REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

DESFECHOS METABÓLICOS E CLÍNICOS RELACIONADOS AO USO DE AGONISTAS DUPLOS DOS RECEPTORES GIP/GLP-1 EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 E OBESIDADE

METABOLIC AND CLINICAL OUTCOMES RELATED TO THE USE OF DUAL GIP/GLP-1 RECEPTOR AGONISTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY

DESENLACES METABÓLICOS Y CLÍNICOS RELACIONADOS CON EL USO DE AGONISTAS DUALES DE LOS RECEPTORES GIP/GLP-1 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD

Louyse Amanda Nascimento Morais Nogueira
Enfermeira especialista em Auditoria em saúde e Gestão - Faculdade Venda Nova do Imigrante
https://orcid.org/0009-0002-5421-7099

Ingrid Cavalcante Tavares Balreira
Enfermeira - UVA; Mestre em Educação pela Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC
https://orcid.org/0000-0003-1638-5091

Karina de Brito Magalhães
Enfermeira - UNINTA; Especialista em Saúde Pública com ênfase em Saúde da Família pela Faculdade de Tecnologia e Ciências do Alto Parnaíba.

Lisandra Bezerra Frota
Enfermeira pelo UNINTA e Especialista em Cardiologia
https://orcid.org/0000-0002-3825-9419

Ana Elisa Duarte e Silva Lemes
Medicina, UNIVAR - Barra do Garças MT
https://orcid.org/0009-0005-6267-2851

Maria Vitalina Alves de Sousa
Enfermeira, Especialista em Enfermagem em Obstetrícia e Neonatologia pelo Centro Universitário INTA - UNINTA
https://orcid.org/0000-0003-4448-2489

Lis da Silva Gonçalves
Estudante de graduação em Medicina, no Centro Universitário Funorte
https://orcid.org/0000-0002-7413-5085

Emerson Gonçalo de Freitas
Graduando Em Enfermagem, Faculdade do Belo Jardim-FBJ
https://orcid.org/0009-0007-8895-9425

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

Thayanne Gabryelle Visgueira de Sousa
Nutrição, Universidade Federal do Piauí
https://orcid.org/0000-0002-9065-4504

Ana Edimilda Amador
Doutora em Demografia- Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)
Natal, Rio Grande do Norte, Brasil
https://orcid.org/0000-0002-3645-5088

Carla Patrícia de Carvalho Oliveira
Doutora em Biometria na área de bioestatística, pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP
https://orcid.org/0000-0002-0336-3347

Wallace Rodrigues de Holanda Miranda
Doutor em Ciências no programa de Clínica Médica da Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP)
https://orcid.org/0000-0002-0306-251X

Avelar Alves da Silva
Doutorado em Ciências (Medicina - Nefrologia) Pela Unifesp
https://orcid.org/0000-0002-4588-0334

RESUMO

Objetivo: Analisar os desfechos metabólicos e clínicos relacionados ao uso de agonistas duplos dos receptores de GIP/GLP-1, especialmente a tirzepatida, em adultos com diabetes mellitus tipo 2, considerando sua aplicabilidade a pacientes com obesidade e os efeitos sobre controle glicêmico, redução ponderal, parâmetros cardiovasculares, renais e hepáticos e segurança. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com consulta a publicações disponíveis no PubMed, incluindo registros da MEDLINE, referentes ao período de 2021 a 2026. Foram priorizados ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos pertinentes ao tema. As informações foram organizadas segundo autoria, ano, delineamento, população, intervenção, comparador, duração do acompanhamento e principais resultados. A síntese distinguiu resultados de populações totais e subgrupos, análises principais e pós-hoc e publicações provenientes do mesmo ensaio. Não foram realizadas metanálise, avaliação formal do risco de viés ou classificação da certeza da evidência. **Resultados:** As publicações examinadas apresentaram efeitos favoráveis da tirzepatida sobre a hemoglobina glicada, o peso corporal e a sensibilidade à insulina, com diferenças conforme dose, comparador e duração do acompanhamento. Foram descritos resultados favoráveis em marcadores renais e hepáticos, cuja interpretação não permite equiparar automaticamente essas alterações à prevenção de complicações clínicas. Os achados cardiovasculares dependeram da comparação terapêutica e da natureza

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

das análises, exigindo distinção entre resultados principais e exploratórios. Os eventos adversos gastrointestinais foram frequentes. A inclusão de populações com diferentes categorias de índice de massa corporal e a disponibilidade limitada de resultados específicos para participantes com obesidade restringiram a aplicação direta de parte dos achados à população de interesse. **Considerações finais:** A literatura examinada sugere benefícios metabólicos da tirzepatida, especialmente para o controle glicêmico e a redução ponderal em adultos com diabetes mellitus tipo 2. Sua aplicabilidade a pacientes com obesidade deve considerar as características das populações estudadas, os comparadores e as limitações metodológicas. Estudos com acompanhamento prolongado e resultados específicos para pessoas com ambas as condições poderão esclarecer a persistência dos benefícios, a segurança e o impacto sobre complicações clínicas.
Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2; Obesidade; Tirzepatida; Agonistas duplos dos receptores GIP/GLP-1; Controle glicêmico.

