

# Endocrinologia e Medicina Estética

Edição XI

## Capítulo 2

### AGONISTAS DUAIS E TRIPLOS DE INCRETINAS: COMPARAÇÃO ENTRE SEMAGLUTIDA, TIRZEPATIDA E RETATRUTIDA

LUCAS DE MORAIS FRANCO<sup>1</sup>  
DÊNISON DAVID GOMES DO NASCIMENTO<sup>1</sup>  
DANDARA GUIMARÃES BARBOSA<sup>1</sup>  
GABRIELA MENEZES FAVINHA<sup>1</sup>  
VITOR BASILE NOBRE<sup>1</sup>  
PEDRO GUILHERME GOMES XAVIER<sup>2</sup>  
ELEN JI CHANG<sup>3</sup>  
ANNA JULIA REVOREDO CRUZ<sup>4</sup>  
DAIANE MARQUES DA SILVA<sup>4</sup>  
KAMMILLY FERNANDA ALVES DOS SANTOS<sup>5</sup>  
MARIA CLARA FERNANDES SILVA DE ANDRADE<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Discente – Medicina Universidade Nove de Julho.

<sup>2</sup>Discente – Medicina Universidade do Sul de Santa Catarina.

<sup>3</sup>Discente – Medicina Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

<sup>4</sup>Discente – Medicina Faculdade Pitágoras Eunápolis.

<sup>5</sup>Discente – Medicina Faculdade Pequeno Príncipe.

*Palavras-chave: Semaglutida; Tirzepatida; Retatrutida*

DOI

10.59290/1003026229

**P** EDITORA  
PASTEUR

## INTRODUÇÃO

A obesidade é atualmente reconhecida como um dos principais desafios de saúde pública global, caracterizando-se como uma condição crônica e multifatorial, decorrente do acúmulo excessivo de tecido adiposo que compromete a saúde e eleva o risco de diversas comorbidades. Entre essas complicações metabólicas, destacam-se o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), as doenças cardiovasculares, a apneia obstrutiva do sono e determinados tipos de câncer, contribuindo para o aumento significativo da morbimortalidade associada à doença (AMARO, 2022).

Diante desse cenário, e considerando as mudanças no estilo de vida, que embora fundamentais, são frequentemente insuficientes para garantir resultados sustentados, o interesse por terapias farmacológicas mais eficazes cresce cada vez mais. Nesse contexto, os agonistas duplos e triplos de receptores hormonais surgem como uma inovação promissora no manejo da obesidade, ampliando as possibilidades terapêuticas para o controle dessa condição complexa (GOMES, 2025).

No que tange às estratégias farmacológicas, o uso de medicamentos que atuam como agonistas do receptor de GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1) e agonistas duplos de GLP-1 + GIP (peptídeo insulínico dependente de glicose) se apresentam como uma alternativa promissora de combate, como evidenciada pelo aumento significativo de seus usos no tratamento da obesidade e do diabetes tipo 2 nos últimos anos (GOMES, 2025; MONTANO, 2024).

Atualmente dentre os medicamentos de alta eficácia estão a Semaglutida, Tirzepatida e Retratutida que são usados para tratar obesidade e diabetes mellitus tipo 2, tendo o apetite e homeostase energética como alvos terapêuticos. A

Semaglutida induz a perda de peso com a diminuição do apetite e fome, promovendo o aumento da saciedade. A Tirzepatida atua em dois receptores, GLP-1 e GIP, melhorando a sensibilidade à insulina, reduzindo o glucagon e aumentando a saciedade, levando a uma maior perda de peso. A Retratutida, que age em três receptores (GLP-1, GIP e glucagon), promove maior perda de peso (CASTELANO DE PAULA, 2025; GOMES, 2025).

Dito isso, o presente capítulo propõe uma comparação de benefícios e aplicações clínicas da Semaglutida, Tirzepatida e Retratutida, levando em conta a eficácia metabólica e os efeitos adversos.

