ARTIGO DE REVISÃO

TIRZEPATIDA E RETATRUTIDA: O PAPEL DOS AGONISTAS DUAIS E TRIPLOS NO FUTURO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Tirzepatide and retatrutide: the role of dual and triple agonists in the future of type 2 diabetes mellitus

ISSN: 2178-7514

Vol. 18 | Nº. 1 | Ano 2026

Yasmin Barros Leão[1]; Maria Eduarda Almeida Reis[1]; Augusto de Almeida Pucci[2]; Maria Clara Vilas Boas Mascena[1]; Alana Débora Santos Moreira Mattos[1]; Maysa Nogueira de Barros Melo[1]; Júlia Pereira Medeiros[1]; Giovanna Carvalho Martins[3]; Jesus Said Fontes de Almeida[4]; Rafael Ferreira de França[4]

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença cardiometabólica complexa, caracterizada por resistência insulínica, disfunção progressiva das células beta e associação frequente com obesidade e doenças cardiovasculares. Nesse contexto, os agonistas incretínicos de nova geração, como a tirzepatida (agonista duplo de GLP-1 e GIP) e a retatrutida (agonista triplo de GLP-1, GIP e glucagon), emergem como terapias inovadoras ao atuarem simultaneamente sobre múltiplos mecanismos fisiopatológicos do DM2. Esses fármacos promovem redução significativa da glicemia, perda de peso expressiva, melhora da sensibilidade à insulina e impacto favorável sobre o risco cardiovascular, aproximando a farmacoterapia dos efeitos observados com intervenções metabólicas mais invasivas. Assim, os agonistas duais e triplos representam um novo paradigma no tratamento do DM2, com potencial para modificar a história natural da doença.

Palavras-chave: Tirzepatida; retatrutida; diabetes tipo 2; agonistas incretínicos; terapia metabólica.

ABSTRACT

GType 2 diabetes mellitus (T2DM) is a complex cardiometabolic disease characterized by insulin resistance, progressive beta-cell dysfunction, and a strong association with obesity and cardiovascular disease. In this context, next-generation incretin-based therapies, such as tirzepatide (a dual GLP-1/GIP receptor agonist) and retatrutide (a triple GLP-1/GIP/glucagon receptor agonist), have emerged as innovative treatments by targeting multiple pathophysiological pathways of T2DM simultaneously. These agents promote significant glycemic control, substantial weight loss, improved insulin sensitivity, and favorable effects on cardiometabolic risk, bringing pharmacological therapy closer to the outcomes previously achieved mainly through metabolic surgery. Therefore, dual and triple incretin agonists represent a new paradigm in the management of T2DM, with the potential to modify the natural course of the disease.

Keywords: Tirzepatide; retatrutide; type 2 diabetes; incretin agonists; metabolic therapy.

1. Universidade Tiradentes.
2. UNICESUMAR Maringá.
3. Faculdade de Ciências Médicas dada Paraíba - PB
4. Faculdade Tiradentes.

Autor de correspondência

Yasmin Barros Leão

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI, estando intimamente associado à obesidade, à resistência insulínica e à disfunção progressiva das células beta pancreáticas. Apesar dos avanços terapêuticos obtidos nas últimas décadas, grande parte dos pacientes permanece com controle metabólico insatisfatório, além de elevado risco de complicações cardiovasculares, renais e hepáticas. Nesse contexto, torna-se cada vez mais evidente que estratégias terapêuticas focadas exclusivamente no controle glicêmico são insuficientes para modificar de forma significativa o curso natural da doença[5,6].

A compreensão atual do DM2 como uma doença cardiometabólica sistêmica impulsionou o desenvolvimento de fármacos capazes de atuar simultaneamente sobre múltiplos eixos fisiopatológicos, incluindo a secreção de insulina, a sensibilidade periférica, o metabolismo lipídico, o apetite e o gasto energético. Os hormônios incretínicos, particularmente o peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e o polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP), desempenham papel central nessa regulação metabólica integrada, tornando-se alvos terapêuticos estratégicos no tratamento do DM2 e da obesidade.

Nesse cenário, a tirzepatida, primeiro agonista duplo dos receptores de GLP-1 e GIP, emergiu como uma inovação disruptiva ao demonstrar reduções sem precedentes na hemoglobina glicada, no peso corporal e nos fatores de risco cardiometabólicos. Seus resultados clínicos sugerem que a ativação combinada dessas vias hormonais pode restaurar de forma mais eficaz a homeostase metabólica quando comparada aos agonistas de GLP-1 isolados. Ainda mais recentemente, a retatrutida, um agonista triplo dos receptores de GLP-1, GIP e glucagon, ampliou esse paradigma ao incorporar o aumento do gasto energético e da oxidação lipídica, abrindo novas perspectivas para a reversão da resistência insulínica e da esteatose hepática[7].