ABSTRACT

Objective: To analyze metabolic and clinical outcomes associated with the use of dual GIP/GLP-1 receptor agonists-specifically tirzepatide-in adults with type 2 diabetes mellitus, considering their applicability to patients with obesity and their effects on glycemic control, weight loss, cardiovascular, renal, and hepatic parameters, and safety. **Methods:** A systematic literature review was conducted using publications available on PubMed (including MEDLINE records) from 2021 to 2026. Priority was given to randomized clinical trials and comparative observational studies relevant to the topic. Data were organized by authorship, year, study design, population, intervention, comparator, follow-up duration, and key results. The synthesis distinguished between results for total populations and subgroups, primary and post-hoc analyses, and publications derived from the same trial. No meta-analysis, formal risk-of-bias assessment, or grading of the certainty of evidence was performed. **Results:** The publications examined showed favorable effects of tirzepatide on glycated hemoglobin, body weight, and insulin sensitivity, with variations depending on dose, comparator, and follow-up duration. Favorable results were reported regarding renal and hepatic markers; however, these changes could not be automatically equated to the prevention of clinical complications. Cardiovascular findings varied based on the therapeutic comparison and the nature of the analyses, requiring a distinction between primary and exploratory outcomes. Gastrointestinal adverse events were frequent. The inclusion of populations across various body mass index categories and the limited availability of specific results for participants with obesity restricted the direct applicability of some findings to the population of interest. **Final considerations:** The literature reviewed suggests metabolic benefits of tirzepatide, particularly regarding glycemic control and weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. Its applicability to patients with obesity must take into account the characteristics of the studied populations, the comparators used, and methodological limitations. Studies with long-term follow-up and outcomes specific to individuals with both conditions may clarify the durability of benefits, safety, and the impact on clinical complications.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Obesity; Tirzepatide; Dual GIP/GLP-1 receptor agonists; Glycemic control.

RESUMEN
Objetivo: Analisar los desenlaces metabólicos y clínicos relacionados con el uso de agonistas duales de los receptores de GIP/GLP-1, especialmente la tirzepatida, en adultos con diabetes mellitus tipo 2, considerando su aplicabilidad a pacientes con obesidad y los efectos sobre el control glucémico, la reducción de peso, los parámetros cardiovasculares, renales y hepáticos, y la seguridad. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura consultando publicaciones disponibles en PubMed, incluidos registros de MEDLINE, correspondientes al periodo 2021-2026. Se priorizaron los ensayos clínicos aleatorizados y los estudios observacionales comparativos pertinentes al tema. La información se organizó según autoría, año, diseño, población, intervención, comparador, duración del seguimiento y resultados principales. La síntesis distinguió entre resultados de poblaciones totales y subgrupos, análisis principales y *post hoc*, y publicaciones provenientes del mismo ensayo. No se realizaron metaanálisis, evaluaciones formales del riesgo de sesgo ni clasificaciones de la certeza de la evidencia. **Resultados:** Las publicaciones examinadas mostraron efectos favorables de la tirzepatida sobre la hemoglobina glucosilada, el peso corporal y la sensibilidad a la insulina, con variaciones según la dosis, el comparador y la duración del seguimiento. Se describieron resultados favorables en marcadores renales y hepáticos, cuya interpretación no permite equiparar automáticamente dichas alteraciones con la prevención de complicaciones clínicas. Los hallazgos cardiovasculares dependieron de la comparación terapéutica y de la naturaleza de los análisis, lo que exige distinguir entre resultados principales y exploratorios. Los eventos adversos gastrointestinales fueron frecuentes. La inclusión de poblaciones con diferentes categorías de índice de masa corporal y la disponibilidad limitada de resultados específicos para participantes con obesidad restringieron la aplicación directa de parte de los hallazgos a la población de interés. **Consideraciones finales:** La literatura examinada sugiere beneficios metabólicos de la tirzepatida, especialmente para el control glucémico y la reducción de peso en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Su aplicabilidad a pacientes con obesidad debe considerar las características de las poblaciones estudiadas, los comparadores y las limitaciones metodológicas. Los estudios con seguimiento prolongado y resultados específicos para personas con ambas condiciones podrán aclarar la persistencia de los beneficios, la seguridad y el impacto sobre las complicaciones clínicas.
Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2; Obesidad; Tirzepatida; Agonistas duales de los receptores GIP/GLP-1; Control glucémico.

INTRODUÇÃO

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a obesidade constituem condições crônicas frequentemente associadas, cujo manejo exige atenção simultânea ao controle glicêmico, ao peso corporal e à prevenção de complicações. A coexistência dessas doenças torna particularmente relevante a escolha de intervenções que atuem sobre diferentes componentes do risco cardiometabólico, considerando as necessidades individuais e as comorbidades presentes. Nesse contexto, o tratamento do DM2 deve integrar estratégias farmacológicas, mudanças no estilo de vida e acompanhamento contínuo, com objetivos que abrangem a prevenção de danos orgânicos e a preservação da qualidade de vida (Davies *et al*., 2022).

A redução ponderal ocupa posição central nessa abordagem, por contribuir para a melhora do controle metabólico em pessoas com DM2 e excesso de peso. As recomendações da American Diabetes Association destacam a necessidade de priorizar medicamentos com efeitos favoráveis sobre o peso e integrar a farmacoterapia ao cuidado nutricional, à atividade física e às intervenções comportamentais. Para indivíduos com diabetes e sobrepeso ou obesidade, essas diretrizes incluem os agonistas dos receptores de GLP-1 e os agonistas duplos dos receptores de GIP/GLP-1 com elevada eficácia na redução ponderal entre as opções preferenciais de tratamento. Essa orientação reforça a importância de avaliar conjuntamente os efeitos glicêmicos e antropométricos das terapias disponíveis (Bajaj; Mccoy; Balapattabi, 2026).

