RCMOS – Revista Científica Multidisciplinar O
Saber. ISSN: 2675-9128. São Paulo - SP.
Ano VII, v.1 2026 | submissão: 17/07/2026 | aceito: 20/07/2026 | publicação: 23/07/2026

Impacto Farmacológico y Fisiológico del Uso de Tirzepatida y de Agonistas del Receptor de GLP-1 en Individuos No Diabéticos: Un Metanálisis

Impacto Farmacológico e Fisiológico do Uso de Tirzepatida e de Agonistas do Receptor de GLP-1 em Indivíduos Não Diabéticos: Uma Metanálise

Pharmacological and Physiological Impact of Tirzepatide and GLP-1 Receptor Agonists in Non-Diabetic Individuals: A Meta-Analysis

Eduarda Parzianello Lubi – Universidade de Passo Fundo (UPF)
Nicole Parzianello Lubi – Centro Universitário AFYA Pato Branco

Resumen:
El uso fuera de indicación de agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1RA) y del agonista dual GIP/GLP-1 tirzepatida por individuos sin diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 ha crecido de forma considerable en los últimos años, motivado principalmente por la búsqueda de pérdida de peso. Este artículo tuvo como objetivo reunir, mediante un metanálisis narrativo, evidencias farmacológicas, fisiológicas y clínicas sobre los efectos de la tirzepatida y de los GLP-1RA en poblaciones no diabéticas. Se analizaron tres estudios publicados entre 2024 y 2026: un trabajo de conclusión de curso sobre el uso de la tirzepatida en el tratamiento de la obesidad, un artículo sobre los riesgos regulatorios de la aprobación de fármacos incretinomiméticos para la obesidad infantil en Brasil y un estudio sobre desenlaces cardiovasculares asociados a esta clase terapéutica, complementados por ensayos clínicos de referencia (SURMOUNT, SELECT y SURPASS-CVOT). Los resultados indican que la activación dual de los receptores de GIP y GLP-1 promueve una pérdida de peso superior a la de los agonistas selectivos de GLP-1, con mejoría de los parámetros cardiometabólicos incluso en pacientes sin diabetes; sin embargo, la incidencia de eventos gastrointestinales, la ausencia de datos de seguridad a largo plazo y las fragilidades regulatorias observadas en poblaciones vulnerables refuerzan la necesidad de una prescripción cuidadosa y un seguimiento clínico continuo.

Palabras clave:
Tirzepatida. Péptido 1 Similar al Glucagón. Farmacología. Obesidad. Seguridad del paciente.

Resumo:
O uso off-label de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) e do agonista dual GIP/GLP-1 tirzepatida por indivíduos sem diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 cresceu de forma expressiva nos últimos anos, motivado sobretudo pela busca de emagrecimento. Este artigo teve como objetivo reunir, por meio de uma metanálise narrativa, evidências farmacológicas, fisiológicas e clínicas sobre os efeitos da tirzepatida e dos GLP-1RA em populações não diabéticas. Foram analisados três estudos publicados entre 2024 e 2026: um trabalho de conclusão de curso sobre o uso da tirzepatida no tratamento da obesidade, um artigo sobre os riscos regulatórios da aprovação de fármacos incretinomiméticos para obesidade infantil no Brasil e um estudo sobre desfechos cardiovasculares associados a essa classe terapêutica, complementados por ensaios clínicos de referência (SURMOUNT, SELECT e SURPASS-CVOT). Os resultados indicam que a ativação dual dos receptores de GIP e GLP-1 promove perda ponderal superior à dos agonistas seletivos de GLP-1, com melhora de parâmetros cardiometabólicos mesmo em pacientes sem diabetes, porém a incidência de eventos gastrointestinais, a ausência de dados de segurança em longo prazo e as fragilidades regulatórias observadas em populações vulneráveis reforçam a necessidade de prescrição criteriosa e monitoramento clínico contínuo.

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 17/07/2026 | aceito: 20/07/2026 | publicação: 23/07/2026

Palavras-chave:
Tirzepatida. Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon. Farmacologia. Obesidade. Segurança do paciente.