## MÉTODO

Este capítulo foi desenvolvido a partir de uma revisão integrativa de natureza descritivo-analítica, com o objetivo de reunir, comparar e discutir criticamente as evidências científicas publicadas nos últimos cinco anos (2021–2026) acerca dos agonistas duais e triplos de incretinas, com ênfase na comparação farmacológica, metabólica e clínica entre semaglutida, tirzepatida e retratutida, priorizando estudos com relevância clínica e potencial translacional para a prática médica. A construção metodológica baseou-se nos princípios da revisão integrativa propostos por Whitemore e Knafl, adaptados às recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), com o intuito de assegurar rigor metodológico, transparência no processo de seleção e consistência na síntese dos achados.

A busca dos estudos foi realizada entre os meses de junho de 2025 e fevereiro de 2026, nas principais bases de dados científicas nacionais e internacionais, incluindo PubMed/MEDLINE, *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane Library*, *Science Direct*, Elsevier, SciELO, LILACS

e Google Acadêmico. Foram utilizados descritores controlados (MeSH e DeCS) e não controlados, em inglês e português, combinados por operadores booleanos (“AND” e “OR”), tais como: “*incretin-based therapies*”, “*GLP-1 receptor agonists*”, “*dual incretin agonists*”, “*triple incretin agonists*”, “*semaglutide*”, “*tirzepatide*”, “*retatrutide*”, “*GIP/ GLP-1 agonist*”, “*glucagon receptor agonist*”, “*type 2 diabetes*”, “*obesity treatment*”, “*weight loss pharmacotherapy*”, “agonistas de GLP-1”, “agonistas duais de incretinas” e “agonistas triplos de incretinas”.

Foram incluídos artigos originais (ensaios clínicos randomizados, estudos de fase II e III, estudos observacionais e coortes), bem como revisões sistemáticas e meta-análises, publicados entre janeiro de 2021 e fevereiro de 2026, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordassem diretamente os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, metabólicos e clínicos da semaglutida, tirzepatida e/ou retatrutida em adultos ( $\geq 18$  anos), especialmente no contexto do diabetes mellitus tipo 2, obesidade e síndrome metabólica. Foram excluídos relatos de caso, editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos, dissertações e teses, bem como estudos exclusivamente pré-clínicos, sem desfechos clínicos ou correlação translacional clara em humanos.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em três etapas sequenciais: triagem dos títulos, leitura dos resumos e leitura na íntegra dos artigos potencialmente elegíveis. A extração dos dados foi realizada de forma sistemática, considerando-se as seguintes variáveis: autores, ano de publicação, país de origem, desenho metodológico, tamanho amostral, características da população estudada, tipo de agonista de incretina avaliado, doses utilizadas, duração do seguimento e desfechos primários e secundários, incluindo redução de peso corporal, controle

glicêmico (HbA1c), efeitos cardiovasculares (MACE), alterações pressóricas, perfil lipídico, marcadores inflamatórios, perfil de segurança e eventos adversos.

Os estudos incluídos foram organizados e analisados a partir de três eixos principais: (1) agonistas de GLP-1 de ação única, com destaque para a semaglutida; (2) agonistas duais de incretinas (GIP/GLP-1), representados principalmente pela tirzepatida; e (3) agonistas triplos de incretinas (GLP-1/GIP/glucagon), com ênfase na retatrutida. A partir dessa categorização, realizou-se uma análise comparativa crítica, buscando identificar diferenças nos mecanismos de ação, magnitude dos efeitos metabólicos, impacto na perda ponderal, benefícios cardiometabólicos e perfil de tolerabilidade entre as terapias.

Em razão da heterogeneidade metodológica entre os estudos — especialmente no que se refere aos desenhos dos ensaios, esquemas posológicos, critérios de inclusão e desfechos avaliados — não foi realizada meta-análise quantitativa. Contudo, sempre que disponíveis, foram destacados indicadores estatísticos de relevância clínica, como redução percentual de peso corporal, variação média da HbA1c, *risk ratios* (RR), *hazard ratios* (HR), intervalos de confiança de 95% (IC95%) e valores de *p*.