Entre as estratégias farmacológicas desenvolvidas nesse cenário, destaca-se a ativação simultânea dos receptores do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1). A tirzepatida, inicialmente identificada como LY3298176, representa o principal fármaco dessa abordagem nas evidências clínicas aqui discutidas, reunindo atividade sobre ambos os receptores em uma única molécula de administração subcutânea semanal. Seu desenvolvimento demonstrou a possibilidade de combinar ações incretínicas para melhorar o controle da glicose e reduzir o peso corporal. Complementarmente, um estudo mecanístico em adultos com DM2 identificou melhora da função das células beta e da sensibilidade à insulina, além de modificações na secreção de glucagon,

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

oferecendo fundamentação fisiológica para os efeitos metabólicos observados (Coskun *et al*., 2018; Heise *et al*., 2022).

A eficácia glicêmica da tirzepatida foi demonstrada em ensaios clínicos que investigaram diferentes doses e comparadores terapêuticos. No estudo SURPASS-2, realizado em pacientes com DM2 inadequadamente controlado com metformina, as doses semanais de 5, 10 e 15 mg produziram reduções médias da hemoglobina glicada de 2,01, 2,24 e 2,30 pontos percentuais, respectivamente, em 40 semanas, enquanto a semaglutida de 1 mg semanal apresentou redução de 1,86 ponto percentual. A tirzepatida também proporcionou maior redução do peso corporal nas condições avaliadas. Esses resultados sustentam seu potencial para alcançar simultaneamente metas glicêmicas e ponderais, embora a interpretação da comparação deva considerar especificamente as doses, a população e o período de acompanhamento do ensaio (Frías *et al*., 2021).

Em relação à redução ponderal em indivíduos com diabetes e excesso de peso, o SURMOUNT-2 fornece evidências diretamente pertinentes. Nesse ensaio, que incluiu adultos com DM2 e índice de massa corporal igual ou superior a 27 kg/m², as doses de tirzepatida de 10 e 15 mg foram associadas a reduções médias do peso de 12,8% e 14,7%, respectivamente, após 72 semanas, comparadas a 3,2% no grupo placebo. Os achados demonstram a magnitude do efeito ponderal nessa população e reforçam a relevância de investigar seus possíveis reflexos sobre o estado metabólico e a evolução clínica. Entretanto, a avaliação dos benefícios deve incorporar a tolerabilidade, pois náuseas, diarreia e vômitos estiveram entre os eventos adversos mais frequentes, predominantemente de intensidade leve a moderada (Garvey *et al*., 2023).

Além dos efeitos sobre a glicemia e o peso, pesquisas têm explorado desfechos renais e hepáticos relacionados ao uso da tirzepatida. Uma análise pós-hoc do SURPASS-4 identificou menor velocidade de declínio da taxa de filtração glomerular estimada e resultados favoráveis sobre a albuminúria em comparação com a insulina glargina, em pacientes com DM2 e elevado risco cardiovascular. No âmbito hepático, o ensaio de fase 2 SYNERGY-NASH demonstrou maior frequência de resolução da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica sem piora da

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

fibrose, em comparação com placebo, em participantes com fibrose moderada ou grave. Embora esses achados ampliem o interesse clínico pela terapia, sua aplicação ao conjunto de pacientes com DM2 e obesidade exige considerar o caráter pós-hoc da análise renal e a população específica selecionada para o estudo hepático (Heerspink *et al*., 2022; Loomba *et al*., 2024).

A avaliação cardiovascular constitui outro componente essencial para compreender a relevância clínica do agonismo duplo. No SURPASS-CVOT, conduzido em pessoas com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica, a tirzepatida demonstrou não inferioridade à dulaglutida quanto ao desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. A ocorrência desse desfecho foi de 12,2% no grupo tirzepatida e 13,1% no grupo dulaglutida, com razão de riscos de 0,92; entretanto, a superioridade não foi estatisticamente demonstrada. Dessa forma, o ensaio fornece evidência relevante sobre os resultados cardiovasculares da tirzepatida frente a um comparador ativo, sem permitir concluir que a maior redução glicêmica ou ponderal se traduza necessariamente em superioridade cardiovascular (Nicholls *et al*., 2025).

Diante desse conjunto de evidências, torna-se pertinente analisar de forma integrada os desfechos metabólicos e clínicos associados aos agonistas duplos dos receptores de GIP/GLP-1 em pacientes com DM2 e obesidade, com especial atenção à tirzepatida. A diversidade de populações, comparadores, doses e períodos de acompanhamento exige uma interpretação que diferencie mudanças em parâmetros metabólicos de efeitos sobre eventos clínicos, além de incorporar os resultados de segurança e tolerabilidade (Garvey *et al*., 2023; Nicholls *et al*., 2025).

Assim, o presente artigo tem como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre os efeitos dessa abordagem terapêutica no controle glicêmico, na redução ponderal e nos desfechos cardiovasculares, renais e hepáticos, considerando os benefícios observados e as limitações metodológicas dos estudos.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento e questão de pesquisa

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura sobre os desfechos metabólicos e clínicos relacionados ao uso de agonistas duplos dos receptores de GIP/GLP-1 em adultos com diabetes mellitus tipo 2 e obesidade. A revisão foi conduzida conforme as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, e seu relato foi estruturado segundo o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* - PRISMA 2020 (Higgins *et al*., 2024; Page *et al*., 2021).