Abstract:
Off-label use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) and of the dual GIP/GLP-1 agonist tirzepatide by individuals without a diagnosis of type 2 diabetes mellitus has grown substantially in recent years, driven mainly by demand for weight loss. This article aimed to gather, through a narrative meta-analysis, pharmacological, physiological and clinical evidence on the effects of tirzepatide and GLP-1RA in non-diabetic populations. Three studies published between 2024 and 2026 were analyzed: a dissertation on the use of tirzepatide for obesity treatment, an article on the regulatory risks of approving incretin-based drugs for childhood obesity in Brazil, and a study on cardiovascular outcomes associated with this therapeutic class, complemented by landmark clinical trials (SURMOUNT, SELECT and SURPASS-CVOT). Results indicate that dual activation of GIP and GLP-1 receptors promotes greater weight loss than selective GLP-1 agonism, with improvement of cardiometabolic parameters even in patients without diabetes, although the incidence of gastrointestinal events, the lack of long-term safety data and the regulatory weaknesses observed in vulnerable populations reinforce the need for careful prescription and continuous clinical monitoring.

Keywords:
Tirzepatide. Glucagon-Like Peptide 1. Pharmacology. Obesity. Patient Safety.

1 Introducción

La obesidad es reconocida por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad crónica, multifactorial y progresiva, asociada a un mayor riesgo de diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares y diversos tipos de cáncer. En las últimas dos décadas, el desarrollo de fármacos incretinomiméticos ha modificado de forma considerable el panorama terapéutico del exceso de peso, desplazando el eje del tratamiento desde intervenciones exclusivamente conductuales hacia estrategias farmacológicas con elevada eficacia para la reducción de peso.

Entre estos fármacos se destaca la tirzepatida, primera molécula desarrollada para actuar simultáneamente como agonista de los receptores del polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Inicialmente aprobada para el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el uso de la tirzepatida se amplió rápidamente, primero fuera de indicación y, posteriormente, mediante aprobación regulatoria, al tratamiento de la obesidad en individuos con y sin diagnóstico de diabetes.

El crecimiento del uso de GLP-1RA y de tirzepatida por personas metabólicamente sanas, muchas veces motivado por fines estéticos, plantea cuestiones relevantes sobre el perfil farmacocinético, los mecanismos fisiológicos implicados y la magnitud de los efectos adversos

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 17/07/2026 | aceito: 20/07/2026 | publicação: 23/07/2026

en este segmento específico de la población, que difiere del público objetivo original de los ensayos clínicos pivotales realizados mayoritariamente en pacientes diabéticos.

Este artículo tiene como objetivo realizar un metanálisis narrativo de la literatura científica reciente sobre el impacto farmacológico y fisiológico del uso de tirzepatida y de agonistas del receptor de GLP-1 en individuos no diabéticos, abordando el mecanismo de acción, la eficacia clínica, la seguridad, los aspectos regulatorios y las repercusiones cardiovasculares de esta clase terapéutica.

2 Marco Teórico

2.1 Fisiología del Sistema Incretínico

El GLP-1 y el GIP son hormonas peptídicas secretadas por células enteroendocrinas del intestino delgado en respuesta a la ingesta de nutrientes, y constituyen el denominado "efecto incretina": la mayor secreción de insulina observada tras la administración oral de glucosa en comparación con la administración intravenosa. El GLP-1 estimula la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa, inhibe la liberación de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y actúa sobre núcleos hipotalámicos y el nervio vago, promoviendo la saciedad. El GIP, a su vez, actúa predominantemente sobre las células β pancreáticas y el tejido adiposo, participando en la regulación del metabolismo lipídico y de la densidad ósea, aunque su acción aislada sobre el apetito es menos consistente que la del GLP-1.