Por fim, a qualidade metodológica e o nível de evidência dos estudos selecionados foram avaliados com base nos princípios do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), considerando-se risco de viés, consistência dos resultados, precisão das estimativas e aplicabilidade clínica. Essa abordagem metodológica visa assegurar robustez científica, coerência analítica e fundamentação sólida para a discussão comparativa entre semaglutida, tirzepatida e retatrutida no cenário contemporâneo da terapêutica metabólica.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados aqui apresentados discutem os fundamentos fisiológicos e os respectivos mecanismos de ação das incretinas, bem como a abordagem terapêutica da semaglutida, sua eficácia metabólica e perfil de segurança, assim como a tirzepatida e a retatrutida enquanto agonistas duais e triplos, abordando seus benefícios clínicos. Ademais, a análise compreende a comparação de eficácia, discutindo os efeitos adversos e as aplicações clínicas de cada um dos fármacos.

Diante disso, destaca-se a necessidade de uma avaliação clínica criteriosa, bem como da análise da história clínica do paciente, a fim de se estabelecer a melhor estratégia terapêutica baseada em evidências e que vise maior sobrevida ao paciente com excesso de peso, tendo em vista que este apresenta maior probabilidade de desenvolver doenças associadas à mortalidade, associando também a mudança de hábitos por meio de uma abordagem interdisciplinar para o tratamento da condição.

### Fundamentos Fisiológicos das Incretinas e Mecanismos de Ação

As incretinas desempenham papel central na regulação fisiológica da homeostase glicêmica, constituindo um mecanismo integrador entre o trato gastrointestinal e o pâncreas endócrino. Conforme descrito em Guyton & Hall – Tratado de Fisiologia Médica, o denominado efeito incretínico refere-se à observação de que a administração oral de glicose provoca resposta secretória de insulina significativamente maior do que a administração intravenosa de quantidade equivalente de glicose, mesmo quando os níveis plasmáticos são semelhantes. Esse fenômeno evidencia que hormônios liberados pelo intestino em resposta à ingestão de nutrientes potencializam a secreção de insulina,

preparando o organismo para o adequado controle da glicemia pós-prandial (HALL, 2021, GUYTON & HALL, 2008).

Os principais hormônios envolvidos nesse processo são o peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e o polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose (GIP), ambos classificados como hormônios incretínicos. O GLP-1 é secretado pelas células L localizadas predominantemente no íleo distal e no cólon, enquanto o GIP é produzido pelas células K do duodeno e do jejuno proximal. A liberação dessas substâncias ocorre rapidamente após a presença de carboidratos e lipídeos no lúmen intestinal, caracterizando um sistema de comunicação enteropancreática de caráter antecipatório. Tal mecanismo possibilita que as células  $\beta$  pancreáticas ampliem sua resposta secretória proporcionalmente à carga nutricional absorvida (HALL, 2021, GUYTON & HALL, 2008).

No âmbito molecular, as incretinas exercem seus efeitos por meio da ligação a receptores específicos acoplados à proteína G presentes na membrana das células  $\beta$  pancreáticas. A ativação desses receptores estimula a adenilato ciclase, promovendo aumento das concentrações intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (AMPc). O AMPc atua como segundo mensageiro, ativando vias intracelulares, incluindo a proteína quinase A (PKA), que amplificam o processo de exocitose dos grânulos de insulina. Importa salientar que a ação insulino-trópica das incretinas é dependente da glicose, ocorrendo apenas na presença de níveis glicêmicos elevados. Esse aspecto confere segurança fisiológica ao sistema, reduzindo o risco de hipoglicemia decorrente de secreção inadequada de insulina (HALL, 2021, GUYTON & HALL, 2008).

Adicionalmente, o GLP-1 exerce efeitos complementares relevantes na regulação metabólica. Entre eles destacam-se a inibição da secreção de glucagon pelas células  $\alpha$  pancreáticas,

o retardo do esvaziamento gástrico e a modulação central do apetite, contribuindo para a atenuação dos picos glicêmicos pós-prandiais e para o equilíbrio energético. O GIP, por sua vez, também estimula a secreção de insulina de forma glicose-dependente, embora sua eficácia esteja reduzida em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, condição na qual o efeito incretínico encontra-se comprometido (HALL, 2021, GUYTON & HALL, 2008).