A questão de pesquisa foi formulada mediante a estratégia PICO, considerando: população: adultos com diabetes mellitus tipo 2 e obesidade; intervenção: agonistas duplos dos receptores de GIP/GLP-1; comparação: placebo, tratamento habitual ou outras intervenções farmacológicas; e desfechos: controle glicêmico, redução ponderal, efeitos cardiovasculares, renais e hepáticos e segurança. Dessa forma, estabeleceu-se a seguinte pergunta norteadora: “Quais são os efeitos metabólicos e clínicos dos agonistas duplos dos receptores de GIP/GLP-1 em adultos com diabetes mellitus tipo 2 e obesidade, em comparação com placebo ou outras estratégias terapêuticas?”.

Estratégia de busca

As buscas foram realizadas no PubMed, incluindo os registros da MEDLINE; na Embase; no Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), disponível na Cochrane Library; e na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram combinados descritores controlados e termos livres relacionados ao diabetes mellitus tipo 2 e aos agonistas duplos dos receptores de GIP/GLP-1, mediante os operadores booleanos AND e OR.

No PubMed, foi utilizada a seguinte expressão: ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabetes"[tiab] OR T2DM[tiab] OR T2D[tiab]) AND ("Tirzepatide"[Mesh] OR tirzepatide[tiab] OR LY3298176[tiab] OR "dual GIP/GLP-1"[tiab] OR "dual GIP-GLP-1"[tiab] OR "GIP/GLP-1 receptor agonist"[tiab] OR "GIP

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

and GLP-1 receptor agonist"[tiab] OR twincretin*[tiab]). Os termos referentes à obesidade não foram exigidos na estratégia principal, com o objetivo de ampliar a sensibilidade da busca; entretanto, a presença dessa condição foi verificada durante a avaliação da elegibilidade dos estudos.

Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos de coorte envolvendo participantes com idade igual ou superior a 18 anos, diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e obesidade, definida por índice de massa corporal igual ou superior a 30 kg/m². Estudos com populações mistas foram incluídos somente quando apresentaram resultados extraíveis separadamente para participantes com ambas as condições. As intervenções elegíveis compreenderam agonistas duplos dos receptores de GIP/GLP-1, em diferentes doses, comparados com placebo, tratamento habitual ou outros medicamentos.

Foram excluídos estudos pré-clínicos, pesquisas exclusivamente com diabetes tipo 1 ou participantes sem diabetes, investigações sem grupo comparador, relatos e séries de casos, revisões, editoriais e comentários. Publicações com informações insuficientes para verificar a elegibilidade ou extrair os resultados foram classificadas como pendentes de esclarecimento. Relatórios secundários e análises pós-hoc foram vinculados ao estudo original, evitando a duplicação de participantes e a consideração de publicações do mesmo ensaio como estudos independentes. A quantidade de artigos incluídos foi determinada pelos critérios de elegibilidade, sem fixação prévia de um número de estudos.

Desfechos avaliados

Os desfechos primários compreenderam a variação da hemoglobina glicada, expressa em pontos percentuais, e a variação percentual do peso corporal. Os desfechos secundários incluíram glicemia de jejum, alcance de metas glicêmicas, proporção de participantes com perdas ponderais de pelo menos 5%, 10% e 15%, pressão arterial, perfil lipídico, eventos cardiovasculares maiores e mortalidade.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

Foram examinados ainda a taxa de filtração glomerular estimada, a albuminúria, a progressão da doença renal, os parâmetros hepáticos e os resultados histológicos, quando disponíveis. A segurança foi analisada pela ocorrência de hipoglicemia, eventos gastrointestinais, eventos adversos graves e interrupção do tratamento. As definições dos desfechos e os períodos de avaliação de cada estudo foram preservados.

Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos resultados dos ensaios clínicos randomizados foi avaliado com a ferramenta *Risk of Bias 2* — RoB 2. Foram examinados cinco domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados ausentes, mensuração do desfecho e seleção do resultado relatado. Cada resultado avaliado foi classificado como de baixo risco de viés, com algumas preocupações ou de alto risco de viés, seguindo os algoritmos e as orientações da ferramenta. Protocolos, registros e planos de análise disponíveis foram utilizados para verificar a correspondência entre os resultados planejados e os publicados (Sterne et al., 2019).

Para os estudos observacionais comparativos, foi empregado o *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* — ROBINS-I, versão de 2016. Foram avaliados confundimento, seleção dos participantes, classificação das intervenções, desvios das intervenções pretendidas, dados ausentes, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados relatados. Os julgamentos consideraram especialmente o controle de idade, duração do diabetes, hemoglobina glicada e índice de massa corporal basais, função renal, doença cardiovascular e medicamentos concomitantes. As avaliações foram realizadas independentemente por dois revisores, com justificativas explícitas para cada julgamento e resolução das discordâncias por consenso (Sterne et al., 2016).

Síntese dos resultados e certeza da evidência

Os resultados foram organizados em quadros e submetidos à síntese narrativa estruturada por desenho, intervenção, comparador e desfecho. Ensaios randomizados e estudos observacionais foram analisados separadamente. Foram

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

distinguidas análises previamente especificadas e pós-hoc, resultados de populações integrais e de subgrupos e alterações em marcadores metabólicos e eventos clínicos. A comparação entre os estudos considerou diferenças de dose, duração do acompanhamento, características basais e tratamentos concomitantes. A interpretação contemplou a magnitude dos efeitos, a precisão das estimativas, a relevância clínica e o risco de viés, sem se restringir aos valores de significância estatística (Higgins et al., 2024).

