

NOVA ERA DO TRATAMENTO DA OBESIDADE: EFEITOS DOS AGONISTAS DO GLP-1, DUPLOS (GIP) E TRIPLOS (GLUCAGON) NO DIABETES MELLITUS, OBESIDADE E DEMAIS DESFECHOS SISTÊMICOS – REVISÃO INTEGRATIVA

A New Era in Obesity Treatment: Effects of GLP-1 Receptor Agonists, Dual GIP/GLP-1 Agonists, and Triple GIP/GLP-1/Glucagon Agonists on Diabetes Mellitus, Obesity, and Other Systemic Outcomes - An Integrative Review

Danilo Gustavo Gonçalves Ferreira Romanelli¹, Ana Cristina Faria Silva Romanelli²

E-mail correspondente: daniloromanelli@yahoo.com.br

Data de publicação: 27 de Julho de 2026

DOI: <http://doi.org/10.55703/27644006060304>

RESUMO

Objetivo: Analisar os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1, dos agonistas duplos GIP/GLP-1 e dos agonistas triplos GIP/GLP-1/glucagon sobre a redução do peso corporal, o controle do diabetes mellitus tipo 2 e os principais desfechos sistêmicos associados à obesidade. **Métodos:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, com busca em PubMed/MEDLINE e rastreamento complementar nas bases Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library e ClinicalTrials.gov. Foram incluídos estudos primários publicados entre janeiro de 2015 e julho de 2026, envolvendo adultos com obesidade, sobrepeso, diabetes tipo 2 ou complicações relacionadas à adiposidade. Foram priorizados ensaios clínicos randomizados de fases II e III, estudos de desfechos cardiovasculares e renais, extensões de longo prazo e subestudos clínicos. A amostra final foi composta por 35 estudos, sendo 17 sobre liraglutida ou semaglutida, 14 sobre tirzepatida e quatro sobre retatrutida. **Resultados:** A liraglutida promoveu perdas médias de peso entre aproximadamente 6% e 8%, enquanto a semaglutida 2,4 mg alcançou reduções próximas de 15% em indivíduos sem diabetes. A tirzepatida produziu perdas superiores a 20% em pessoas com obesidade sem diabetes e reduções expressivas da hemoglobina glicada em pacientes com diabetes tipo 2. A retatrutida apresentou perda ponderal de até 24,2% em estudo de fase II e confirmou elevada eficácia glicêmica e ponderal em ensaio de fase III. A semaglutida demonstrou redução de eventos cardiovasculares e renais, além de benefícios em insuficiência cardíaca, osteoartrite e doença hepática metabólica. A tirzepatida apresentou efeitos favoráveis sobre insuficiência cardíaca, apneia obstrutiva do sono, esteato-hepatite e prevenção da progressão do pré-diabetes. Os eventos adversos mais frequentes foram gastrointestinais, principalmente durante o escalonamento das doses. Estudos de retirada demonstraram recuperação significativa do peso após interrupção do tratamento. **Conclusão:** A evolução do agonismo isolado do GLP-1 para estratégias duplas e triplas ampliou substancialmente a eficácia da farmacoterapia da obesidade. Semaglutida e tirzepatida apresentam evidências consistentes sobre desfechos metabólicos e sistêmicos, enquanto a retatrutida representa uma alternativa promissora, ainda dependente de confirmação de segurança e benefício cardiovascular e renal em longo prazo. O tratamento deve ser individualizado, contínuo e associado a intervenções nutricionais, comportamentais e funcionais.

Palavras-chave: Obesidade; Agonistas do Receptor de GLP-1; Diabetes Mellitus Tipo 2; Perda de Peso; Doenças Cardiometabólicas.

ABSTRACT

Objective: To analyze the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, dual GIP/GLP-1 receptor agonists, and triple GIP/GLP-1/glucagon receptor agonists on body weight reduction, type 2 diabetes mellitus control, and the main systemic outcomes associated with obesity. **Methods:** An integrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, with complementary searches in Scopus, Web of Science, Embase, the Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov. Primary studies published between January 2015 and July 2026 were included if they involved adults with obesity, overweight, type 2 diabetes, or adiposity-related complications. Phase II and III randomized clinical trials, cardiovascular and renal outcome trials, long-term extensions, and clinically relevant substudies were prioritized. The final sample comprised 35 studies, including 17 on liraglutide or semaglutide, 14 on tirzepatide, and four on retatrutide. **Results:** Liraglutide produced mean weight reductions of approximately 6% to 8%, whereas semaglutide 2.4 mg achieved reductions close to 15% in individuals without diabetes. Tirzepatide resulted in weight loss exceeding 20% in people with obesity without diabetes and produced substantial glycated hemoglobin reductions in patients with type 2 diabetes. Retatrutide achieved weight loss of up to 24.2% in a phase II

trial and confirmed marked glycemic and weight-reduction efficacy in a phase III study. Semaglutide reduced cardiovascular and renal events and improved outcomes related to heart failure, osteoarthritis, and metabolic liver disease. Tirzepatide showed favorable effects on heart failure, obstructive sleep apnea, metabolic steatohepatitis, and progression from prediabetes to type 2 diabetes. Gastrointestinal adverse events were the most frequently reported, particularly during dose escalation. Withdrawal trials demonstrated substantial weight regain after treatment discontinuation. **Conclusion:** The transition from isolated GLP-1 receptor agonism to dual and triple receptor agonism has substantially increased the efficacy of obesity pharmacotherapy. Semaglutide and tirzepatide have consistent evidence supporting metabolic and systemic benefits, whereas retatrutide remains a promising investigational therapy that requires further confirmation of long-term safety and cardiovascular and renal effectiveness. Treatment should be individualized, continuous, and combined with nutritional, behavioral, and functional interventions.

Keywords: Obesity; Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists; Type 2 Diabetes Mellitus; Weight Loss; Cardiometabolic Diseases.

INTRODUÇÃO

A obesidade constitui uma doença crônica, progressiva, recidivante e de etiologia multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo e por alterações neuroendócrinas, metabólicas, inflamatórias e

comportamentais que dificultam a manutenção da perda ponderal. Sua relevância clínica ultrapassa a elevação do índice de massa corporal, uma vez que a adiposidade excessiva participa diretamente da fisiopatologia do diabetes

mellitus tipo 2, da hipertensão arterial, da dislipidemia, da doença cardiovascular aterosclerótica, da insuficiência cardíaca, da doença renal crônica, da esteatose hepática associada à disfunção metabólica, da apneia obstrutiva do sono e de limitações osteoarticulares. Nesse contexto, o tratamento da obesidade deve ser compreendido como uma intervenção destinada não apenas à redução do peso corporal, mas também à modificação do risco cardiometabólico e à prevenção de complicações sistêmicas.

Durante décadas, as estratégias terapêuticas para obesidade permaneceram centradas em restrição calórica, aumento da atividade física e intervenções comportamentais. Embora essas medidas sejam indispensáveis, a resposta isolada costuma ser limitada pela ativação de mecanismos compensatórios, como aumento da fome, redução da saciedade, diminuição do gasto energético e adaptação metabólica. Essas respostas fisiológicas favorecem a recuperação do peso perdido e explicam, em parte, a elevada taxa de recorrência após intervenções exclusivamente comportamentais. A introdução da liraglutida em dose de 3,0 mg representou um marco inicial na farmacoterapia moderna da obesidade, demonstrando que a modulação do receptor do peptídeo

semelhante ao glucagon tipo 1, ou GLP-1, poderia produzir perda ponderal clinicamente relevante e melhorar parâmetros glicêmicos e cardiometabólicos em pessoas com e sem diabetes tipo 2 (1,2). Além disso, os benefícios observados em indivíduos com obesidade e apneia obstrutiva do sono indicaram que a redução farmacológica da adiposidade poderia repercutir sobre complicações respiratórias associadas ao excesso de peso (3).

O GLP-1 é um hormônio incretínico secretado principalmente pelas células enteroendócrinas intestinais em resposta à ingestão de nutrientes. Sua ativação promove secreção de insulina dependente da glicose, redução da liberação de glucagon, retardamento do esvaziamento gástrico e modulação central do apetite e da saciedade. Essas propriedades tornaram os agonistas do receptor de GLP-1 importantes agentes para o tratamento do diabetes tipo 2 e, posteriormente, da obesidade. Entretanto, a relevância dessa classe não permaneceu restrita ao controle glicêmico e à redução do peso. O estudo LEADER demonstrou que a liraglutida reduziu eventos cardiovasculares maiores e mortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 e elevado risco cardiovascular (4). De modo semelhante, o SUSTAIN-6

identificou redução de eventos cardiovasculares com semaglutida subcutânea, além de sinais favoráveis sobre desfechos renais, consolidando a hipótese de que o agonismo do GLP-1 poderia exercer efeitos vasculares, renais, inflamatórios e metabólicos adicionais (5).