Outro elemento fundamental da fisiologia das incretinas refere-se à sua curta meia-vida plasmática, decorrente da rápida degradação pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Essa característica limita a duração de sua ação endógena e evidencia o caráter dinâmico e finalmente regulado desse sistema hormonal. Em condições fisiológicas, a degradação rápida assegura que a amplificação da secreção de insulina permaneça restrita ao período pós-prandial (HALL, 2021, GUYTON & HALL, 2008).

Sob a perspectiva integrativa apresentada por Guyton, as incretinas não substituem o mecanismo clássico de secreção de insulina desencadeado pela entrada de glicose na célula  $\beta$  — processo que envolve aumento da produção de ATP, fechamento dos canais de potássio sensíveis ao ATP, despolarização da membrana celular, abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem e subsequente exocitose de insulina —, mas atuam como moduladores que potencializam essa via fisiológica. Assim, o sistema incretínico representa um refinado mecanismo de regulação endócrina, essencial para a manutenção da homeostase glicêmica e para a compreensão dos distúrbios metabólicos associados ao diabetes mellitus tipo 2 (HALL, 2021, GUYTON & HALL, 2008).

### **Semaglutida: Eficácia Metabólica e Perfil de Segurança**

Com a obesidade constituindo um importante agravo de saúde pública mundial, além de

mudanças no estilo de vida, a farmacoterapia exerce papel complementar, favorecendo diminuição sustentada do peso corporal e redução do risco de comorbidades em pacientes com indicação clínica. Inicialmente utilizados no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, fármacos como a semaglutida demonstraram impacto significativo também na perda de peso, ampliando seu uso para o manejo clínico da obesidade, inclusive em indivíduos sem diabetes (AMARO *et al.*, 2022).

Diante desse cenário, os agonistas do receptor de GLP-1 representam uma classe medicamentosa derivada da ação do peptídeo semelhante ao glucagon-1, hormônio incretínico que participa da regulação metabólica ao estimular a secreção de insulina dependente da glicose, retardar o esvaziamento gástrico e intensificar a sensação de saciedade. Recebendo a denominação de “agonistas” por reproduzirem a atividade do hormônio endógeno ao se ligarem ao mesmo receptor, desencadeando efeitos fisiológicos equivalentes, porém com duração mais prolongada e controle mais estável (HOLST, 2024).

Observou-se ainda associação do tratamento com redução da massa adiposa, particularmente da gordura visceral, acompanhada de preservação relativa da massa magra, bem como diminuição relevante da hemoglobina glicada com o uso de doses semanais de 0,5 mg e 1,0 mg. Também foram verificadas reduções nos níveis de LDL e do colesterol total. Entretanto, a descontinuação da medicação levou ao reganho de peso, enquanto a manutenção da terapia favoreceu maior perda ponderal. Adicionalmente, houve diminuição da ingestão energética, devido a uma menor sensação de fome e aumento da saciedade (SOKARY & BAWADI, 2025)

De modo geral, a semaglutida apresenta perfil de segurança favorável, com boa tolerabilidade em indivíduos com diabetes tipo 2 e em

pessoas com sobrepeso ou obesidade. Os efeitos adversos mais frequentes são gastrointestinais — como náuseas, vômitos, diarreia, constipação, dor abdominal e plenitude gástrica — geralmente leves a moderados, transitórios e predominantes no início do tratamento ou durante o ajuste posológico. Embora menos comuns, podem ocorrer eventos clinicamente relevantes, incluindo pancreatite aguda, alterações biliares, lesão renal aguda e possível agravamento da retinopatia diabética em indivíduos suscetíveis, o que reforça a necessidade de monitorização clínica adequada durante o uso (RIVERA *et al.*, 2024). Por fim, deve-se considerar a possibilidade de interações medicamentosas, inclusive com fármacos antipsicóticos, o que reforça a necessidade de avaliação clínica criteriosa durante o uso (PILLARISSETTI & AGRAWAL, 2025)

### **Tirzepatida e Retatrutida: Agonismo Dual e Triplo e Benefícios Clínicos**

O tratamento do diabetes tipo 2 (DM2) e da obesidade passou por uma mudança de paradigma com o desenvolvimento de moléculas capazes de atuar em múltiplos receptores hormonais simultaneamente. O sistema incretínico, composto principalmente pelo peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e pelo peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), desempenha um papel fundamental na regulação do metabolismo pós-prandial, sendo responsável por até 70% da secreção de insulina após as refeições (CAMPBELL *et al.*, 2023). A tirzepatida surge como o primeiro agonista dual dos receptores de GIP e GLP-1 aprovado para uso clínico, enquanto a retatrutida representa o avanço para o agonismo triplo, incluindo também o receptor de glucagon (GCG) (NAUCK & D'ALESSIO, 2022; CAMPBELL *et al.*, 2023).