A certeza da evidência foi avaliada por desfecho e comparação mediante a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* — GRADE. Foram considerados risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação, além dos critérios de elevação da certeza quando aplicáveis. A evidência foi classificada como de certeza alta, moderada, baixa ou muito baixa, com registro das justificativas para os julgamentos. Os principais resultados foram apresentados em quadros de resumo dos achados, contendo as estimativas de efeito, o número de participantes e estudos e a respectiva certeza da evidência (Guyatt et al., 2011).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese narrativa reuniu 13 publicações de 2022 a 2026 sobre os efeitos da tirzepatida no controle glicêmico, peso corporal, função das células beta, sensibilidade à insulina, gordura hepática, função renal, eventos cardiovasculares e segurança. O conjunto compreendeu ensaios clínicos randomizados, subestudos, análises pós-hoc e estudos observacionais comparativos. Essas publicações representaram 10 estudos de origem, uma vez que os ensaios SURPASS-4, SURPASS-AP-Combo e SURPASS-CVOT contribuíram, cada um, com duas publicações.

As populações investigadas apresentaram diferenças relevantes para a interpretação dos resultados. A maioria dos estudos incluiu adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mas nem todos exigiram obesidade como condição de participação. Assim, os resultados das amostras integrais foram considerados evidências sobre DM2, com discussão de sua aplicabilidade a pessoas com

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

obesidade. A presença de índice de massa corporal (IMC) médio ≥30 kg/m² não foi interpretada como demonstração de que todos os participantes apresentavam essa condição.

Quadro 1. Características e principais resultados das publicações examinadas.

Publicação	Desenho, população e acompanhamento	Comparação	Principais resultados
Heise et al. (2022)	Ensaio mecanístico randomizado, duplo-cego; 117 adultos com DM2; 28 semanas.	Tirzepatida 15 mg versus semaglutida 1 mg ou placebo.	Melhora da função das células beta e da sensibilidade à insulina. Diferença de sensibilidade à insulina frente à semaglutida: 1,52 mg/min/kg; IC95% 0,53–2,52.
Dahl et al. (2022) - SURPASS-5	Ensaio randomizado, duplo-cego; 475 participantes com DM2 em uso de glargina; 40 semanas.	Tirzepatida 5, 10 ou 15 mg versus placebo, adicionados à insulina basal.	Mudança da HbA1c: −2,11; −2,40; −2,34 pontos percentuais, respectivamente, versus −0,86. Mudança do peso: −5,4; −7,5; −8,8 kg versus +1,6 kg.
Gastaldelli et al. (2022) - SURPASS-3 MRI	Subestudo de ensaio randomizado aberto; 296 participantes com DM2; 52 semanas.	Tirzepatida versus insulina degludeca.	Redução absoluta do conteúdo de gordura hepática de 8,09 pontos percentuais nas doses agrupadas de 10 e 15 mg, versus 3,38 com degludeca.
Heerspink et al. (2022) - SURPASS-4	Análise pós-hoc de ensaio randomizado aberto; 2.002 participantes randomizados com DM2 e elevado risco cardiovascular.	Tirzepatida versus insulina glargina.	Declínio anual da TFGe: −1,4 versus −3,6 mL/min/1,73 m². Desfecho renal composto: HR 0,58; IC95% 0,43–0,80.
Heerspink et al. (2023) - SURPASS-4	Análise pós-hoc do mesmo ensaio; avaliação renal em 52 semanas.	Tirzepatida versus insulina glargina.	Mudança da TFGe por cistatina C: −3,5 versus −5,3 mL/min/1,73 m²; diferença entre grupos de 1,8; IC95% 0,8–2,8.
Garvey et al. (2023) - SURMOUNT-2	Ensaio randomizado, duplo-cego; 938 adultos com DM2 e IMC ≥27 kg/m²; 72 semanas.	Tirzepatida 10 ou 15 mg versus placebo.	Mudança do peso: −12,8% e −14,7%, respectivamente, versus −3,2%. Perda ≥5% em 79–83% versus 32%.
Rosenstock et al. (2023) - SURPASS-6	Ensaio randomizado aberto; 1.428 participantes com DM2 em uso de insulina basal; 52 semanas.	Tirzepatida versus lispro, adicionadas à glargina.	HbA1c: −2,1 versus −1,1 pontos percentuais. Peso: −9,0 versus +3,2 kg. Hipoglicemia com glicemia <54 mg/dL ou grave: 0,4 versus 4,4 eventos/paciente-ano.
Gao et al. (2023) - SURPASS-AP-Combo	Ensaio randomizado aberto; 917 participantes com DM2 da região Ásia-Pacífico; 40 semanas.	Tirzepatida 5, 10 ou 15 mg versus glargina.	HbA1c <7% em 75,4%; 86,0%; 84,4%, respectivamente, versus 23,7% com glargina.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