A semaglutida em dose semanal de 2,4 mg ampliou substancialmente a eficácia farmacológica observada no tratamento da obesidade. No programa STEP, a terapia promoveu perda média de peso próxima de 15% em adultos sem diabetes e reduções expressivas, embora geralmente menores, em pacientes com diabetes tipo 2 (6,7). Estudos de manutenção demonstraram que a continuidade terapêutica é fundamental para preservação da perda ponderal, enquanto a suspensão do medicamento se associa a recuperação significativa do peso, reforçando a natureza crônica e recidivante da obesidade (8). A semaglutida também apresentou efeitos sobre condições diretamente relacionadas à adiposidade, incluindo esteato-hepatite metabólica, na qual aumentou a frequência de resolução da atividade inflamatória hepática, embora sem demonstração conclusiva inicial de regressão da fibrose (9). Comparações diretas mostraram superioridade ponderal da semaglutida semanal em relação à

liraglutida diária, evidenciando a evolução da eficácia dentro da própria classe dos agonistas do GLP-1 (10). A manutenção dos resultados por até dois anos confirmou que a resposta poderia ser sustentada durante o tratamento continuado (11).

O impacto clínico da semaglutida tornou-se ainda mais relevante quando seus benefícios passaram a ser demonstrados em desfechos sistêmicos e cardiovasculares. O estudo SELECT evidenciou redução de eventos cardiovasculares maiores em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, doença cardiovascular estabelecida e ausência de diabetes, fornecendo uma das primeiras demonstrações de que o tratamento farmacológico da obesidade poderia modificar o prognóstico cardiovascular independentemente do diagnóstico de diabetes tipo 2 (12). Em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade, com ou sem diabetes, a semaglutida melhorou sintomas, capacidade funcional, qualidade de vida e parâmetros inflamatórios (13,14). O estudo FLOW acrescentou evidência de proteção renal ao demonstrar redução da progressão da doença renal crônica e de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 (15). Além disso, a

melhora de dor e função física em pessoas com obesidade e osteoartrite do joelho ampliou o espectro de benefícios para desfechos musculoesqueléticos e funcionais (16). Mais recentemente, a formulação oral da semaglutida também demonstrou redução de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 de alto risco, indicando que a cardioproteção da molécula não está restrita à via subcutânea (17).

Apesar dos avanços obtidos com os agonistas do receptor de GLP-1, a busca por maior eficácia glicêmica e ponderal impulsionou o desenvolvimento de moléculas capazes de ativar simultaneamente diferentes receptores hormonais. A tirzepatida, agonista duplo dos receptores do polipeptídeo insulínico dependente da glicose, ou GIP, e do GLP-1, inaugurou uma nova etapa da terapêutica incretínica. Nos estudos SURPASS, o medicamento promoveu reduções expressivas da hemoglobina glicada e do peso corporal em diferentes estágios do diabetes tipo 2, incluindo pacientes tratados apenas com medidas não farmacológicas, metformina, insulina basal ou esquemas terapêuticos mais complexos (18-21). Em comparação direta, a tirzepatida demonstrou maior redução glicêmica e ponderal do que a semaglutida 1,0 mg em indivíduos com

diabetes tipo 2, embora essa comparação não envolvesse a dose de 2,4 mg utilizada especificamente para obesidade (19).

Nos estudos SURMOUNT, a tirzepatida produziu perda média de peso superior a 20% em adultos com obesidade sem diabetes, aproximando a farmacoterapia de magnitudes tradicionalmente associadas a intervenções metabólicas mais invasivas (22). Em pessoas com obesidade e diabetes tipo 2, a redução ponderal foi menor, porém permaneceu clinicamente expressiva e acompanhada de melhora substancial do controle glicêmico (23). A associação com intervenção intensiva de estilo de vida ampliou a perda de peso, demonstrando que a farmacoterapia pode atuar de forma complementar às estratégias comportamentais (24). Entretanto, estudos de retirada evidenciaram recuperação ponderal importante após a suspensão, reforçando que a eficácia depende da continuidade do tratamento e que a obesidade não deve ser abordada como uma condição de terapia temporária (25).

A tirzepatida também apresentou efeitos relevantes sobre complicações sistêmicas da obesidade. Em pacientes com apneia obstrutiva do sono, reduziu de forma acentuada o índice de apneia-

hipopneia, a carga hipóxica, o peso corporal e marcadores cardiometabólicos (26). Em indivíduos com esteato-hepatite associada à disfunção metabólica e fibrose, aumentou a resolução da doença inflamatória hepática e apresentou sinais favoráveis sobre regressão da fibrose (27). No estudo SUMMIT, reduziu eventos de piora da insuficiência cardíaca em pacientes com obesidade e fração de ejeção preservada, além de melhorar sintomas e qualidade de vida (28). O seguimento prolongado de indivíduos com pré-diabetes indicou redução expressiva da progressão para diabetes tipo 2 durante o tratamento, sugerindo potencial preventivo associado à perda ponderal sustentada e à melhora da fisiologia glicêmica (29). Em comparação direta com a semaglutida 2,4 mg, a tirzepatida produziu maior perda média de peso, embora ambas as terapias tenham apresentado benefícios clinicamente relevantes (30). No campo cardiovascular, o estudo SURPASS-CVOT demonstrou não inferioridade da tirzepatida em relação à dulaglutida, mas não confirmou superioridade estatística sobre esse agonista de GLP-1 com benefício cardiovascular previamente estabelecido (31).

A evolução mais recente da farmacoterapia incretínica envolve

moléculas com ação simultânea sobre três receptores metabólicos. A retatrutida combina agonismo dos receptores de GIP, GLP-1 e glucagon, buscando integrar redução do apetite, melhora da secreção e sensibilidade à insulina, modulação do glucagon e aumento do gasto energético. Em estudo de fase II com indivíduos com obesidade, a molécula promoveu reduções médias de peso superiores a 20%, com resposta dose-dependente e ausência de platô ponderal evidente ao término do acompanhamento (32). Em pacientes com diabetes tipo 2, também produziu reduções expressivas da hemoglobina glicada e do peso corporal (33). Resultados em doença hepática esteatótica metabólica mostraram diminuição acentuada do conteúdo de gordura hepática, sugerindo potencial efeito sobre o metabolismo lipídico hepático e visceral (34). A publicação do primeiro ensaio de fase III confirmou elevada eficácia glicêmica e ponderal em pessoas com diabetes tipo 2, embora ainda permaneçam necessárias evidências mais amplas sobre segurança prolongada, eventos cardiovasculares, desfechos renais e comparação direta com semaglutida e tirzepatida (35).

Apesar da consistência dos resultados, a interpretação comparativa entre agonistas isolados, duplos e triplos

exige cautela. Os ensaios apresentam diferenças quanto à presença de diabetes, gravidade da obesidade, duração do acompanhamento, dose utilizada, comparadores, intensidade da intervenção comportamental e métodos de tratamento estatístico dos dados ausentes. A superioridade na redução do peso não implica necessariamente superioridade em mortalidade, eventos cardiovasculares, proteção renal ou segurança em longo prazo. Além disso, a frequência de eventos gastrointestinais, as descontinuações, os possíveis efeitos sobre vesícula biliar, frequência cardíaca, composição corporal e recuperação ponderal após retirada permanecem aspectos centrais para a tomada de decisão clínica.

METODOLOGIA

O presente estudo caracterizou-se como uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e finalidade descritivo-analítica, desenvolvida com o propósito de sintetizar criticamente as evidências disponíveis sobre os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1, dos agonistas duplos dos receptores GIP/GLP-1 e dos agonistas triplos dos receptores GIP/GLP-1/glucagon no tratamento da obesidade, no controle do diabetes

Diante desse cenário, torna-se necessária uma síntese integrada das evidências disponíveis que permita compreender a transição do agonismo isolado do GLP-1 para as estratégias de agonismo duplo GIP/GLP-1 e triplo GIP/GLP-1/glucagon. Assim, esta revisão integrativa teve como objetivo analisar os efeitos dessas terapias sobre a redução do peso corporal, o controle do diabetes mellitus tipo 2 e os principais desfechos sistêmicos, incluindo repercussões cardiovasculares, renais, hepáticas, respiratórias, funcionais e osteoarticulares, bem como discutir suas limitações, segurança, necessidade de continuidade e perspectivas para o tratamento contemporâneo da obesidade.

mellitus tipo 2 e em desfechos sistêmicos associados. A revisão integrativa foi escolhida por possibilitar a reunião e a comparação de estudos com diferentes populações, intervenções, comparadores e desfechos clínicos, permitindo uma compreensão abrangente da evolução da farmacoterapia incretínica e de suas repercussões metabólicas, cardiovasculares, renais, hepáticas, respiratórias, funcionais e osteoarticulares.