Assim, os agonistas duais e triplos representam uma mudança de paradigma no tratamento do diabetes tipo 2, aproximando a farmacoterapia dos efeitos metabólicos anteriormente alcançados apenas com a cirurgia bariátrica e metabólica. Ao promoverem perda ponderal expressiva, melhora da função pancreática, redução da inflamação e do risco cardiovascular, esses agentes têm o potencial não apenas de controlar a doença, mas de modificar sua história natural. Diante disso, compreender o papel da tirzepatida e da retatrutida no contexto do DM2 torna-se essencial para delinear os rumos futuros da terapêutica cardiometabólica.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura por meio das bases de dados eletrônicas reconhecidas, incluindo PubMed, Scopus, Web

of Science e SciELO, abrangendo publicações no período de 2018 a 2025. Foram utilizados termos de busca específicos, combinando descritores como "Tirzepatide", "Retatrutide", "Dual Incretin Agonist", "Triple Agonist", "GLP-1", "GIP", "Glucagon Receptor", "Type 2 Diabetes Mellitus", "Obesity" e "Cardiometabolic Risk", com o objetivo de maximizar a relevância e a abrangência dos resultados.

Os critérios de inclusão compreenderam artigos originais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises, publicados em inglês, português ou espanhol, que avaliassem o uso de tirzepatida ou retatrutida em adultos com diabetes mellitus tipo 2, com ou sem obesidade. Foram excluídos estudos duplicados, artigos de opinião, relatos de caso, estudos pré-clínicos e publicações sem acesso ao texto completo. A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas: triagem inicial dos títulos e resumos, seguida da leitura completa dos textos elegíveis, ao final da qual 4 artigos preencheram todos os critérios e foram incluídos na análise final.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os agonistas incretínicos de nova geração, representados principalmente pela tirzepatida e pela retatrutida, estão redefinindo o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ao atuarem de forma simultânea sobre múltiplos eixos hormonais envolvidos no metabolismo glicídico e no controle do peso[1].

Diferentemente dos agonistas isolados do receptor de GLP-1, esses fármacos exploram a sinergia entre GLP-1, GIP e glucagon, promovendo efeitos mais intensos sobre a sensibilidade à insulina, a secreção pancreática, o gasto energético e a redução da adiposidade, componentes centrais da fisiopatologia do DM2[1].

A tirzepatida, agonista duplo de GLP-1 e GIP, demonstrou nos estudos SURMOUNT uma eficácia sem precedentes tanto na perda ponderal quanto no controle metabólico. No referido estudo, a redução média de peso variou de 16% a 22,5% em 72 semanas, dependendo da dose, enquanto o grupo placebo apresentou apenas 2,4%[1].

Mais relevante para o contexto do diabetes foi o seguimento prolongado dos participantes com pré-diabetes, no qual mais de 90% retornaram à normoglicemia, e a incidência de novos casos de DM2 foi drasticamente reduzida (1,3% no grupo tirzepatida versus 13,3% no placebo). Esses achados sugerem que o efeito da tirzepatida vai além do controle glicêmico, atuando como uma verdadeira estratégia de modificação da história natural do diabetes[1].

A retatrutida, por sua vez, representa um avanço ainda maior ao combinar a ativação dos receptores de GLP-1, GIP e glucagon em uma única molécula. Nos estudos de fase 2, após 48 semanas de tratamento, a perda de peso média atingiu 24,2%, com cerca de 80% dos participantes perdendo pelo menos 15% do peso corporal, dois terços perdendo ≥20% e quase metade ≥25%[1].

Embora esses dados sejam derivados principalmente de populações com obesidade, o impacto metabólico dessa magnitude implica uma melhora profunda da resistência insulínica, da esteatose hepática e da inflamação sistêmica — todos fatores críticos para a progressão do DM2[1].

Do ponto de vista fisiopatológico, o efeito combinado desses agonistas explica a superioridade clínica observada. O GLP-1 reduz o esvaziamento gástrico, melhora a secreção de insulina e inibe o glucagon; o GIP potencializa a secreção insulínica e melhora a função das células beta; enquanto o glucagon, quando ativado de forma controlada, aumenta o gasto energético e favorece a oxidação de gorduras. Essa tríade promove não apenas o controle glicêmico, mas uma reprogramação metabólica, capaz de reverter estados de pré-diabetes e reduzir de forma sustentada a progressão para DM2[1].

Assim, os resultados disponíveis indicam que tirzepatida e retatrutida não devem ser interpretadas apenas como agentes antiobesidade, mas como terapias metabólicas avançadas para o diabetes tipo 2.