Ma et al. (2024) - SURPASS-AP-Combo	Análise exploratória por IMC; 907 participantes analisados, incluindo 214 com IMC ≥30 kg/m²; 40 semanas.	Tirzepatida versus glargina, por categoria de IMC.	Benefícios glicêmicos e ponderais nas três categorias de IMC. Entre doses e categorias, mudanças de −2,0 a −2,8 pontos percentuais na HbA1c e de −5,5% a −10,8% no peso com tirzepatida.
Hoog et al. (2025)	Coorte retrospectiva com pareamento por escore de propensão; adultos com DM2; 12 meses.	Tirzepatida versus semaglutida injetável.	Entre pacientes sem uso prévio recente de agonistas de GLP-1, HbA1c: −1,3 versus −0,9 pontos percentuais; peso: −10,2 versus −6,1 kg. Resultados obtidos em subamostras com medidas disponíveis.
Nicholls et al. (2025) - SURPASS-CVOT	Ensaio randomizado, duplo-cego; adultos com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica.	Tirzepatida até 15 mg versus dulaglutida 1,5 mg.	Morte cardiovascular, infarto ou AVC: 12,2% versus 13,1%; HR 0,92; IC95,3% 0,83–1,01. Não inferioridade demonstrada; superioridade não demonstrada.
Nissen et al. (2026) - SURPASS-CVOT	Análise pós-hoc do mesmo ensaio; 13.165 participantes; duração mediana de tratamento de 46,9 meses.	Tirzepatida versus dulaglutida.	Desfecho cardiorrenal composto ampliado: 23,7% versus 27,4%; HR 0,84; IC95% 0,79–0,90.
Hepşen et al. (2026)	Estudo observacional multicêntrico; 2.549 pacientes com obesidade, com e sem DM2; até seis meses.	Tirzepatida versus semaglutida.	Na amostra integral, perda ponderal mediana de 14,4% versus 12,6%. No subgrupo com DM2, as reduções de HbA1c foram comparáveis entre os tratamentos.

Fonte: elaboração dos autores a partir das publicações consultadas.
Nota: HbA1c: hemoglobina glicada; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HR: razão de riscos; IC: intervalo de confiança. Os resultados correspondem às populações e análises originais. As amplitudes de Ma et al. (2024) abrangem diferentes doses e categorias de IMC, sem representar exclusivamente o subgrupo com obesidade. As estimativas de Dahl et al. (2022) correspondem à análise que considera a estratégia de tratamento, incluindo interrupções e terapia de resgate.

Controle glicêmico e mecanismos metabólicos

Heise et al. (2022) observaram melhora simultânea da função das células beta e da sensibilidade à insulina, oferecendo suporte fisiológico para os efeitos glicêmicos da tirzepatida. Entretanto, a amostra de 117 participantes e o acompanhamento de 28 semanas limitaram a avaliação da persistência desses efeitos. A melhora de parâmetros fisiológicos não demonstra, por si só, preservação duradoura das células beta ou prevenção de complicações do diabetes.

No SURPASS-5, a adição de tirzepatida à glargina produziu maior redução da HbA1c e perda de peso frente ao placebo associado à mesma insulina basal. Esse

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

resultado mostrou que a intensificação terapêutica pode melhorar simultaneamente parâmetros glicêmicos e ponderais, embora sua magnitude dependa da dose e do tratamento concomitante (Dahl et al., 2022). No SURPASS-6, a comparação com lispro também favoreceu a tirzepatida para HbA1c e peso, acompanhada de menor frequência de hipoglicemia. Os dois ensaios, contudo, responderam a perguntas distintas e não devem ser interpretados como estimativas intercambiáveis.

Gao et al. (2023) demonstraram maior proporção de participantes atingindo HbA1c <7% com tirzepatida em comparação com glargina na região Ásia-Pacífico. Ma et al. (2024) acrescentaram uma análise por categorias de IMC do mesmo ensaio, incluindo 214 participantes com IMC ≥30 kg/m². A identificação desse subgrupo aproxima a discussão da população com obesidade, mas os resultados exploratórios não constituem uma replicação independente dos achados de Gao et al.

Redução ponderal e efetividade na prática clínica

O SURMOUNT-2 demonstrou redução ponderal de 12,8% e 14,7% com tirzepatida 10 e 15 mg, respectivamente, frente a 3,2% com placebo em 72 semanas. Os resultados evidenciam benefício nas condições do ensaio, que incluiu adultos com DM2 e IMC ≥27 kg/m². Como esse limite abrange sobrepeso e obesidade, as estimativas integrais descrevem a população com excesso de peso e não exclusivamente aquela com IMC ≥30 kg/m² (Garvey et al., 2023).

Na prática clínica, Hoog et al. (2025) observaram maiores reduções de HbA1c e peso entre usuários de tirzepatida em comparação com semaglutida. O pareamento por escore de propensão buscou equilibrar características mensuradas, mas não elimina diferenças não registradas, como adesão, acesso ao tratamento e decisões de titulação. A disponibilidade de medidas apenas em subamostras também restringe a representatividade dos resultados. Dessa forma, as associações observadas complementam os ensaios, sem demonstrar superioridade causal em todas as doses ou condições de uso.

Hepşen et al. (2026) encontraram maior perda ponderal com tirzepatida na população integral com obesidade, enquanto as reduções de HbA1c foram comparáveis no subgrupo com DM2. Essa diferença entre os resultados ponderais e glicêmicos reforça a necessidade de considerar as características das amostras e os

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

desfechos separadamente. A perda ponderal global não deve ser atribuída exclusivamente aos participantes com diabetes.

Desfechos hepáticos e renais

No SURPASS-3 MRI, Gastaldelli et al. (2022) identificaram maior redução do conteúdo de gordura hepática com tirzepatida em comparação com degludeca. O achado amplia a avaliação dos efeitos metabólicos para a gordura ectópica, mas a mensuração por ressonância magnética não equivale à avaliação histológica de fibrose ou à demonstração de prevenção de cirrose, descompensação e mortalidade hepática. Essas conclusões exigem desfechos específicos e acompanhamento apropriado. Nesta síntese, a discussão hepática se fundamenta no subestudo de imagem, sem incorporar resultados histológicos de outras populações às estimativas apresentadas.

As análises de Heerspink et al. (2022; 2023) mostraram menor declínio da TFGe com tirzepatida frente à glargina. A avaliação por cistatina C contribuiu para examinar a função renal por um marcador menos dependente da massa muscular do que a creatinina. Contudo, ambas as publicações derivaram do SURPASS-4 e apresentaram análises pós-hoc, devendo ser interpretadas como resultados complementares de um mesmo ensaio.