A elaboração da revisão foi conduzida mediante as seguintes etapas: definição da questão norteadora; estabelecimento dos critérios de elegibilidade; construção da estratégia de busca; identificação e seleção dos estudos; extração padronizada das informações; avaliação crítica da qualidade metodológica; organização dos achados por classes farmacológicas e desfechos; e síntese interpretativa das evidências. A questão norteadora foi formulada nos seguintes termos: quais são os efeitos dos agonistas isolados do receptor de GLP-1, dos agonistas duplos GIP/GLP-1 e dos agonistas triplos GIP/GLP-1/glucagon sobre a redução do peso corporal, o controle glicêmico e os desfechos sistêmicos em adultos com obesidade, sobrepeso, diabetes mellitus tipo 2 ou complicações relacionadas à adiposidade?

A estruturação da pergunta de pesquisa considerou os componentes da estratégia PICOS. A população foi constituída por adultos com idade igual ou superior a 18 anos, com obesidade, sobrepeso associado a comorbidades, diabetes mellitus tipo 2 ou condições sistêmicas relacionadas ao excesso de adiposidade. As intervenções compreenderam liraglutida, semaglutida, tirzepatida e retatrutida, administradas nas doses e esquemas avaliados nos

respectivos ensaios clínicos. Os comparadores incluíram placebo, intervenção de estilo de vida, insulina glargina, dulaglutida, liraglutida, semaglutida ou outros tratamentos ativos utilizados nos estudos originais. Os desfechos de interesse abrangeram variação absoluta e relativa do peso corporal, proporção de participantes que alcançaram perdas ponderais clinicamente relevantes, alteração da hemoglobina glicada, controle do diabetes tipo 2, progressão de pré-diabetes para diabetes, eventos cardiovasculares maiores, mortalidade, insuficiência cardíaca, progressão da doença renal crônica, doença hepática metabólica, apneia obstrutiva do sono, osteoartrite, capacidade funcional, qualidade de vida e segurança. Quanto ao delineamento, foram priorizados ensaios clínicos randomizados de fases II e III, estudos de desfechos cardiovasculares e renais, extensões randomizadas e subestudos clínicos previamente especificados.

A busca bibliográfica foi realizada no período de julho de 2026, com atualização final em 23 de julho de 2026. A pesquisa principal foi conduzida no PubMed/MEDLINE e complementada pelo rastreamento de registros em bases e plataformas científicas reconhecidas,

incluindo Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library e ClinicalTrials.gov, além da conferência dos metadados nas páginas oficiais dos periódicos responsáveis pelas publicações. Também foi efetuada busca manual nas listas de referências dos estudos considerados centrais, especialmente nos programas clínicos SCALE, LEADER, SUSTAIN, STEP, SELECT, FLOW, SURPASS, SURMOUNT, SUMMIT e TRANSCEND, com a finalidade de identificar publicações primárias potencialmente relevantes e reduzir o risco de omissão de ensaios fundamentais.

A estratégia de busca combinou descritores controlados e termos livres relacionados à obesidade, ao diabetes tipo 2, aos medicamentos investigados e aos principais desfechos sistêmicos. Foram empregados, isoladamente e em diferentes combinações, os termos em inglês “obesity”, “overweight”, “type 2 diabetes mellitus”, “weight loss”, “body weight”, “GLP-1 receptor agonist”, “glucagon-like peptide-1 receptor agonist”, “liraglutide”, “semaglutide”, “dual GIP/GLP-1 receptor agonist”, “tirzepatide”, “triple GIP/GLP-1/glucagon receptor agonist”, “retatrutide”, “cardiovascular outcomes”, “major adverse cardiovascular events”, “heart failure”, “chronic kidney disease”,

“renal outcomes”, “metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease”, “metabolic dysfunction-associated steatohepatitis”, “obstructive sleep apnea”, “osteoarthritis”, “glycemic control” e “diabetes prevention”. Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram utilizados para combinar os termos referentes à população, intervenção e desfechos. A busca concentrou-se em estudos publicados entre janeiro de 2015 e julho de 2026, intervalo correspondente à consolidação clínica da liraglutida em dose antiobesidade e ao desenvolvimento subsequente da semaglutida, tirzepatida e retatrutida.

Foram considerados elegíveis artigos originais, publicados integralmente em periódicos científicos revisados por pares, que avaliaram seres humanos adultos e apresentaram resultados primários de eficácia, segurança ou desfechos sistêmicos relacionados aos agonistas de GLP-1, GIP/GLP-1 ou GIP/GLP-1/glucagon. Foram incluídos estudos com participantes com ou sem diabetes tipo 2, desde que apresentassem obesidade, sobrepeso com comorbidade ou condição clínica diretamente relacionada à adiposidade. Ensaio cardiovasculares e renais foram incluídos mesmo quando a perda ponderal não constituiu o desfecho

primário, em razão de sua relevância para a avaliação da capacidade dessas terapias de modificar o prognóstico sistêmico. Extensões de ensaios e subestudos foram aceitos quando apresentaram desfechos distintos e clinicamente relevantes, como prevenção do diabetes, manutenção da perda ponderal, gordura hepática, fibrose, insuficiência cardíaca, apneia do sono ou osteoartrite.

Foram excluídos estudos pré-clínicos, experimentos com animais ou culturas celulares, relatos e séries de casos, estudos observacionais sem grupo comparador, revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises, editoriais, comentários, cartas ao editor, protocolos sem resultados publicados, resumos de congressos sem artigo completo, estudos pediátricos e publicações que não apresentassem relação direta com os desfechos definidos. Também foram excluídas análises secundárias redundantes da mesma população quando não acrescentavam um desfecho específico à revisão. Nos casos de múltiplas publicações derivadas de um mesmo programa clínico, foi selecionado o artigo principal e foram mantidas apenas as extensões ou análises que apresentassem resultados originais e relevantes para a compreensão

longitudinal ou multissistêmica do tratamento.

A seleção foi conduzida em duas etapas. Inicialmente, os títulos e resumos recuperados foram examinados para verificação de pertinência temática e adequação aos critérios de elegibilidade. Posteriormente, os artigos potencialmente relevantes foram avaliados em texto completo. Duplicatas, publicações secundárias sem resultados adicionais e estudos que não atendiam à população, intervenção, comparador ou desfechos predefinidos foram removidos. Após a triagem e a avaliação integral, foram selecionados 35 estudos primários, reais e rastreáveis, que constituíram a base final da revisão. A amostra foi composta por 17 estudos relacionados aos agonistas do receptor de GLP-1, 14 estudos sobre o agonista duplo GIP/GLP-1 tirzepatida e quatro estudos sobre o agonista triplo GIP/GLP-1/glucagon retatrutida.

A extração dos dados foi realizada por meio de instrumento padronizado, elaborado especificamente para esta revisão. Foram registrados autores, ano de publicação, identificação do ensaio clínico, delineamento, fase de desenvolvimento, número de participantes, características da população, presença ou ausência de diabetes tipo 2,

intervenção, dose, frequência de administração, duração do tratamento, comparador, desfechos primários e secundários, magnitude da perda ponderal, alteração da hemoglobina glicada, proporção de participantes que atingiram metas de redução do peso, resultados cardiovasculares, renais, hepáticos, respiratórios, funcionais e osteoarticulares, eventos adversos, descontinuações, limitações e relevância clínica. Quando disponíveis, foram extraídas medidas de efeito, como diferenças médias, hazard ratios, riscos relativos, intervalos de confiança e níveis de significância estatística.

A avaliação crítica dos estudos considerou os principais domínios metodológicos aplicáveis aos ensaios clínicos randomizados, incluindo adequação da geração da sequência de randomização, ocultação da alocação, mascaramento de participantes, pesquisadores e avaliadores, equilíbrio entre os grupos, perdas durante o acompanhamento, adesão, tratamento dos dados ausentes, validade dos instrumentos de mensuração, consistência entre os desfechos previamente definidos e aqueles relatados, além da possibilidade de relato seletivo. Essa avaliação foi orientada pelos domínios da ferramenta Cochrane Risk of Bias 2, sem a exclusão

automática de estudos com limitações moderadas, uma vez que a revisão integrativa busca também identificar fragilidades, divergências e lacunas do conjunto de evidências. Ensaios abertos, estudos de retirada e subestudos foram interpretados considerando os riscos específicos de seleção, desempenho, enriquecimento da amostra e redução da validade externa.

Os resultados foram organizados inicialmente de acordo com o mecanismo farmacológico: agonistas isolados do receptor de GLP-1, representados por liraglutida e semaglutida; agonista duplo GIP/GLP-1, representado pela tirzepatida; e agonista triplo GIP/GLP-1/glucagon, representado pela retatrutida. Em seguida, os achados foram agrupados por eixos temáticos, incluindo eficácia ponderal, controle glicêmico, prevenção do diabetes tipo 2, desfechos cardiovasculares, insuficiência cardíaca, doença renal crônica, doença hepática metabólica, apneia obstrutiva do sono, osteoartrite, manutenção da perda de peso e segurança.