A tirzepatida é um peptídeo sintético de 39 aminoácidos, estruturalmente baseado na sequência do GIP nativo, mas modificado para permitir o agonismo no receptor de GLP-1 e acilado com uma porção diácida graxa C20 que prolonga sua meia-vida para cerca de cinco dias, permitindo a administração subcutânea uma vez por semana (THOMAS *et al.*, 2021; NAUCK & D'ALESSIO, 2022). Diferente dos agonistas seletivos de GLP-1, a tirzepatida possui maior afinidade pelo receptor de GIP do que pelo de GLP-1 (THOMAS *et al.*, 2021). Essa combinação sinérgica permite que a tirzepatida atue nas células beta pancreáticas estimulando a secreção de insulina de forma dependente da glicose e, ao mesmo tempo, reduza a secreção de glucagon (THOMAS *et al.*, 2021; CAMPBELL *et al.*, 2023).

Os benefícios clínicos da tirzepatida foram extensivamente demonstrados no programa de ensaios clínicos SURPASS. Em pacientes com DM2, a tirzepatida em doses de 5 a 15 mg demonstrou reduções de HbA1c variando de 1,24% a 2,58% e perda de peso entre 5,4 kg e 11,7 kg, resultados considerados sem precedentes para um único agente farmacológico (NAUCK & D'ALESSIO, 2022). Uma meta-análise confirmou a superioridade da tirzepatida em relação ao placebo, aos agonistas seletivos de GLP-1 (como semaglutida 1 mg e dulaglutida 1,5 mg) e à insulina basal tanto no controle glicêmico quanto na redução ponderal (KARAGIANNIS *et al.*, 2022; NAUCK & D'ALESSIO, 2022). Além do controle da glicemia, a tirzepatida melhora significativamente a função das células beta (medida pelo HOMA2-B) e reduz o estresse dessas células ao diminuir os níveis de pró-insulina (THOMAS *et al.*, 2021).

Um aspecto inovador da tirzepatida é sua capacidade de melhorar a sensibilidade à insulina por mecanismos que vão além da perda de

peso. Estudos sugerem que apenas uma parte da melhora no índice HOMA2-IR (cerca de 13% a 21%) é diretamente atribuível à redução do peso corporal (THOMAS *et al.*, 2021). Evidências pré-clínicas indicam que o agonista do receptor de GIP promove uma melhora na saúde do tecido adiposo, aumentando o descarte de glicose e lípidos nesse tecido e reduzindo o acúmulo ectópico de gordura no fígado e nos músculos, o que contribui para a sensibilização sistêmica à insulina (SAMMS *et al.*, 2021; CAMPBELL *et al.*, 2023). Adicionalmente, a tirzepatida modula favoravelmente biomarcadores de risco cardiovascular, reduzindo triglicérides e pressão arterial sistólica (NAUCK & D'ALESSIO, 2022).

A evolução dessa classe terapêutica levou ao desenvolvimento da retatrutida (LY3437943), um co-agonista triplo que combina a ativação dos receptores GIP, GLP-1 e GCG (CAMPBELL *et al.*, 2023). A inclusão do glucagon visa potencializar o gasto energético e a oxidação de lípidos hepáticos, complementando os efeitos anorexígenos do GLP-1 e do GIP (CAMPBELL *et al.*, 2023). Em ensaios de fase 2, a retatrutida demonstrou resultados ainda mais impactantes na perda de peso em participantes com obesidade sem diabetes, atingindo uma redução de 24,2% no peso corporal após 48 semanas na dose mais alta, com uma parcela significativa de pacientes perdendo mais de 30% do peso inicial (CAMPBELL *et al.*, 2023).