Também é necessário distinguir mudança da TFGe, albuminúria e ocorrência de eventos renais. O composto renal da análise de 2022 incluiu macroalbuminúria, componente que deve ser considerado na interpretação de sua redução. O benefício no composto não demonstra necessariamente efeito de igual magnitude sobre insuficiência renal ou necessidade de terapia renal substitutiva.

Desfechos cardiovasculares e cardiorrenais

Nicholls et al. (2025) demonstraram não inferioridade da tirzepatida à dulaglutida para o composto de morte cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral. A superioridade não foi demonstrada, apesar da diferença numérica favorável à tirzepatida. Portanto, o resultado não sustenta afirmar maior proteção para esse desfecho primário. Sua aplicabilidade corresponde principalmente a adultos com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica, população que não representa todos os pacientes com DM2 e obesidade.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

Nissen et al. (2026) examinaram, no mesmo ensaio, um composto ampliado que reuniu mortalidade por todas as causas, infarto, AVC, revascularização coronariana, hospitalização por insuficiência cardíaca e eventos renais. A análise encontrou menor ocorrência do composto com tirzepatida, mas seu caráter pós-hoc e a diversidade clínica dos componentes exigem interpretação exploratória. O resultado complementa o ensaio principal e não substitui sua conclusão de não inferioridade cardiovascular.

Quadro 2. Aplicabilidade clínica e limitações interpretativas das publicações.

Publicação ou estudo de origem	Aplicabilidade à população de interesse	Limitações e interpretação
Heise et al. (2022)	Adultos com DM2; resultados apresentados para a população total.	Amostra pequena, acompanhamento de 28 semanas e desfechos mecanísticos. Não demonstra prevenção de complicações.
Dahl et al. (2022) - SURPASS-5	Adultos com DM2 em uso de insulina basal.	Resultados relacionados à adição de tirzepatida à glargina; não representam todas as estratégias terapêuticas nem exclusivamente participantes com obesidade.
Gastaldelli et al. (2022) - SURPASS-3 MRI	Participantes com DM2 selecionados para subestudo de imagem.	A seleção para o subestudo limita a generalização. Redução da gordura hepática não equivale a regressão de fibrose ou benefício clínico hepático.
Heerspink et al. (2022; 2023) - SURPASS-4	Adultos com DM2 e elevado risco cardiovascular.	Análises pós-hoc do mesmo ensaio. TFGe, albuminúria e composto renal requerem interpretações distintas.
Garvey et al. (2023) - SURMOUNT-2	Adultos com DM2 e IMC ≥27 kg/m².	Inclui sobrepeso e obesidade. Os resultados globais não são estimativas exclusivas para IMC ≥30 kg/m².
Rosenstock et al. (2023) - SURPASS-6	Adultos com DM2 em uso de insulina basal que necessitavam intensificação.	Ensaio aberto. Benefícios e hipoglicemia devem ser interpretados em relação à comparação específica com lispro.
Gao et al. (2023) e Ma et al. (2024) - SURPASS-AP-Combo	Adultos com DM2 da região Ásia-Pacífico; análise adicional por IMC.	As duas publicações compartilham o mesmo ensaio. A análise por IMC é exploratória; amplitudes entre categorias não representam apenas o subgrupo com obesidade.
Hoog et al. (2025)	Usuários de tirzepatida ou semaglutida com DM2 na prática clínica.	Confundimento residual, diferenças de exposição e disponibilidade de medidas em subamostras limitam inferências causais.
Nicholls et al. (2025) e Nissen et al. (2026)- SURPASS-CVOT	Adultos com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica.	O ensaio principal demonstrou não inferioridade cardiovascular. O composto cardiorrenal ampliado foi analisado pós-hoc. Não são estudos independentes.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

Hepşen et al. (2026)	Pessoas com obesidade, com e sem DM2.	Desenho observacional e acompanhamento de até seis meses. Resultados da amostra total precisam ser diferenciados daqueles do subgrupo com diabetes.

Fonte: elaboração dos autores a partir das publicações consultadas.
Nota: o quadro apresenta uma análise narrativa de aplicabilidade e limitações; não corresponde à aplicação formal de ferramentas de risco de viés ou à classificação da certeza da evidência.

Segurança e limitações da síntese

Os eventos adversos gastrointestinais, especialmente náuseas, diarreia e vômitos, constituíram manifestações frequentes. No SURMOUNT-2, foram predominantemente leves ou moderados, com interrupção por esses eventos em menos de 5% dos participantes. Foram relatados eventos adversos graves em 68 participantes e duas mortes no grupo de 10 mg, consideradas pelos investigadores como não relacionadas ao tratamento. Esses dados devem ser interpretados no contexto do ensaio, sem permitir conclusões gerais sobre eventos raros (Garvey et al., 2023).

No SURPASS-6, a menor frequência de hipoglicemia frente à lispro correspondeu à comparação entre duas estratégias de intensificação da insulina basal. Esse achado não significa ausência de risco quando a tirzepatida é utilizada com medicamentos capazes de provocar hipoglicemia (Rosenstock et al., 2023). Na coorte de Hepşen et al. (2026), pelo menos um evento adverso foi registrado em 51,0% dos usuários de tirzepatida e 50,9% dos usuários de semaglutida, sendo os gastrointestinais os mais frequentes. A comparação observacional também está sujeita a diferenças na detecção e no registro dos eventos.