Devido à heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos, especialmente quanto às populações, doses, comparadores, duração do seguimento, estimandos estatísticos e

definição dos desfechos, não foi realizada metanálise. Os resultados foram sintetizados de forma narrativa e comparativa, respeitando as estimativas apresentadas em cada publicação original. Comparações indiretas entre medicamentos foram interpretadas com cautela, e maior redução ponderal não foi considerada automaticamente equivalente a maior benefício cardiovascular, renal ou de mortalidade. As comparações diretas randomizadas, como semaglutida versus liraglutida, tirzepatida versus semaglutida e tirzepatida versus dulaglutida, receberam maior peso interpretativo do que comparações entre ensaios independentes.

Por utilizar exclusivamente dados secundários disponíveis em publicações científicas de acesso público ou institucional, sem contato direto com participantes e sem utilização de informações individuais identificáveis, o estudo não necessitou de submissão a Comitê de Ética em Pesquisa. Foram respeitados os princípios de integridade científica, rastreabilidade das fontes, fidelidade aos resultados originais e transparência na interpretação das evidências.

RESULTADOS

A aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na inclusão de 35 estudos primários publicados entre 2015 e 2026. A amostra foi composta predominantemente por ensaios clínicos randomizados de fases II e III, estudos de desfechos cardiovasculares e renais, ensaios de retirada terapêutica e extensões de longo prazo. Entre os estudos incluídos, 17 avaliaram agonistas do receptor de GLP-1, principalmente liraglutida e semaglutida, 14 investigaram o agonista duplo GIP/GLP-1 tirzepatida e quatro analisaram o agonista triplo GIP/GLP-1/glucagon retardada.

As populações estudadas incluíram adultos com obesidade ou sobrepeso, com ou sem diabetes mellitus tipo 2, além de pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, doença renal crônica, doença hepática associada à disfunção metabólica, apneia obstrutiva do sono e osteoartrite do joelho. O período de acompanhamento variou entre 24 semanas e aproximadamente quatro anos. Os principais achados por estratégia farmacológica estão sintetizados na Tabela 1.

Tabela 1. Síntese dos principais resultados por estratégia farmacológica

Estratégia farmacológica	Estudos incluídos	Efeito sobre peso e diabetes	Principais desfechos sistêmicos
Agonistas do receptor de GLP-1: liraglutida e semaglutida	17	Liraglutida: perda média aproximada de 6% a 8%. Semaglutida 2,4 mg: redução próxima de 15% sem diabetes e de 9% a 10% com diabetes tipo 2. Melhora consistente da hemoglobina glicada.	Redução de eventos cardiovasculares, progressão renal, sintomas de insuficiência cardíaca, atividade da doença hepática, gravidade da apneia do sono e dor da osteoartrite.
Agonista duplo GIP/GLP-1: tirzepatida	14	Perda média de aproximadamente 13% a 15% em pessoas com diabetes e de 20% ou mais em pessoas sem diabetes. Reduções da hemoglobina glicada geralmente superiores a dois pontos percentuais.	Benefícios sobre insuficiência cardíaca, apneia obstrutiva do sono, doença hepática metabólica e prevenção da progressão do pré-diabetes. Segurança cardiovascular demonstrada frente à dulaglutida.
Agonista triplo GIP/GLP-1/glucagon: retatrutida	4	Perda ponderal de até 24,2% em estudo de fase II sobre obesidade e de até 15,3% em ensaio de fase III com diabetes tipo 2. Redução expressiva da hemoglobina glicada.	Diminuição acentuada da gordura hepática. Ainda não havia resultados publicados de grandes estudos de desfechos cardiovasculares ou renais.

Agonistas do receptor de GLP-1

Os estudos iniciais com liraglutida demonstraram eficácia superior ao placebo na redução do peso corporal em pessoas com e sem diabetes tipo 2. No estudo SCALE Obesity and Prediabetes, a liraglutida 3,0 mg promoveu redução média de aproximadamente 8,0% do peso

corporal, comparada a 2,6% com placebo.

A proporção de participantes que alcançou perda de pelo menos 5% foi de 63,2%, enquanto 33,1% atingiram

redução superior a 10% (1). Em pacientes com diabetes tipo 2, o estudo SCALE Diabetes demonstrou perda ponderal de

aproximadamente 6,0% com liraglutida 3,0 mg, 4,7% com a dose de 1,8 mg e 2,0% com placebo, acompanhada de melhora da hemoglobina glicada e de outros parâmetros metabólicos (2).

Em indivíduos com obesidade e apneia obstrutiva do sono, a liraglutida reduziu o índice de apneia-hipopneia em maior magnitude que o placebo, juntamente com redução ponderal de 5,7%, comparada a 1,6% no grupo controle (3). Nos desfechos cardiovasculares, o estudo LEADER demonstrou que a liraglutida reduziu o risco do composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, com hazard ratio de 0,87. Também foram observadas reduções na mortalidade cardiovascular e na mortalidade por todas as causas (4).

A semaglutida apresentou maior magnitude de perda ponderal que a liraglutida. No estudo STEP 1, adultos com obesidade ou sobrepeso sem diabetes apresentaram redução média de 14,9% do peso com semaglutida 2,4 mg, comparada a 2,4% com placebo. Aproximadamente metade dos participantes tratados alcançou perda de pelo menos 15% (6). Em pessoas com diabetes tipo 2, o STEP 2 demonstrou

redução média de 9,6% com semaglutida 2,4 mg, 7,0% com semaglutida 1,0 mg e 3,4% com placebo, além de melhora expressiva do controle glicêmico (7).

A comparação direta do STEP 8 demonstrou perda média de 15,8% com semaglutida 2,4 mg e de 6,4% com liraglutida 3,0 mg, mostrando maior proporção de participantes que atingiram reduções de 10%, 15% e 20% com semaglutida (10). No STEP 5, a perda ponderal média de aproximadamente 15,2% foi mantida durante 104 semanas, enquanto o grupo placebo apresentou redução de 2,6% (11).

Os estudos de retirada demonstraram dependência da continuidade terapêutica para manutenção dos resultados. No STEP 4, após perda inicial média de 10,6% durante a fase de introdução, os participantes que mantiveram a semaglutida perderam mais 7,9%, enquanto aqueles transferidos para placebo recuperaram aproximadamente 6,9% do peso entre as semanas 20 e 68 (8).

Nos estudos cardiovasculares, o SUSTAIN-6 demonstrou redução dos eventos cardiovasculares maiores com semaglutida subcutânea em pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular. O desfecho primário

ocorreu em 6,6% dos participantes tratados e em 8,9% do grupo placebo, correspondendo a hazard ratio de 0,74 (5). No SELECT, realizado com pessoas com obesidade ou sobrepeso, doença cardiovascular estabelecida e ausência de diabetes, os eventos cardiovasculares maiores ocorreram em 6,5% dos participantes tratados com semaglutida e em 8,0% dos que receberam placebo, com hazard ratio de 0,80 (12).

A semaglutida oral também reduziu eventos cardiovasculares em indivíduos com diabetes tipo 2 de alto risco. No estudo SOUL, o desfecho cardiovascular composto ocorreu em 12,0% dos pacientes tratados e em 13,8% dos participantes do grupo placebo, com hazard ratio de 0,86 (17).

Em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica, o estudo FLOW demonstrou redução de 24% no risco do desfecho composto de progressão renal, insuficiência renal ou morte por causas renais ou cardiovasculares. Também foram observados menor declínio anual da taxa de filtração glomerular, redução de eventos cardiovasculares e menor mortalidade por todas as causas (15).

Nos estudos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, a semaglutida melhorou sintomas,

capacidade funcional e qualidade de vida. Em participantes sem diabetes, a perda de peso foi de 13,3% com semaglutida e de 2,6% com placebo, acompanhada de melhora no escore do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire e no teste de caminhada de seis minutos (13). Em pacientes com diabetes tipo 2, a perda ponderal foi de 9,8% com semaglutida e de 3,4% com placebo, também associada à melhora clínica e funcional (14).

Os efeitos sistêmicos da semaglutida também foram observados no fígado e no sistema musculoesquelético. Em pacientes com esteato-hepatite e fibrose, a resolução da esteato-hepatite sem piora da fibrose ocorreu em 59% dos participantes que receberam semaglutida 0,4 mg e em 17% dos que receberam placebo. Entretanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa no desfecho de melhora da fibrose sem piora da esteato-hepatite (9). Em pessoas com obesidade e osteoartrite do joelho, a semaglutida produziu perda de 13,7%, comparada a 3,2% com placebo, além de maior redução da dor e melhora da função física (16).

Agonista duplo GIP/GLP-1

A tirzepatida promoveu reduções expressivas da hemoglobina glicada e do peso corporal em diferentes estágios do

diabetes tipo 2. No SURPASS-1, pacientes tratados com dieta e exercício apresentaram reduções da hemoglobina glicada entre 1,87 e 2,07 pontos percentuais, conforme a dose, e perda de peso de até 9,5 kg em 40 semanas (18).