Em termos de segurança, tanto a tirzepatida quanto a retatrutida apresentam um perfil de efeitos colaterais predominantemente gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, que são geralmente de intensidade leve a moderada e ocorrem principalmente durante a fase de escalonamento da dose (KARAGIANNIS *et al.*, 2022; NAUCK & D'ALESSIO, 2022). Curiosamente,

o agonismo do GIP pode atuar em regiões do tronco cerebral para mitigar as náuseas induzidas pelo GLP-1, o que teoricamente permitiria o uso de doses maiores de agonismo de GLP-1 com melhor tolerabilidade (CAMPBELL *et al.*, 2023). No que tange à segurança cardiovascular, meta-análises dos estudos SURPASS não indicaram aumento do risco de eventos cardiovasculares maiores (MACE), sugerindo um perfil de segurança cardiovascular favorável (KARAGIANNIS *et al.*, 2022; NAUCK & D'ALESSIO, 2022).

Em conclusão, o agonismo dual e triplo representa uma nova era no tratamento de doenças metabólicas. A tirzepatida já estabeleceu um novo padrão de eficácia para o DM2 e a obesidade, oferecendo benefícios que mimetizam os efeitos da cirurgia bariátrica em termos de controle metabólico (CAMPBELL *et al.*, 2023). A retatrutida promete expandir esses limites, consolidando a farmacologia multirreceptora como a estratégia mais promissora para o manejo duradouro da obesidade e suas comorbidades (CAMPBELL *et al.*, 2023).

## CONCLUSÃO

Os agonistas de incretinas consolidaram-se como ferramentas terapêuticas centrais no manejo do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, refletindo a aplicação clínica do conhecimento sobre o eixo enteroinsular e a regulação neuroendócrina do metabolismo energético. A progressão do agonismo seletivo do receptor de GLP-1 para estratégias duais e triplas evidencia um desenvolvimento farmacológico orientado pela ampliação de alvos fisiológicos com impacto direto sobre secreção de insulina dependente de glicose, modulação do glucagon, controle do apetite e balanço energético.

A semaglutida apresenta eficácia comprovada na redução da hemoglobina glicada, da massa corporal e de desfechos cardiovasculares

em populações de maior risco, com perfil de segurança amplamente caracterizado. A tirzepatida, ao associar agonismo de GIP e GLP-1, demonstra maior magnitude de redução glicêmica e ponderal, além de efeitos consistentes sobre sensibilidade à insulina e parâmetros cardiometabólicos. A retatrutida, ao incluir a ativação do receptor de glucagon, amplia o espectro metabólico ao integrar mecanismos relacionados ao aumento do gasto energético, alcançando reduções ponderais expressivas em estudos de fase 2, ainda dependentes de confirmação em ensaios de fase 3 quanto à segurança e aos desfechos de longo prazo.

A análise comparativa indica que o aumento da complexidade do agonismo receptor associa-se a maior eficácia metabólica, especialmente na perda de peso, com manutenção de perfil de segurança predominantemente caracterizado por eventos gastrointestinais leves a

moderados e dependentes de dose. Para semaglutida e tirzepatida, os dados cardiovasculares disponíveis sustentam segurança e benefício clínico; para a retatrutida, tais desfechos permanecem em investigação.