A síntese não permite concluir sobre equivalência de segurança para pancreatite, eventos biliares ou outros eventos raros. A ausência de destaque de determinado evento nas publicações examinadas não comprova sua ausência, e a avaliação de riscos pouco frequentes exige amostras e períodos de observação adequados.

As diferenças de dose, comparador, tratamento de base e acompanhamento limitaram a comparação direta entre as estimativas. Reduções do peso em quilogramas e em porcentagem constituem medidas distintas, assim como mudanças da TFGe e ocorrência de eventos renais. Além disso, as associações de

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

estudos observacionais não possuem a mesma interpretação causal dos resultados de ensaios randomizados.

Por seu delineamento narrativo, esta revisão não assegura identificação exaustiva de todas as publicações pertinentes e está sujeita à seleção da literatura e à disponibilidade das informações consultadas. A ausência de metanálise, avaliação formal do risco de viés e classificação da certeza da evidência restringe conclusões sobre o efeito global e a robustez do conjunto. A sobreposição entre relatórios do mesmo ensaio também impede somar seus participantes como populações independentes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As publicações examinadas apontam benefícios da tirzepatida sobre controle glicêmico e redução ponderal em adultos com DM2, acompanhados de melhora de parâmetros fisiológicos e de resultados favoráveis em marcadores hepáticos e renais. A aplicação desses achados a pessoas com obesidade deve considerar a composição das amostras e a disponibilidade de análises específicas por IMC. No campo cardiovascular, a não inferioridade frente à dulaglutida foi demonstrada no desfecho primário do SURPASS-CVOT, enquanto os resultados do composto cardiorrenal ampliado permanecem de natureza exploratória.

A interpretação dos benefícios deve considerar o comparador, a dose, o acompanhamento e a tolerabilidade, sobretudo gastrointestinal. As limitações da seleção narrativa e a ausência de avaliações metodológicas formais recomendam cautela quanto à generalização dos resultados. Estudos com acompanhamento prolongado e análises específicas para pessoas com DM2 e obesidade poderão esclarecer a persistência dos efeitos, a segurança e o impacto sobre complicações clínicas.

REFERÊNCIAS

BAJAJ, M.; MCCOY, R. G.; BALAPATTABI, K. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of diabetes: standards of care in diabetes–2026. **Diabetes Care**, v. 49, p. S166-S182, 2026.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

COSKUN, Tamer et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. **Molecular metabolism**, v. 18, p. 3-14, 2018.

DAHL, Dominik et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. **Jama**, v. 327, n. 6, p. 534-545, 2022.

DAVIES, Melanie J. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Diabetologia**, v. 65, n. 12, p. 1925-1966, 2022.

FRÍAS, Juan 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.

JASTREBOFF, Ania M. et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 3, p. 205-216, 2022.

GAO, Leili et al. Tirzepatide versus insulin glargine as second-line or third-line therapy in type 2 diabetes in the Asia-Pacific region: the SURPASS-AP-Combo trial. **Nature Medicine**, v. 29, n. 6, p. 1500-1510, 2023.

GARVEY, W. Timothy et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 402, n. 10402, p. 613-626, 2023.

GASTALDELLI, Amalia et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 10, n. 6, p. 393-406, 2022.

GUYATT, Gordon et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. **Journal of clinical epidemiology**, v. 64, n. 4, p. 383-394, 2011.

HEERSPINK, Hiddo JL et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 10, n. 11, p. 774-785, 2022.

HEERSPINK, Hiddo JL et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on cystatin C–based kidney function: a SURPASS-4 post hoc analysis. **Diabetes care**, v. 46, n. 8, p. 1501-1506, 2023.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 19/09/2026 - **Accepted:** 17/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/1xehbz24
Pages: 1-20

HEISE, Tim et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 10, n. 6, p. 418-429, 2022.

HEPŞEN, Sema et al. Real-World Comparison of Short-Term Adverse Events, Treatment Persistence, and Efficacy of Semaglutide and Tirzepatide: A Nationwide Multicenter Study. **Obesity Facts**, 2026.

HIGGINS, J.; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1. 0 Wiley. **Blackwell**, v. 2011, p. 102-8, 2011.

HOOG, Meredith M. et al. Real-world effectiveness of tirzepatide versus semaglutide on HbA1c and weight in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Therapy**, v. 16, n. 11, p. 2237-2256, 2025.

LOOMBA, Rohit et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction–associated steatohepatitis with liver fibrosis. **New England Journal of Medicine**, v. 391, n. 4, p. 299-310, 2024.

MA, Jianhua et al. Efficacy and safety of tirzepatide in people with type 2 diabetes by baseline body mass index: An exploratory subgroup analysis of SURPASS-AP-Combo. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 26, n. 4, p. 1454-1463, 2024.

NICHOLLS, Stephen 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.

NISSEN, Steven E. et al. Cardiorenal outcomes with tirzepatide compared with dulaglutide in patients with diabetes and cardiovascular disease: a post hoc analysis of the SURPASS-CVOT randomized clinical trial. **JAMA cardiology**, v. 11, n. 6, p. 544-552, 2026.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **bmj**, v. 372, 2021.

ROSENSTOCK, Julio et al. Tirzepatide vs insulin lispro added to basal insulin in type 2 diabetes: the SURPASS-6 randomized clinical trial. **Jama**, v. 330, n. 17, p. 1631-1640, 2023.

STERNE, Jonathan AC et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **bmj**, v. 355, 2016.

STERNE, Jonathan AC et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **bmj**, v. 366, 2019.

CC BY