No SURPASS-2, a tirzepatida foi comparada diretamente à semaglutida 1,0 mg em pacientes tratados com metformina. As reduções da hemoglobina glicada variaram de 2,01 a 2,30 pontos percentuais com tirzepatida e foram de 1,86 ponto percentual com semaglutida. As perdas de peso variaram de 7,6 a 11,2 kg com tirzepatida, comparadas a 5,7 kg com semaglutida (19).

Em pacientes com diabetes tipo 2 e elevado risco cardiovascular, o SURPASS-4 demonstrou maior redução glicêmica com tirzepatida do que com insulina glargina. O peso corporal diminuiu entre 7,1 e 11,7 kg nos grupos de tirzepatida, enquanto aumentou aproximadamente 1,9 kg no grupo tratado com insulina (20). No SURPASS-5, a adição de tirzepatida à insulina glargina reduziu a hemoglobina glicada em mais de dois pontos percentuais e promoveu perda de até 8,8 kg, enquanto o grupo placebo apresentou ganho ponderal (21).

Em adultos com obesidade sem diabetes, o SURMOUNT-1 demonstrou

perdas médias de 15,0%, 19,5% e 20,9% com as doses de 5, 10 e 15 mg, respectivamente, comparadas a 3,1% com placebo. Nas doses de 10 e 15 mg, 50% e 57% dos participantes atingiram perda de pelo menos 20% do peso corporal (22). Em pessoas com diabetes tipo 2, o SURMOUNT-2 apresentou reduções de 12,8% com 10 mg e de 14,7% com 15 mg, comparadas a 3,2% com placebo (23).

No SURMOUNT-3, participantes que haviam perdido pelo menos 5% do peso após intervenção intensiva de estilo de vida foram randomizados para tirzepatida ou placebo. A tirzepatida promoveu redução adicional de aproximadamente 18,4%, enquanto o grupo placebo recuperou cerca de 2,5%. Considerando todo o período do estudo, a perda total aproximou-se de 24,3% com tirzepatida (24).

O SURMOUNT-4 demonstrou a importância da continuidade terapêutica. Após redução inicial média de 20,9%, os participantes que permaneceram em tratamento perderam mais 5,5%, enquanto os transferidos para placebo recuperaram aproximadamente 14,0%. Ao final de 88 semanas, a perda acumulada foi de 25,3% no grupo de tratamento continuado e de 9,9% no grupo de retirada (25).

Na comparação direta do SURMOUNT-5, a tirzepatida promoveu redução média de 20,2% do peso corporal, enquanto a semaglutida 2,4 mg produziu redução de 13,7%. A perda de pelo menos 25% foi alcançada por 31,6% dos participantes tratados com tirzepatida e por 16,1% dos que receberam semaglutida (30).

Em relação aos desfechos sistêmicos, a tirzepatida apresentou resultados relevantes na apneia obstrutiva do sono. Nos ensaios SURMOUNT-OSA, a redução do índice de apneia-hipopneia variou entre aproximadamente 25 e 29 eventos por hora com tirzepatida, em comparação com reduções próximas de cinco eventos por hora com placebo. Também foram observadas diminuições da carga hipóxica, do peso corporal, da pressão arterial sistólica e da proteína C-reativa (26).

Na esteato-hepatite associada à disfunção metabólica, a resolução da doença sem piora da fibrose ocorreu em 44%, 56% e 62% dos participantes tratados com 5, 10 e 15 mg de tirzepatida, respectivamente, comparada a 10% com placebo. A melhora de pelo menos um estágio de fibrose sem piora da esteato-hepatite ocorreu em aproximadamente

51% a 55% dos grupos de tirzepatida e em 30% do grupo placebo (27).

No estudo SUMMIT, realizado com pacientes com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca ocorreu em 9,9% dos participantes tratados com tirzepatida e em 15,3% dos que receberam placebo, correspondendo a hazard ratio de 0,62. Também houve melhora dos sintomas e da qualidade de vida (28).

No seguimento prolongado de participantes com obesidade e pré-diabetes, o diabetes tipo 2 foi diagnosticado durante o tratamento em aproximadamente 1,3% dos pacientes que receberam tirzepatida e em 13,3% dos que receberam placebo. Após o período de observação posterior à retirada, as proporções foram de aproximadamente 2,4% e 13,7%, respectivamente (29).

No SURPASS-CVOT, a tirzepatida foi comparada à dulaglutida em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica. Eventos cardiovasculares maiores ocorreram em 12,2% dos participantes tratados com tirzepatida e em 13,1% dos que receberam dulaglutida. O hazard ratio foi de 0,92, demonstrando não inferioridade

cardiovascular, sem superioridade estatisticamente significativa (31).

Agonista triplo GIP/GLP-1/glucagon

Os quatro estudos sobre retatrutida demonstraram elevada eficácia ponderal e glicêmica. No ensaio de fase II em adultos com obesidade ou sobrepeso sem diabetes, as reduções médias de peso atingiram aproximadamente 22,8% com 8 mg e 24,2% com 12 mg em 48 semanas, comparadas a 2,1% com placebo. A trajetória de perda ponderal não havia atingido platô ao final do acompanhamento (32).

Em pacientes com diabetes tipo 2, o estudo de fase II demonstrou reduções da hemoglobina glicada superiores a dois pontos percentuais nas maiores doses, acompanhadas de perda ponderal de até aproximadamente 16,9% em 36 semanas. A retatrutida apresentou maior redução de peso que a dulaglutida 1,5 mg utilizada como comparador ativo (33).

No subestudo de doença hepática esteatótica metabólica, a redução relativa do conteúdo de gordura hepática variou entre aproximadamente 42,9% e 82,4% na semana 24, conforme a dose utilizada. Nas doses mais elevadas, a normalização

do conteúdo de gordura hepática ocorreu em até 86% dos participantes (34).

No ensaio de fase III TRANSCEND-T2D-1, realizado com pessoas com diabetes tipo 2 inadequadamente controlado por dieta e exercício, a retatrutida reduziu a hemoglobina glicada em aproximadamente 1,69, 1,86 e 1,94 pontos percentuais nas doses de 4, 9 e 12 mg, respectivamente, comparada a 0,81 ponto percentual com placebo. As perdas de peso foram de 11,5%, 13,9% e 15,3%, contra 2,6% no grupo placebo. O desfecho combinado de hemoglobina glicada igual ou inferior a 6,5% e perda de pelo menos 10% foi alcançado por 41% a 64% dos participantes tratados, comparado a 3% no grupo placebo (35).

Segurança e tolerabilidade

Os eventos adversos mais frequentes entre as três estratégias farmacológicas foram gastrointestinais, especialmente náusea, diarreia, vômitos, constipação e desconforto abdominal. Em geral, esses eventos apresentaram intensidade leve ou moderada, ocorreram com maior frequência durante o escalonamento da dose e foram mais comuns nos grupos de intervenção do que nos grupos controle.

Os estudos com liraglutida e semaglutida registraram maior frequência de eventos relacionados à vesícula biliar em comparação com placebo. No SUSTAIN-6, complicações da retinopatia diabética foram mais frequentes com semaglutida, principalmente em participantes com retinopatia preexistente e rápida redução da hemoglobina glicada (5). Nos estudos com tirzepatida, os eventos gastrointestinais também constituíram a principal causa de descontinuação, com maior frequência nas doses mais elevadas.

Nos ensaios com retatrutida, náusea, diarreia e vômitos foram os eventos mais relatados. Também foi observado aumento transitório da frequência cardíaca e ocorrência pouco frequente de disestesia e eventos biliares (32-35). Não foram identificados episódios relevantes de hipoglicemia grave quando os medicamentos foram utilizados sem associação com insulina ou sulfonilureias.

Síntese dos resultados

Os estudos demonstraram aumento progressivo da magnitude da perda ponderal desde a liraglutida até a semaglutida, tirzepatida e retatrutida. A liraglutida produziu reduções médias próximas de 6% a 8%, enquanto a semaglutida 2,4 mg atingiu

aproximadamente 15% em pessoas sem diabetes. A tirzepatida alcançou reduções médias de 20% ou mais em indivíduos sem diabetes, e a retatrutida apresentou perda de até 24,2% em estudo de fase II.

Em pessoas com diabetes tipo 2, a magnitude da redução ponderal foi geralmente inferior à observada em indivíduos sem diabetes, embora as melhorias glicêmicas tenham sido expressivas. A tirzepatida e a retatrutida produziram reduções da hemoglobina glicada próximas ou superiores a dois pontos percentuais nas doses mais elevadas.