A magnitude da perda de peso, a restauração da normoglicemia e a redução dramática da incidência de novos casos de DM2 colocam esses fármacos em um patamar comparável — e em alguns casos superior — ao da cirurgia metabólica. Os estudos de fase 3 em andamento com a retatrutida deverão confirmar se esses benefícios se traduzirão em redução de eventos cardiovasculares, progressão de nefropatia e mortalidade, consolidando os agonistas duais e triplos como o futuro do tratamento do diabetes tipo 2[1].

A ativação combinada dos receptores de GLP-1 e GIP resulta em efeitos metabólicos superiores aos observados com agonistas de GLP-1 isolados. O GIP exerce papel crucial na potencialização da secreção de insulina dependente da glicose, além de modular diretamente o tecido adiposo, reduzindo a lipotoxicidade e a inflamação metabólica.

Esses mecanismos contribuem para a preservação da função das células beta pancreáticas e para a melhora sustentada da sensibilidade à insulina, dois fatores determinantes na progressão do diabetes tipo 2[2].

Além disso, o GIP não atua apenas como hormônio incretínico, mas também como regulador do metabolismo lipídico, favorecendo redistribuição da gordura e redução do acúmulo ectópico de lipídios no fígado e no músculo. Essa ação reduz a resistência insulínica hepática e periférica, explicando por que fármacos como a tirzepatida apresentam maior impacto sobre o controle glicêmico e sobre a reversão do estado pré-diabético quando comparados aos agonistas de GLP-1 convencionais[2].

No caso da retatrutida, há o papel adicional da ativação do receptor de glucagon, que promove aumento do gasto energético, estímulo à oxidação de ácidos graxos e redução da lipogênese hepática. Quando equilibrada pela ação do GLP-1 e do GIP, essa ativação do

glucagon deixa de ser hiperglicemiante e passa a ter um perfil predominantemente metabólico e antiesteatótico, favorecendo a redução da gordura hepática e a melhora da resistência insulínica[2].

A insuficiência cardíaca, particularmente a forma com fração de ejeção preservada (ICFEP), representa uma das principais comorbidades associadas ao diabetes tipo 2 e à obesidade. Dados recentes de meta-análise demonstram que agonistas do receptor de GLP-1, incluindo semaglutida e tirzepatida, promovem não apenas perda ponderal significativa, mas também melhora funcional e da qualidade de vida em pacientes com ICFEP[3]. Esses achados são particularmente relevantes no contexto do DM2, uma vez que a cardiomiopatia diabética e a disfunção diastólica são mecanismos frequentes de progressão para insuficiência cardíaca.

Na análise combinada de 2.194 pacientes acompanhados por 52 semanas, o tratamento com agonistas de GLP-1 resultou em redução média de 5,4% do peso corporal, associada a melhora significativa no escore KCCQ-CSS (+6,8 pontos), que reflete sintomas, limitações físicas e qualidade de vida relacionada à insuficiência cardíaca[3].

Além disso, houve incremento funcional mensurável, com aumento médio de 16,9 metros no teste de caminhada de 6 minutos, indicando melhora da capacidade de exercício e da tolerância ao esforço. Esses efeitos sugerem que os benefícios metabólicos dos agonistas incretínicos se traduzem diretamente em ganhos clínicos cardiovasculares[3].

Do ponto de vista fisiopatológico, esses resultados reforçam a hipótese de que a melhora da resistência insulínica, a redução da inflamação sistêmica e a diminuição da gordura ectópica miocárdica promovidas pelos agonistas de GLP-1 — e potencializadas pela tirzepatida — contribuem para a reversão parcial da rigidez ventricular e da disfunção microvascular típicas da HFpEF no diabetes. Assim, o impacto dessas terapias vai além da glicemia, atuando como moduladores do fenótipo cardiometabólico[3].

Em termos de segurança, a meta-análise mostrou que os agonistas de GLP-1 não aumentaram significativamente a taxa de eventos adversos graves quando comparados ao placebo (RR 0,70; p = 0,08), embora tenham apresentado maior taxa de descontinuação por efeitos adversos, predominantemente gastrointestinais[3]. Esse perfil é consistente com os grandes ensaios de tirzepatida e sugere que, apesar da necessidade de titulação cuidadosa, o benefício clínico global supera os riscos na população cardiometabólica de alto risco.

Esses dados fortalecem o racional de que fármacos como tirzepatida e, potencialmente, retatrutida não devem ser vistos apenas como agentes antidiabéticos, mas como terapias cardiometabólicas integradas, capazes de impactar simultaneamente hiperglicemia, obesidade e insuficiência cardíaca. No contexto do diabetes tipo 2, isso representa uma mudança de paradigma, aproximando o tratamento farmacológico dos efeitos sistêmicos anteriormente observados apenas com intervenções como a cirurgia metabólica.