La tirzepatida fue concebida como un péptido lineal de 39 aminoácidos, estructuralmente derivado de la secuencia del GIP, al cual se acopló una porción grasa diácida de 20 carbonos que prolonga su vida media plasmática hasta aproximadamente cinco días, permitiendo la administración subcutánea semanal. Su activación simultánea de los dos receptores incretínicos produce un efecto sinérgico sobre la homeostasis glucémica y sobre los circuitos hipotalámicos de control del apetito, lo que da lugar a una reducción de la ingesta calórica independientemente del estado glucémico del paciente.

2.2 Farmacología Clínica en Poblaciones No Diabéticas

En individuos sin diabetes, la respuesta a la tirzepatida y a los GLP-1RA tiende a estar dominada por los efectos sobre el apetito y el vaciamiento gástrico, ya que el riesgo basal de hipoglucemia se reduce por la ausencia de disfunción de las células β pancreáticas. Los estudios del programa SURMOUNT, realizados en adultos con sobrepeso u obesidad con y sin diabetes

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 17/07/2026 | aceito: 20/07/2026 | publicação: 23/07/2026

tipo 2, demostraron reducciones del peso corporal que variaron entre el 15% y aproximadamente el 21% con las dosis más altas de tirzepatida al final de 72 semanas, valores superiores a los obtenidos con agonistas selectivos de GLP-1 durante el mismo período de tratamiento. Esta diferencia se atribuye al componente adicional de la acción del GIP sobre el metabolismo lipídico y la termogénesis del tejido adiposo, que potencia el efecto anorexígeno mediado por el GLP-1.

Por otra parte, la titulación de la dosis en individuos no diabéticos suele seguir el mismo esquema de aumento gradual empleado en pacientes diabéticos, comenzando con 2,5 mg semanales y aumentando en incrementos de 2,5 mg cada cuatro semanas, una estrategia que busca precisamente atenuar la incidencia de eventos gastrointestinales, los efectos adversos notificados con mayor frecuencia en esta clase farmacológica.

2.3 Seguridad, Eventos Adversos y Situación Regulatoria

Las reacciones adversas más comunes asociadas al uso de tirzepatida y de los demás GLP-1RA son de naturaleza gastrointestinal, como náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento, y suelen concentrarse en la fase de ajuste de la dosis. Las reacciones menos frecuentes, aunque clínicamente relevantes, incluyen colecistitis, pancreatitis aguda, hipotensión, mareos y reacciones de hipersensibilidad. La rápida pérdida de peso también se ha asociado a casos de desnutrición y a preocupaciones por la pérdida de masa magra en usuarios sin una indicación clínica formal de tratamiento.

En el ámbito regulatorio, la expansión del uso de agonistas de GLP-1 más allá del control glucémico ha suscitado debates sobre la pertinencia de extrapolar evidencias obtenidas en poblaciones adultas a grupos más vulnerables, como los adolescentes. La aprobación de liraglutida y semaglutida para adolescentes con obesidad en Brasil, por ejemplo, se fundamentó en un número reducido de ensayos clínicos patrocinados por la propia industria farmacéutica responsable de comercializar los fármacos, sin datos sólidos sobre desenlaces a largo plazo. Esto motivó recomendaciones de cautela por parte de investigadores de salud pública, quienes defienden la priorización de estrategias no farmacológicas — fundamentadas en la justicia social, una alimentación adecuada y la actividad física — antes de medicalizar la obesidad en poblaciones jóvenes.

3 Material y Método

Se trata de un metanálisis de carácter narrativo, fundamentado en la lectura crítica y en la síntesis cualitativa de tres publicaciones científicas de acceso abierto, seleccionadas por abordar de manera complementaria los aspectos farmacológicos, regulatorios y cardiovasculares del uso de tirzepatida y de agonistas del receptor de GLP-1: (i) un trabajo de conclusión de un curso de especialización del Instituto Adolfo Lutz sobre el uso de tirzepatida en el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso; (ii) un artículo publicado en la revista Cadernos de Saúde Pública sobre los riesgos para la salud pública derivados de la aprobación de fármacos para el tratamiento de la obesidad infantil en Brasil; y (iii) un estudio de revisión publicado en Arquivos Brasileiros de Cardiologia sobre los desenlaces cardiovasculares asociados al uso de terapias incretinomiméticas.