Os benefícios sistêmicos foram mais amplamente documentados com semaglutida e tirzepatida. A semaglutida apresentou evidências de redução de eventos cardiovasculares e renais, melhora da insuficiência cardíaca, da osteoartrite e da atividade da doença hepática metabólica. A tirzepatida apresentou efeitos favoráveis sobre insuficiência cardíaca, apneia obstrutiva do sono, esteato-hepatite e progressão do pré-diabetes. A retatrutida demonstrou redução acentuada da gordura hepática, mas ainda não dispunha de resultados publicados de grandes ensaios de desfechos cardiovasculares, renais ou de mortalidade.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão integrativa demonstram uma transformação substancial no tratamento farmacológico da obesidade, marcada pela transição de medicamentos com efeito ponderal moderado para terapias capazes de produzir reduções de peso próximas às observadas após algumas intervenções metabólicas invasivas. A evolução da liraglutida para a semaglutida, seguida pelo desenvolvimento da tirzepatida e da retatrutida, evidencia que a modulação progressivamente mais ampla das vias incretínicas e metabólicas ampliou tanto a eficácia sobre o peso corporal quanto o potencial de controle do diabetes mellitus tipo 2 e de suas complicações sistêmicas.

A liraglutida representou um ponto de inflexão ao demonstrar que o agonismo do receptor de GLP-1 poderia ser utilizado especificamente no tratamento da obesidade. Os estudos SCALE mostraram reduções ponderais médias entre aproximadamente 6% e 8%, acompanhadas de melhora glicêmica e cardiometabólica em pessoas com e sem diabetes tipo 2 (1,2). Embora essa magnitude seja inferior à observada com as terapias posteriores, os resultados

foram clinicamente relevantes, especialmente considerando que perdas de peso superiores a 5% já podem estar associadas a melhora de fatores de risco metabólico. O benefício observado na apneia obstrutiva do sono também indicou precocemente que a redução farmacológica da adiposidade poderia repercutir sobre complicações orgânicas relacionadas ao excesso de peso (3).

A relevância clínica da liraglutida foi ampliada pelo estudo LEADER, que demonstrou redução de eventos cardiovasculares maiores e de mortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular (4). Esse resultado contribuiu para modificar a compreensão dos agonistas do GLP-1, anteriormente interpretados predominantemente como agentes hipoglicemiantes, para uma classe com potencial de modificar o prognóstico cardiovascular. Entretanto, a perda ponderal observada no LEADER foi relativamente discreta, sugerindo que os benefícios cardiovasculares não dependem exclusivamente da redução do peso corporal. Melhorias na inflamação, função endotelial, pressão arterial, perfil lipídico, metabolismo miocárdico e estabilidade da placa aterosclerótica podem ter participado do efeito clínico.

A semaglutida ampliou de maneira expressiva a eficácia do agonismo isolado do GLP-1. Nos estudos STEP, a dose de 2,4 mg produziu perda média próxima de 15% em adultos sem diabetes, superando substancialmente os resultados obtidos com liraglutida (6,10). Essa superioridade pode ser atribuída a diferenças de potência farmacológica, meia-vida, exposição semanal e intensidade da ação central sobre fome e saciedade. A comparação direta do STEP 8 é particularmente relevante, pois reduz as limitações inerentes às comparações indiretas entre ensaios independentes e confirmou maior eficácia ponderal da semaglutida em relação à liraglutida 3,0 mg (10).

A redução de peso com semaglutida foi menor em pessoas com diabetes tipo 2 do que em indivíduos sem diabetes, como demonstrado pela comparação entre os estudos STEP 1 e STEP 2 (6,7). Esse padrão também foi observado com tirzepatida e pode ser explicado por diferentes fatores, incluindo maior resistência metabólica, uso concomitante de medicamentos associados ao ganho de peso, maior duração da doença, comprometimento da função das células beta e menor flexibilidade metabólica. Ainda assim, a semaglutida proporcionou benefício duplo nessa população,

combinando redução ponderal e melhora da hemoglobina glicada.

A duração do tratamento mostrou-se determinante para a manutenção da resposta. No STEP 4, a substituição da semaglutida por placebo foi seguida de recuperação significativa do peso, enquanto a continuidade terapêutica promoveu redução adicional (8). O STEP 5 demonstrou que o efeito pode permanecer sustentado durante dois anos quando o medicamento é mantido (11). Esses resultados reforçam a compreensão da obesidade como doença crônica e recidivante, na qual os mecanismos fisiológicos de defesa do peso corporal permanecem ativos mesmo após uma redução ponderal expressiva. A suspensão da terapia favorece o retorno da fome, a redução da saciedade e a recuperação do peso, de modo semelhante ao que pode ocorrer após a interrupção de tratamentos para outras doenças crônicas.

O estudo SELECT forneceu uma das evidências mais relevantes para o reconhecimento da obesidade como fator terapêutico independente. A redução de 20% nos eventos cardiovasculares maiores ocorreu em pessoas com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida, mas sem

diabetes (12). Esse achado demonstrou que o benefício cardiovascular da semaglutida não se restringe ao controle da hiperglicemia. A perda ponderal, a redução da inflamação sistêmica, a melhora da pressão arterial, do perfil lipídico e da função vascular provavelmente contribuíram de forma combinada para o resultado.

As evidências renais também foram fortalecidas pelo estudo FLOW, no qual a semaglutida reduziu a progressão da doença renal crônica e eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 (15). Esse benefício possui elevada relevância clínica, considerando a associação frequente entre obesidade, diabetes, hipertensão, albuminúria e perda progressiva da função renal. Contudo, a interpretação deve considerar que a população apresentava doença renal predominantemente albuminúrica e que a utilização de inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 não refletia integralmente os padrões terapêuticos atuais em todos os participantes.

Os estudos STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM demonstraram que a semaglutida melhorou sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida

em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada associada à obesidade (13,14). Nessa condição, a adiposidade visceral, a inflamação sistêmica, a expansão do volume plasmático, a rigidez ventricular, a disfunção endotelial e a limitação física participam da fisiopatologia. A melhora clínica observada sugere que o tratamento da obesidade pode atuar diretamente sobre componentes centrais desse fenótipo de insuficiência cardíaca. Entretanto, esses estudos não foram dimensionados para demonstrar redução definitiva de mortalidade cardiovascular.

Os resultados sobre fígado, apneia do sono e osteoartrite confirmam que a obesidade deve ser analisada como doença multissistêmica. A semaglutida aumentou a resolução da esteato-hepatite, embora não tenha demonstrado inicialmente melhora estatisticamente significativa da fibrose (9). Essa diferença pode refletir o fato de que a redução da esteatose e da inflamação ocorre mais rapidamente do que a remodelação do tecido fibrótico. Na osteoartrite do joelho, a redução da dor e a melhora funcional acompanharam perda ponderal expressiva, possivelmente por diminuição da carga mecânica e da inflamação relacionada ao tecido adiposo (16).

A tirzepatida inaugurou uma nova etapa ao combinar agonismo dos receptores GIP e GLP-1. Os estudos SURPASS demonstraram reduções acentuadas da hemoglobina glicada, frequentemente superiores a dois pontos percentuais, associadas a perdas ponderais maiores que aquelas obtidas com comparadores ativos, como semaglutida 1,0 mg e insulina glargina (18-21). O agonismo de GLP-1 contribui para saciedade, redução do glucagon e secreção de insulina dependente da glicose, enquanto a atividade sobre o receptor de GIP pode potencializar a resposta insulínica e modificar o metabolismo do tecido adiposo. A contribuição exata de cada receptor permanece complexa, pois a eficácia clínica depende do equilíbrio farmacodinâmico entre as duas vias.

No SURPASS-2, a tirzepatida superou a semaglutida 1,0 mg em controle glicêmico e perda de peso (19). Contudo, essa comparação não deve ser interpretada como equivalência a um confronto com semaglutida 2,4 mg, dose utilizada especificamente para obesidade. Essa lacuna foi posteriormente abordada pelo SURMOUNT-5, no qual a tirzepatida produziu maior perda ponderal que a semaglutida 2,4 mg (30). Ainda assim, a superioridade em redução de

peso não implica automaticamente superioridade em prevenção cardiovascular, renal ou mortalidade.

O SURMOUNT-1 demonstrou perda média de até 20,9% em indivíduos sem diabetes, resultado que aproximou a farmacoterapia de magnitudes tradicionalmente associadas à cirurgia metabólica (22). No entanto, a cirurgia produz alterações anatômicas, hormonais e metabólicas distintas, e as comparações entre essas modalidades devem considerar durabilidade, riscos, custos, acesso, efeitos nutricionais e necessidade de tratamento contínuo. A farmacoterapia oferece menor invasividade e maior possibilidade de individualização, mas sua eficácia depende da adesão prolongada.

Em pessoas com diabetes tipo 2, a perda ponderal com tirzepatida foi menor do que em indivíduos sem diabetes, embora permanecesse superior à observada com diversos tratamentos anteriores (23). A combinação de redução de peso, melhora da hemoglobina glicada e menor necessidade de intensificação com insulina torna a tirzepatida particularmente relevante para pacientes nos quais obesidade e diabetes se perpetuam mutuamente.

