita et al., 2023; Hankosky et al., 2024).

Os resultados também sugerem que a tirzepatida exerce efeitos favoráveis sobre múltiplos marcadores cardiometabólicos, incluindo pressão arterial, perfil lipídico e controle glicêmico. Esses benefícios, associados à redução ponderal e à melhora da sensibilidade à insulina, reforçam o potencial da tirzepatida como uma estratégia terapêutica abrangente para o manejo do diabetes mellitus tipo 2 (Aminorroaya et al., 2025; Hankosky et al., 2024; Kaore et al., 2024).

Outro achado relevante identificado em alguns estudos foi a redução da albuminúria em pacientes tratados com tirzepatida, sugerindo potencial efeito benéfico sobre parâmetros relacionados à função renal. Esse resultado é particularmente importante, uma vez que o comprometimento renal constitui uma das principais complicações do diabetes e está associado a pior prognóstico cardiovascular. Embora esses dados sejam promissores, estudos adicionais são necessários para confirmar o impacto da tirzepatida sobre desfechos renais clínicos de longo prazo (Apperloo et al., 2025; Del Prato et al., 2021).

Além dos benefícios metabólicos e cardiovasculares observados, a tirzepatida demonstrou perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao de outras terapias baseadas em incretinas. Os efeitos adversos relatados com maior frequência foram de natureza gastrointestinal, geralmente leves a moderados e mais comuns durante as fases iniciais do tratamento. A incidência de hipoglicemia foi baixa, especialmente quando o medicamento não foi associado a terapias que aumentam esse risco (De Mesquita et al., 2023; Kaore et al., 2024; Rosenstock et al., 2021).

Apesar dos resultados encorajadores, algumas limitações devem ser consideradas. Parte das evidências disponíveis ainda deriva de análises secundárias ou meta-análises que incluem estudos com diferentes desenhos metodológicos. Além disso, embora estudos específicos de

desfechos cardiovasculares tenham ampliado o conhecimento sobre a segurança e os efeitos clínicos da tirzepatida, ainda são necessários dados adicionais de longo prazo e avaliações em diferentes populações para melhor caracterizar a manutenção dos benefícios cardiovasculares e renais (Nicholls et al., 2025).

Em síntese, os dados atualmente disponíveis indicam que a tirzepatida pode desempenhar papel importante no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, oferecendo benefícios que vão além do controle glicêmico isolado. Seus efeitos sobre a perda de peso, a melhora de fatores de risco cardiometabólicos e o perfil cardiovascular favorável sugerem que essa terapia pode contribuir para a redução da carga de morbidade associada à doença (Galli et al., 2025; Nicholls et al., 2025; Aminorroaya et al., 2025). Assim, a incorporação da tirzepatida no manejo clínico do diabetes mellitus tipo 2 pode representar um avanço relevante na abordagem integrada do risco cardiometabólico desses pacientes, devendo ser considerada de acordo com as características clínicas individuais, as comorbidades e as recomendações terapêuticas vigentes (American Diabetes Association, 2025).

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. **Diabetes Care**, v. 48, supl. 1, p. S181-S206, 2025.

23

AMINORROAYA, A. et al. Effects of tirzepatide in type 2 diabetes: individual variation and relationship to cardiometabolic outcomes. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 85, n. 19, p. 1858-1872, 2025.

APPERLOO, E. M. et al. Tirzepatide associated with reduced albuminuria in participants with type 2 diabetes: pooled post hoc analysis from the randomized active- and placebo-controlled SURPASS-1 to SURPASS-5 clinical trials. **Diabetes Care**, v. 48, n. 3, p. 430-436, 2025.

DE MESQUITA, Y. L. L. 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**, v. 47, n. 10, p. 883-892, 2023.

DEL PRATO, S. 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. **The Lancet**, v. 398, n. 10313, p. 1811-1824, 2021. Disponível em: doi.org.

DRAKE, T. et al. Newer pharmacologic treatments in adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 177, n. 5, p. 618-632, 2024.

FRIAS, J. P. 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: doi.org.

GALLI, M. et al. Cardiovascular effects and tolerability of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis of randomized trials including tirzepatide. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 86, n. 20, p. 1805-1819, 2025.

HANKOSKY, E. R. et al. Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT-1 post hoc analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 26, n. 1, p. 319-328, 2024.

HANKOSKY, E. R. 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 and Metabolism**, v. 27, n. 12, p. 7385-7394, 2025.

JASTREBOFF, A. M. 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: doi.org.

JASTREBOFF, A. M. et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. **New England Journal of Medicine**, v. 392, n. 6, p. 565-578, 2025. Disponível em: doi.org.

KAMARULLAH, W. et al. Role of incretin mimetics in cardiovascular outcomes and other classical cardiovascular risk factors beyond obesity and diabetes mellitus in nondiabetic adults with obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 25, n. 2, p. 203-229, 2025.

KAORE, S. et al. Evaluating the efficacy and safety of tirzepatide on glycaemic and non-glycaemic outcomes in diabetes: a systematic review of meta-analyses. **Cureus**, v. 16, n. 3, 2024.

LUDVIK, B. et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 398, n. 10300, p. 583-598, 2021. Disponível em: doi.org.

NICHOLLS, S. J. et al. Design and rationale of the SURPASS-CVOT trial comparing tirzepatide versus dulaglutide in type 2 diabetes. **American Heart Journal**, v. 258, p. 1-9, 2024.

NICHOLLS, S. J. et al. Cardiovascular outcomes with tirzepatide versus dulaglutide in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 393, n. 24, p. 2409-2420, 2025.

PACKER, M. et al. Influence of type 2 diabetes on the effects of tirzepatide in patients with heart failure and preserved ejection fraction and obesity: a prespecified stratification-based analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 86, n. 10, p. 696-707, 2025.

PATOULIAS, D. et al. Updated meta-analysis assessing the cardiovascular efficacy of tirzepatide. **American Journal of Cardiology**, v. 181, p. 139-140, 2022.

PEARSON, E. R. et al. Predictors of initial and sustained glycemic and weight response to tirzepatide: a post hoc analysis of SURPASS-4. **Diabetes**, v. 74, n. 10, p. 1850-1862, 2025.

ROSENSTOCK, J. et al. Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide versus placebo in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise alone (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 398, n. 10295, p. 143-155, 2021. Disponível em: doi.org.