La síntesis de estas fuentes se complementó con la consulta de ensayos clínicos aleatorizados de referencia ampliamente citados en la literatura internacional sobre el tema, entre ellos los estudios SURMOUNT-1 a SURMOUNT-5, el estudio SELECT — que evaluó los desenlaces cardiovasculares de la semaglutida en individuos con sobrepeso u obesidad sin diabetes — y el estudio SURPASS-CVOT, dirigido a la evaluación cardiovascular de la tirzepatida. Los tres artículos base se leyeron íntegramente cuando estaba disponible el texto completo, o mediante sus resúmenes estructurados y resultados publicados en bases indexadas. Los datos extraídos se organizaron por eje temático (mecanismo de acción, eficacia, seguridad y regulación) para permitir la comparación cualitativa entre los estudios.

Se consideraron elegibles para la discusión los hallazgos relativos a participantes adultos o adolescentes sin diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, tratados con tirzepatida o con agonistas del receptor de GLP-1 para el control del peso corporal. Se excluyeron los datos referidos exclusivamente a poblaciones con diabetes descompensada, ya que el foco del presente artículo es el impacto farmacológico y fisiológico de esta clase terapéutica fuera del contexto glucémico que originalmente motivó su desarrollo.

4 Resultados y Discusión

4.1 Eficacia en la Reducción de Peso en Individuos No Diabéticos

Los datos reunidos confirman que la magnitud de la pérdida de peso obtenida con tirzepatida en participantes sin diabetes tiende a ser superior a la observada en participantes diabéticos, hallazgo atribuido a la menor resistencia periférica a los efectos incretínicos en esta

población. En el estudio SURMOUNT-1, los participantes con obesidad sin diabetes tipo 2 presentaron una reducción media de peso de hasta el 20,9% con la dosis máxima, frente a una variación de apenas el 3,1% en el grupo placebo, a lo largo de 72 semanas. Se describieron resultados similares en la comparación directa entre tirzepatida y semaglutida (SURMOUNT-5), en la cual la primera demostró superioridad en la reducción del peso corporal y de la circunferencia de la cintura en participantes sin diabetes.

Estos hallazgos refuerzan el papel del componente GIP como potenciador del efecto del GLP-1 sobre la saciedad y el gasto energético, sustentando la hipótesis fisiológica de que la activación dual de los dos receptores incretínicos produce un efecto aditivo, y no meramente un efecto aditivo aislado, sobre los circuitos hipotalámicos que regulan el balance energético.

4.2 Efectos Cardiovasculares y Metabólicos

Los estudios de desenlaces cardiovasculares en poblaciones sin diabetes, como el ensayo SELECT con semaglutida, demostraron una reducción de aproximadamente el 20% en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores — infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por causa cardiovascular — en individuos con sobrepeso u obesidad y enfermedad cardiovascular establecida, independientemente de la presencia de diabetes. Para la tirzepatida específicamente, el programa SURPASS-CVOT, realizado en pacientes diabéticos con enfermedad aterosclerótica establecida, mostró no inferioridad frente a la dulaglutida respecto a este desenlace compuesto, mientras que los análisis complementarios de los estudios SURMOUNT indican una mejoría de los parámetros asociados al riesgo cardiovascular — presión arterial sistólica y diastólica, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol no HDL — incluso en participantes sin diabetes, lo que sugiere un beneficio cardiometabólico que supera el efecto aislado de la pérdida de peso.

Aun así, la literatura reconoce que los datos de desenlaces cardiovasculares específicos de la tirzepatida en poblaciones exclusivamente no diabéticas siguen siendo más limitados que los ya consolidados para los agonistas selectivos de GLP-1, lo que se señala como una laguna relevante que deberá cubrirse mediante estudios con un seguimiento más prolongado.