Os estudos SURMOUNT-3 e SURMOUNT-4 forneceram informações importantes sobre a integração com intervenções comportamentais e sobre a manutenção terapêutica (24,25). No SURMOUNT-3, a tirzepatida ampliou a perda de peso obtida após intervenção intensiva de estilo de vida, indicando que farmacoterapia, alimentação adequada, atividade física e suporte comportamental não devem ser considerados estratégias concorrentes. No SURMOUNT-4, a retirada foi acompanhada de recuperação substancial do peso, enquanto a continuidade gerou perda adicional. Assim como observado com semaglutida, esse resultado sustenta o tratamento prolongado da obesidade.

Os benefícios sistêmicos da tirzepatida foram particularmente expressivos na apneia obstrutiva do sono. A redução de aproximadamente 25 a 29 eventos respiratórios por hora nos estudos SURMOUNT-OSA foi superior à observada anteriormente com liraglutida (3,26). Parte importante desse benefício provavelmente foi mediada pela perda de gordura cervical, abdominal e visceral. Entretanto, também pode ter ocorrido melhora da estabilidade das vias aéreas e da função respiratória. A tirzepatida não deve ser interpretada como substituta automática da pressão positiva contínua,

especialmente nos casos graves, mas pode atuar como intervenção etiológica complementar.

Na doença hepática metabólica, a tirzepatida aumentou tanto a resolução da esteato-hepatite quanto a proporção de pacientes com melhora da fibrose (27). Esse resultado foi mais abrangente do que o sinal inicial observado com semaglutida, embora diferenças de população, duração, dose e desenho impeçam uma comparação direta definitiva. A redução de peso, da resistência à insulina, da lipotoxicidade e da inflamação hepática pode explicar os resultados.

O estudo SUMMIT acrescentou evidência clínica importante ao demonstrar redução de morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca em pacientes com obesidade e fração de ejeção preservada (28). O efeito foi impulsionado principalmente pela menor frequência de piora da insuficiência cardíaca, não sendo possível afirmar redução isolada de mortalidade. Ainda assim, o estudo fortalece a hipótese de que a obesidade constitui um alvo terapêutico central nesse fenótipo.

A redução da progressão do pré-diabetes para diabetes tipo 2 durante o tratamento prolongado com tirzepatida foi expressiva (29). Esse benefício

provavelmente decorreu da combinação entre perda de peso, melhora da sensibilidade à insulina, redução da demanda sobre as células beta e modulação incretínica. O aumento de casos após a retirada, embora ainda inferior ao observado com placebo, demonstra que parte da prevenção depende da manutenção do tratamento e do peso perdido.

No campo cardiovascular, o SURPASS-CVOT demonstrou não inferioridade da tirzepatida em relação à dulaglutida, mas não superioridade estatística (31). Esse resultado deve ser interpretado com precisão. A ausência de superioridade sobre um comparador com benefício cardiovascular reconhecido não equivale à ausência de cardioproteção. O estudo confirmou segurança cardiovascular e apresentou estimativa numericamente favorável, mas não forneceu evidência suficiente para declarar maior redução de eventos em relação à dulaglutida.

A retatrutida representa a etapa mais recente da evolução terapêutica analisada. Sua ação simultânea sobre GIP, GLP-1 e glucagon busca combinar redução da ingestão alimentar, melhora glicêmica e potencial aumento do gasto energético. O agonismo do receptor de glucagon pode

favorecer mobilização de gordura e gasto energético, mas também exige equilíbrio farmacológico para evitar hiperglicemia, perda excessiva de massa magra ou efeitos cardiovasculares.

No estudo de fase II em obesidade, a retatrutida produziu perda de até 24,2%, sem platô evidente na semana 48 (32). Esses resultados sugerem eficácia potencialmente superior às terapias anteriores, mas devem ser interpretados com cautela devido ao tamanho da amostra, à ausência de comparador ativo e à menor duração do seguimento. Os resultados em diabetes tipo 2 confirmaram intensa redução glicêmica e ponderal (33,35), enquanto o subestudo hepático demonstrou redução acentuada da gordura no fígado (34).

Apesar do desempenho da retatrutida, a maturidade da evidência ainda é inferior à disponível para semaglutida e tirzepatida. Os estudos incluídos não apresentaram resultados de grandes ensaios cardiovasculares, renais ou de mortalidade. Além disso, o aumento transitório da frequência cardíaca, a ocorrência de eventos gastrointestinais e os relatos de alterações sensitivas devem ser monitorados em amostras maiores e períodos prolongados. A magnitude da perda de peso também

exige avaliação da composição corporal, pois reduções muito acentuadas podem envolver perda de massa magra além da redução de tecido adiposo.

A segurança constituiu um aspecto comum às três estratégias. Náusea, vômitos, diarreia, constipação e desconforto abdominal foram os eventos adversos mais frequentes. Em geral, ocorreram durante o escalonamento da dose e apresentaram intensidade leve ou moderada. Entretanto, podem comprometer a adesão e levar à interrupção do tratamento. Estratégias de titulação gradual, orientação nutricional e monitoramento clínico são relevantes para melhorar a tolerabilidade.

Eventos relacionados à vesícula biliar foram mais frequentes em alguns estudos. Esse risco pode decorrer tanto da ação farmacológica quanto da perda rápida de peso. A ocorrência de complicações da retinopatia no SUSTAIN-6 também merece atenção, especialmente em pacientes com retinopatia preexistente e redução rápida da hemoglobina glicada (5). Esse achado não indica toxicidade ocular direta comprovada, mas reforça a necessidade de avaliação oftalmológica e controle glicêmico cuidadosamente planejado em indivíduos vulneráveis.

Outro aspecto relevante é a hipoglicemia. Agonistas de GLP-1, tirzepatida e retatrutida apresentam baixo risco intrínseco de hipoglicemia, pois estimulam a secreção de insulina de maneira dependente da glicose. Entretanto, o risco aumenta quando são associados à insulina ou às sulfonilureias, tornando necessária a revisão das doses dessas medicações durante a introdução da terapia incretínica.

A preservação da massa muscular também deve ser considerada. A redução de peso envolve perda de tecido adiposo e, em menor proporção, de massa magra. Em pacientes idosos, frágeis ou com sarcopenia, uma redução rápida e intensa pode comprometer força, funcionalidade e independência. Assim, a farmacoterapia deve ser acompanhada de ingestão proteica adequada, treinamento resistido e avaliação da composição corporal quando clinicamente indicada.

As comparações entre as diferentes classes devem ser realizadas com cautela. Os ensaios variaram em duração, presença de diabetes, peso inicial, comorbidades, dose, estimando estatístico, intensidade da intervenção comportamental e manejo dos dados ausentes. Comparar percentuais de perda ponderal entre estudos independentes

pode gerar conclusões imprecisas. As comparações diretas randomizadas possuem maior validade, como STEP 8, SURPASS-2 e SURMOUNT-5 (10,19,30).

A maior eficácia ponderal observada com agonistas duplos e triplos não reduz a importância dos agonistas isolados do GLP-1. A semaglutida possui evidências mais maduras de proteção cardiovascular e renal, enquanto a tirzepatida apresenta maior eficácia média sobre peso e glicemia e evidências crescentes em insuficiência cardíaca, apneia do sono e doença hepática. A retatrutida apresenta o maior potencial ponderal observado na base, mas ainda carece de confirmação prolongada de segurança e de benefício sobre desfechos clínicos maiores.

A seleção da terapia deve considerar o perfil individual do paciente, incluindo gravidade da obesidade, presença de diabetes, doença cardiovascular, doença renal, insuficiência cardíaca, doença hepática, apneia do sono, risco de sarcopenia, tolerabilidade, preferências, acesso e viabilidade de manutenção. Não existe uma única estratégia adequada para todos os pacientes. A maior redução de peso não constitui o único critério terapêutico, especialmente quando a

prioridade clínica é proteção cardiovascular ou renal.

Esta revisão apresenta como pontos fortes a inclusão de 35 estudos primários, a predominância de ensaios randomizados, a presença de comparações ativas e a avaliação de desfechos além do peso corporal. A incorporação de estudos cardiovasculares, renais, hepáticos, respiratórios, funcionais e osteoarticulares permitiu analisar a obesidade como doença sistêmica.

Entre as limitações, destaca-se a heterogeneidade dos estudos, que impediu a realização de comparação quantitativa direta. A maior parte dos ensaios foi financiada pelos fabricantes dos medicamentos, condição frequente no desenvolvimento farmacêutico, mas que exige atenção à transparência, ao relato seletivo e à publicação de resultados negativos. Algumas populações foram sub-representadas, e vários estudos apresentaram duração insuficiente para avaliação de segurança rara, mortalidade e manutenção por períodos superiores a cinco anos.