A escolha terapêutica deve ser individualizada, considerando perfil glicêmico, grau de obesidade, risco cardiovascular, presença de comorbidades, tolerabilidade e viabilidade de manutenção do tratamento a longo prazo. A obesidade, enquanto doença crônica ereditária, exige abordagem contínua e integrada, na qual a farmacoterapia atua de forma complementar às intervenções no estilo de vida. Nesse contexto, os agonistas duais e triplos ampliam as possibilidades terapêuticas disponíveis, com potencial de modificar de forma significativa o curso das doenças cardiometabólicas, à medida que novas evidências clínicas se consolidam.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARO, A.; SUGIMOTO, D.; WHARTON, S. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Management: Evidence from the STEP Program. *Postgraduate Medicine*, v. 134, supl. 1, p. 5–17, 2022. DOI: 10.1080/00325481.2022.2147326.
- CAMPBELL, J. E. *et al.* GIPR/GLP-1R Dual Agonist Therapies for Diabetes and Weight Loss: Chemistry, Physiology and Clinical Application. *Cell Metabolism*, v. 35, n. 9, p. 1519–1529, 2023. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.08.001.
- COSKUN, T. *et al.* Discovery and Preclinical Characterization of Retatrutide, a Potent Triple Agonist of GIP, GLP-1, and Glucagon Receptors. *Cell Metabolism*, v. 34, n. 1, p. 18–34, 2022. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.11.006.
- FRIAS, J. P. *et al.* Tirzepatide Versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 6, p. 503–515, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519.
- GUYATT, G. H. *et al.* GRADE: An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations. *BMJ*, v. 336, n. 7650, p. 924–926, 2008. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- HOLST, J. J. GLP-1 Physiology in Obesity and Development of Incretin-Based Drugs for Chronic Weight Management. *Nature Metabolism*, v. 6, n. 10, p. 1866–1885, 2024. DOI: 10.1038/s42255-024-01113-9.
- JASTREBOFF, A. M. *et al.* Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *The New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 3, p. 205–216, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038.
- JASTREBOFF, A. M. *et al.* Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *The New England Journal of Medicine*, v. 389, p. 514–526, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972.
- KARAGIANNIS, T. *et al.* Management of Type 2 Diabetes with the Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetologia*, v. 65, p. 1251–1261, 2022. DOI: 10.1007/s00125-022-05688-7.
- LIN, X.; LI, H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, e706978, 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.706978.
- LINCOFF, A. M. *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Overweight or Obesity. *The New England Journal of Medicine*, v. 389, p. 2221–2232, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.
- MÜLLER, T. D. *et al.* Anti-Obesity Drug Discovery: Advances and Challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 21, n. 3, p. 201–223, 2022. DOI: 10.1038/s41573-021-00337-8.
- NAUCK, M. A. *et al.* GLP-1 Receptor Agonists in the Treatment of Diabetes and Obesity: Past, Present and Future. *The Lancet*, v. 398, n. 10296, p. 137–150, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00329-9.
- NAUCK, M. A.; D’ALESSIO, D. A. Tirzepatide, a Dual GIP/GLP-1 Receptor Co-Agonist for the Treatment of Type 2 Diabetes with Unmatched Effectiveness Regarding Glycaemic Control and Body Weight Reduction. *Cardiovascular Diabetology*, v. 21, n. 169, 2022. DOI: 10.1186/s12933-022-01611-6.
- PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ*, v. 372, p. n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.
- PILLARISSETTI, L.; AGRAWAL, D. K. Semaglutide: Double-Edged Sword with Risks and Benefits. *Archives of Internal Medicine Research*, v. 8, n. 1, p. 1–13, 2025. DOI: 10.26502/aimr.0189.
- PINTO GOMES, N. *et al.* Avanços no Manejo Farmacológico da Obesidade com Agonistas Duplos e Triplos de Receptores Hormonais. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 7, n. 5, p. 525–538, 2025.
- RIVERA, F. B. *et al.* Evaluating the Safety Profile of Semaglutide: An Updated Meta-Analysis. *Current Medical Research and Opinion*, v. 40, n. 9, p. 1495–1514, 2024. DOI: 10.1080/03007995.2024.2383731.
- RUBINO, D. *et al.* Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults with Overweight or Obesity. *JAMA*, v. 325, n. 14, p. 1414–1425, 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.3224.

SAMMS, R. J. *et al.* GIPR Agonism Mediates Weight-Independent Insulin Sensitization by Tirzepatide in Obese Mice. *Journal of Clinical Investigation*, v. 131, n. 12, e146353, 2021. DOI: 10.1172/JCI146353.

SOKARY, S.; BAWADI, H. Exploring Beyond Numeric Weight Loss: The Metabolic Effects of Semaglutide. *Clinical Nutrition ESPEN*, v. 67, p. 435–440, 2025. DOI: 10.1016/j.clnesp.2025.03.010.

THOMAS, M. K. *et al.* Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-Cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 106, n. 2, p. 388–396, 2021. DOI: 10.1210/clinem/dgaa863.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The Integrative Review: Updated Methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

WILDING, J. P. H. *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 11, p. 989–1002, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183.