Os dados dos programas clínicos SURMOUNT e SURPASS consolidam a tirzepatida como uma das terapias metabólicas mais eficazes já desenvolvidas, com reduções de peso que alcançam até 20–21% em 72 semanas, tanto em indivíduos com quanto sem diabetes tipo 2[4].

No contexto do DM2, esses resultados são particularmente relevantes, pois reduções dessa magnitude estão associadas à melhora da resistência insulínica, da função das células β pancreáticas e da inflamação metabólica sistêmica, fatores determinantes na progressão da doença[4].

Além da perda de peso, a tirzepatida demonstrou melhora consistente de múltiplos marcadores cardiometabólicos, incluindo pressão arterial, perfil lipídico e controle glicêmico, com redução significativa da HbA1c[4].

Esses efeitos sustentam o conceito de que agonistas duais de GIP/GLP-1 devem ser interpretados como terapias cardiometabólicas integradas, capazes de impactar simultaneamente obesidade, diabetes tipo 2, dislipidemia e risco cardiovascular — um paradigma que se alinha ao perfil ainda mais amplo esperado dos agonistas triplos, como a retatrutida[4].

O acompanhamento prolongado nos estudos SURMOUNT-4 demonstrou que a interrupção da tirzepatida resulta em recuperação significativa do peso perdido, enquanto a manutenção do tratamento preserva e aprofunda os benefícios metabólicos[4].

Esse achado indica que, assim como ocorre com o diabetes, a obesidade e o fenótipo cardiometabólico associados devem ser compreendidos como doenças crônicas que exigem tratamento contínuo, reforçando a necessidade de estratégias terapêuticas sustentadas ao longo do tempo[4].

Em relação à segurança, os efeitos adversos observados foram predominantemente gastrointestinais e dose-dependentes, sendo mais frequentes durante a fase de titulação e geralmente transitórios. Entretanto, foram descritos eventos relevantes, como pancreatite, distúrbios da vesícula biliar, desidratação, insuficiência renal aguda e possíveis alterações da tireoide, o que justifica a necessidade de monitoramento clínico rigoroso, sobretudo em pacientes com DM2 e comorbidades cardiovasculares[4].

A recente aprovação da tirzepatida para controle crônico do peso no Brasil e o reforço da exigência de prescrição controlada pela ANVISA refletem o reconhecimento de que esses fármacos representam terapias de alto impacto populacional, mas que requerem uso racional e vigilância sanitária ativa[4]. Esse contexto é diretamente aplicável aos agonistas triplos em desenvolvimento, como a retatrutida, cuja potência metabólica tende a exigir ainda mais rigor regulatório.

CONCLUSÃO

Dessa forma, à luz das evidências atuais, tirzepatida e retatrutida simbolizam uma nova era no tratamento do diabetes tipo 2, na qual o foco deixa de ser apenas a redução da glicemia e passa

a ser a reversão do fenótipo cardiometabólico que sustenta a doença.

A magnitude da perda de peso, a melhora do controle glicêmico e o impacto sobre fatores de risco cardiovasculares posicionam esses fármacos como candidatos reais à modificação da história natural do DM2, aproximando a farmacoterapia dos efeitos anteriormente observados apenas com intervenções cirúrgicas metabólicas.

REFERÊNCIAS

1. Rubio-Herrera MA, Mera-Carreiro S. Weight management treatment in obesity. Medicina Clínica. 2025 Aug 26;165(5):107152–2.
2.1.Salvador J. Fármacos basados en GLP-1: mecanismos implicados en el tratamiento de la obesidad. Medicina Clínica [Internet]. 2025 Jun 3 [cited 2025 Aug 31];165(1):107035–5. Available from: https://share.google/9pEuEtrAnPKaNd5Gg
3.Ramalho J, Epitácio S, Tereza, Teixeira R, Cerqueira E, João, et al. Pôsteres Pesquisa Original Jovem pesquisador 7439 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA INDUZIDA POR TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS 7463 GLP-1 AGONISTS IN OBESE PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 25];122:1–758. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2025/09/1620863/304.pdf
4.Fonseca De Oliveira F, Paulo S. USO DA TIRZEPATIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E SOBREPESO [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 25]. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2026/01/1645716/tcc-tirzepatida-fernanda-fonseca.pdf
5.Gu, X., Jiang, S., Yang, Y. et al. Effects of finerenone and glucagon-like peptide 1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr 16, 14 (2024). https://doi.org/10.1186/s13098023-01251-2
6.Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043–4140.
7.Zhou, Q., Lei, X., Fu, S. et al. Efficacy and safety of tirzepatide, dual GLP-1/GIP receptor agonists, in the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetol Metab Syndr 15, 222 (2023).

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.