4.3 Seguridad, Uso Fuera de Indicación y Fragilidades Regulatorias

Los eventos adversos gastrointestinales siguen siendo la principal limitación práctica para el uso de tirzepatida y de GLP-1RA, son más intensos durante la fase de aumento de la dosis y, en general, transitorios. Sin embargo, el análisis de los datos regulatorios pone de

manifiesto una preocupación adicional: la expansión del uso de estos fármacos a poblaciones no diabéticas — sobre todo adolescentes — se apoyó, en muchos casos, en un número reducido de ensayos clínicos patrocinados por la propia industria farmacéutica, sin un seguimiento suficiente para caracterizar riesgos a largo plazo, como el impacto sobre el desarrollo óseo, la composición corporal y la salud mental.

En Brasil, la vigilancia sanitaria ha respondido a este escenario con medidas de control más estrictas, como la exigencia de prescripción en dos ejemplares para los agonistas de GLP-1 y para el agonista dual GIP/GLP-1, instituida en 2025 por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria en respuesta al aumento de notificaciones de eventos adversos relacionados con el uso fuera de las indicaciones aprobadas. Esta medida refuerza la interpretación, presente en la literatura consultada, de que la ampliación del acceso a estas terapias debe ir acompañada de vigilancia sanitaria activa y seguimiento clínico individualizado, sobre todo cuando el uso se produce por una motivación exclusivamente estética, al margen de una indicación médica formal.

Consideraciones Finales

El metanálisis de los estudios analizados indica que la tirzepatida y los agonistas del receptor de GLP-1 producen, en individuos no diabéticos, efectos farmacológicos y fisiológicos coherentes con los observados en pacientes diabéticos, con una pérdida de peso considerable y mejoría de los parámetros cardiometabólicos, sin el riesgo basal de hipoglucemia asociado a la disfunción de las células β pancreáticas. La activación dual de los receptores de GIP y GLP-1 confiere a la tirzepatida una ventaja de eficacia frente a los agonistas selectivos de GLP-1, sustentada por mecanismos fisiológicos sinérgicos de control del apetito y del gasto energético.

Por otra parte, la extensión del uso de estas moléculas más allá de su indicación original de control glucémico revela lagunas importantes de seguridad a largo plazo y fragilidades en el proceso regulatorio de aprobación para poblaciones más vulnerables, como los adolescentes. Por lo tanto, se recomienda que el uso de tirzepatida y de GLP-1RA en individuos no diabéticos permanezca condicionado a una indicación médica cuidadosa, al seguimiento clínico continuo y a la producción de evidencias científicas independientes que profundicen el conocimiento sobre los efectos adversos a largo plazo de esta clase terapéutica.

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 17/07/2026 | aceito: 20/07/2026 | publicação: 23/07/2026

Referencias

ARONNE, L. J. et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. The New England Journal of Medicine, v. 393, n. 1, p. 26–36, 2025.

FONSECA DE OLIVEIRA, F.; YANO, H. M. Uso da tirzepatida no tratamento da obesidade e sobrepeso. 2025. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública) – Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2025.

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

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

KOSIBOROD, M. N. et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine, v. 390, n. 15, p. 1394–1407, 2024.

LIU, L.; SHI, H.; XIE, M.; SUN, Y. X.; NAHATA, M. C. The efficacy and safety of tirzepatide in patients with diabetes and/or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Pharmaceuticals, v. 18, n. 5, p. 668, 2025.

SATTAR, N. et al. Tirzepatide and major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. American Heart Journal, v. 267, p. 1–11, 2023.

VÍTOLO, M. R.; BARATTO, P. S.; DERAM, S. Public health risks of approving drugs for the treatment of childhood obesity in Brazil. Cadernos de Saúde Pública, v. 40, n. 9, e00031624, 2024. DOI: 10.1590/0102-311XEN031624.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. WHO Fact Sheets, 2025. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Acesso em: 15 jul. 2026.

Agradecimientos

Las autoras agradecen a la Universidad de Passo Fundo (UPF) y al Centro Universitario AFYA Pato Branco por el apoyo institucional brindado para la realización de este trabajo.