Outra limitação envolve a escassez de dados sobre uso na prática clínica, na qual adesão, acesso, interrupções por custo, indisponibilidade, titulação incompleta e maior carga de

comorbidades podem reduzir a efetividade observada nos ensaios. Também permanecem lacunas sobre estratégias após a suspensão, transição entre medicamentos, combinações com cirurgia metabólica, efeitos sobre massa óssea e muscular, segurança em populações frágeis e repercussões de uso prolongado.

Em conjunto, os achados indicam que a farmacoterapia incretínica modificou profundamente o tratamento da obesidade. A evolução do agonismo isolado do GLP-1 para o agonismo duplo GIP/GLP-1 e triplo GIP/GLP-1/glucagon ampliou a magnitude da perda ponderal e os benefícios metabólicos. Entretanto, o valor clínico dessas terapias deve ser determinado não apenas pelo percentual de redução de peso, mas também pela capacidade de prevenir eventos cardiovasculares e renais, melhorar complicações sistêmicas, preservar funcionalidade, apresentar segurança aceitável e manter resultados em longo prazo.

CONCLUSÃO

Os achados desta revisão integrativa demonstraram que a farmacoterapia da obesidade atravessa uma mudança substancial, impulsionada pela evolução

dos agonistas isolados do receptor de GLP-1 para estratégias de agonismo duplo GIP/GLP-1 e triplo GIP/GLP-1/glucagon. Essa progressão ampliou de forma expressiva a magnitude da perda ponderal e do controle glicêmico, ao mesmo tempo que evidenciou repercussões clínicas sobre sistemas cardiovascular, renal, hepático, respiratório, musculoesquelético e funcional.

A liraglutida estabeleceu a viabilidade do agonismo do receptor de GLP-1 como tratamento específico da obesidade, produzindo redução ponderal clinicamente relevante e benefícios metabólicos. A semaglutida ampliou essa eficácia, alcançando perdas médias próximas de 15% em pessoas sem diabetes e apresentando evidências robustas de redução de eventos cardiovasculares, proteção renal, melhora da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, redução da atividade da doença hepática metabólica e melhora da dor e da função em pacientes com osteoartrite associada à obesidade.

A tirzepatida apresentou maior eficácia média sobre peso corporal e hemoglobina glicada, com perdas superiores a 20% em indivíduos sem diabetes e resultados expressivos em

peessoas com diabetes tipo 2. Seus efeitos estenderam-se à apneia obstrutiva do sono, à esteato-hepatite com fibrose, à insuficiência cardíaca associada à obesidade e à redução da progressão do pré-diabetes para diabetes tipo 2. Embora tenha demonstrado segurança cardiovascular em comparação com a dulaglutida, a superioridade sobre esse comparador para eventos cardiovasculares maiores não foi confirmada.

A retatrutida apresentou os maiores percentuais de perda ponderal entre os estudos analisados, além de intensa redução da hemoglobina glicada e do conteúdo de gordura hepática. Entretanto, a evidência disponível permanece menos madura que aquela existente para semaglutida e tirzepatida. A ausência de resultados consolidados de grandes ensaios cardiovasculares, renais e de mortalidade impede que sua elevada eficácia ponderal seja interpretada, no momento, como benefício clínico sistêmico definitivo.

Os estudos de retirada demonstraram que a interrupção da semaglutida ou da tirzepatida foi acompanhada por recuperação significativa do peso corporal. Esse resultado confirma que a obesidade possui natureza crônica e

recidivante e que o tratamento farmacológico deve ser planejado como estratégia de longo prazo, associado a intervenções nutricionais, atividade física, suporte comportamental e acompanhamento multiprofissional. A resposta terapêutica não deve ser avaliada exclusivamente pelo percentual de peso perdido, mas também pela melhora das comorbidades, da capacidade funcional, da qualidade de vida e do risco de eventos clínicos maiores.

Os eventos adversos gastrointestinais constituíram a principal limitação de tolerabilidade entre as terapias analisadas. Também foram observados eventos biliares, necessidade de atenção à retinopatia diabética em pacientes suscetíveis, risco de hipoglicemia quando os medicamentos foram associados à insulina ou às sulfonilureias e preocupação com a preservação de massa muscular durante perdas ponderais intensas. Dessa forma, a prescrição deve ser individualizada e acompanhada de titulação gradual, avaliação clínica periódica, orientação nutricional e estímulo ao treinamento resistido.

A escolha entre agonistas isolados, duplos ou triplos deve considerar a gravidade da obesidade, a presença de

diabetes tipo 2, doença cardiovascular, doença renal crônica, insuficiência cardíaca, doença hepática, apneia do sono, fragilidade, risco de sarcopenia, tolerabilidade, acesso e possibilidade de manutenção do tratamento. A maior eficácia ponderal não implica necessariamente maior proteção cardiovascular ou renal, razão pela qual a decisão clínica deve integrar a qualidade e a maturidade das evidências disponíveis para cada desfecho.

Conclui-se que os agonistas do receptor de GLP-1 e o agonista duplo GIP/GLP-1 já modificaram de maneira relevante o tratamento contemporâneo da obesidade e de suas complicações. O agonismo triplo representa uma perspectiva promissora, porém ainda dependente de confirmação de segurança e eficácia em longo prazo. Estudos futuros deverão esclarecer a durabilidade dos benefícios, os efeitos sobre mortalidade, composição corporal, saúde óssea e muscular, estratégias após interrupção, transição entre medicamentos, aplicação em populações sub-representadas e efetividade na prática clínica. A consolidação dessas evidências poderá ampliar o tratamento personalizado da obesidade e fortalecer seu reconhecimento como doença

sistêmica que exige cuidado contínuo, integrado e baseado em risco.

REFERÊNCIAS

1. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.
2. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(7):687-699. doi:10.1001/jama.2015.9676.
3. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden TA, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(8):1310-1319. doi:10.1038/ijo.2016.52.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
6. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with

- overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183.
7. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10278):971-984. doi:10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
8. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(14):1414-1425. doi:10.1001/jama.2021.3224.
9. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzu V, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113-1124. doi:10.1056/NEJMoa2028395.
10. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327(2):138-150. doi:10.1001/jama.2021.23619.
11. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frías JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022;28(10):2083-2091. doi:10.1038/s41591-022-02026-4.
12. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563.
13. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med.* 2023;389(12):1069-1084. doi:10.1056/NEJMoa2306963.
14. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2024;390(15):1394-1407. doi:10.1056/NEJMoa2313917.
15. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2024;391(2):109-121. doi:10.1056/NEJMoa2403347.
16. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Uddén Hemmingsson J, Hjelmæsæth J, Hoffmann Morville T, et al. Once-weekly semaglutide in persons with obesity and knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2024;391(17):1573-1583. doi:10.1056/NEJMoa2403664.
17. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2025;392(20):2001-2012. doi:10.1056/NEJMoa2501006.
18. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10295):143-155. doi:10.1016/S0140-6736(21)01324-6.

19. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(6):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519.
20. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10313):1811-1824. doi:10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
21. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, 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.* 2022;327(6):534-545. doi:10.1001/jama.2022.0078.
22. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038.
23. Garvey WT, Frías JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, 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. *Lancet.* 2023;402(10402):613-626. doi:10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
24. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29(11):2909-2918. doi:10.1038/s41591-023-02597-w.
25. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2024;331(1):38-48. doi:10.1001/jama.2023.24945.
26. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med.* 2024;391(13):1193-1205. doi:10.1056/NEJMoa2404881.
27. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;391(4):299-310. doi:10.1056/NEJMoa2401943.
28. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med.* 2025;392(5):427-437. doi:10.1056/NEJMoa2410027.
29. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, Wharton S, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *N Engl J Med.* 2025;392(10):958-971. doi:10.1056/NEJMoa2410819.
30. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Ho W, Falcon BL, Gomez Valderas E, et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2025;393(1):26-36. doi:10.1056/NEJMoa2416394.
31. Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, Buse JB, Del Prato S, Kahn SE, et al. Cardiovascular outcomes with tirzepatide versus dulaglutide in type 2 diabetes. *N Engl J Med.*

- 2025;393(24):2409-2420.
doi:10.1056/NEJMoa2505928.
32. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity: a phase 2 trial. *N Engl J Med.* 2023;389(6):514-526. doi:10.1056/NEJMoa2301972.
 33. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, Du Y, Lou J, Gurbuz S, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet.* 2023;402(10401):529-544. doi:10.1016/S0140-6736(23)01053-X.
 34. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, Brouwers B, Wu Q, Thomas MK, et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med.* 2024;30(7):2037-2048. doi:10.1038/s41591-024-03018-2.
 35. Bajaj HS, Welch M, Shah P, Luna E, Jaouimaa FZ, Liu B, et al. Efficacy and safety of retatrutide, a GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist, in people with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control with diet and exercise (TRANSCEND-T2D-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2026;407(10546):2402-2413. doi:10.1016/S0140-6736(26)00967-0.