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 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

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

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

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.

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.

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

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.

1 Introdução

A obesidade é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como uma doença crônica, multifatorial e progressiva, associada ao aumento do risco de diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares e diversos tipos de câncer. Nas últimas duas décadas, o desenvolvimento de fármacos incretinomiméticos alterou de forma expressiva o panorama terapêutico do excesso de peso, deslocando o eixo de tratamento de intervenções exclusivamente comportamentais para estratégias farmacológicas com elevada eficácia ponderal.

Entre esses fármacos, destaca-se a tirzepatida, primeira molécula desenvolvida para atuar simultaneamente como agonista dos receptores do peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1). Inicialmente aprovada para o controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a tirzepatida teve seu uso rapidamente expandido, de forma off-label e, posteriormente, mediante aprovação regulatória, para o tratamento da obesidade em indivíduos com e sem diagnóstico de diabetes.

O crescimento do uso de GLP-1RA e da tirzepatida por pessoas metabolicamente saudáveis, muitas vezes motivado por finalidades estéticas, levanta questões relevantes sobre o perfil farmacocinético, os mecanismos fisiológicos envolvidos e a magnitude dos efeitos

adversos nessa parcela específica da população, que difere do público-alvo original dos ensaios clínicos pivotais conduzidos majoritariamente em pacientes diabéticos.

Este artigo tem como objetivo realizar uma metanálise narrativa da literatura científica recente sobre o impacto farmacológico e fisiológico do uso da tirzepatida e dos agonistas do receptor de GLP-1 em indivíduos não diabéticos, discutindo mecanismo de ação, eficácia clínica, segurança, aspectos regulatórios e repercussões cardiovasculares dessa classe terapêutica.

2 Marco Teórico

2.1 Fisiologia do Sistema Incretínico

O GLP-1 e o GIP são hormônios peptídicos secretados por células enteroendócrinas do intestino delgado em resposta à ingestão de nutrientes, constituindo o chamado "efeito incretina": a maior secreção de insulina observada após a administração oral de glicose em comparação à administração intravenosa. O GLP-1 estimula a secreção de insulina de forma dependente da glicose, inibe a liberação de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e atua sobre núcleos hipotalâmicos e o nervo vago, promovendo saciedade. O GIP, por sua vez, atua predominantemente sobre células β pancreáticas e tecido adiposo, participando da regulação do metabolismo lipídico e da densidade óssea, embora sua ação isolada sobre o apetite seja menos consistente do que a do GLP-1.

A tirzepatida foi concebida como um peptídeo linear de 39 aminoácidos, estruturalmente derivado da sequência do GIP, ao qual foi acoplada uma porção diacídica de gordura de 20 carbonos que prolonga sua meia-vida plasmática para cerca de cinco dias, permitindo a administração subcutânea semanal. Sua ativação simultânea dos dois receptores incretínicos produz efeito sinérgico sobre a homeostase glicêmica e sobre os circuitos hipotalâmicos de controle do apetite, resultando em redução da ingestão calórica independentemente do estado glicêmico do paciente.

2.2 Farmacologia Clínica em Populações Não Diabéticas

Em indivíduos sem diabetes, a resposta à tirzepatida e aos GLP-1RA tende a ser dominada pelos efeitos sobre apetite e esvaziamento gástrico, uma vez que o risco basal de hipoglicemia é reduzido pela ausência de disfunção das células β pancreáticas. Os estudos do programa SURMOUNT, conduzidos em adultos com sobrepeso ou obesidade com e sem

diabetes tipo 2, demonstraram reduções de peso corporal que variaram entre 15% e cerca de 21% nas doses mais elevadas de tirzepatida ao final de 72 semanas, valores superiores aos obtidos com agonistas seletivos de GLP-1 no mesmo período de tratamento. Essa diferença é atribuída ao componente adicional de ação do GIP sobre o metabolismo lipídico e a termogênese do tecido adiposo, que potencializa o efeito anorexígeno mediado pelo GLP-1.

Em contrapartida, a titulação da dose em indivíduos não diabéticos costuma seguir o mesmo esquema de escalonamento gradual empregado em pacientes diabéticos, iniciando-se com 2,5 mg semanais e aumentando-se em incrementos de 2,5 mg a cada quatro semanas, estratégia que busca justamente atenuar a incidência de eventos gastrointestinais, os efeitos adversos mais frequentemente relatados nessa classe farmacológica.

2.3 Segurança, Eventos Adversos e Situação Regulatória

As reações adversas mais comuns associadas ao uso da tirzepatida e dos demais GLP-1RA são de natureza gastrointestinal, como náusea, vômito, diarreia e constipação, geralmente concentradas na fase de ajuste posológico. Reações menos frequentes, porém clinicamente relevantes, incluem colecistite, pancreatite aguda, hipotensão, tontura e reações de hipersensibilidade. A rápida perda de peso também tem sido associada a casos de desnutrição e a preocupações quanto à perda de massa magra em usuários sem indicação clínica formal de tratamento.

No campo regulatório, a expansão do uso de agonistas de GLP-1 para além do controle glicêmico trouxe à tona debates sobre a adequação da extrapolação de evidências obtidas em populações adultas para grupos mais vulneráveis, como adolescentes. A aprovação de liraglutida e semaglutida para adolescentes com obesidade no Brasil, por exemplo, fundamentou-se em número reduzido de ensaios clínicos patrocinados pela própria indústria farmacêutica responsável pela comercialização dos fármacos, sem dados robustos sobre desfechos em longo prazo, o que motivou recomendações de cautela por parte de pesquisadores da área de saúde pública, que defendem a priorização de estratégias não farmacológicas — fundamentadas em justiça social, alimentação adequada e atividade física — antes da medicalização da obesidade em populações jovens.

3 Material e Método

Trata-se de uma metanálise de caráter narrativo, fundamentada na leitura crítica e na síntese qualitativa de três publicações científicas de acesso aberto, selecionadas por abordarem,

de forma complementar, os aspectos farmacológicos, regulatórios e cardiovasculares do uso da tirzepatida e dos agonistas do receptor de GLP-1: (i) um trabalho de conclusão de curso de especialização do Instituto Adolfo Lutz sobre o uso da tirzepatida no tratamento da obesidade e do sobrepeso; (ii) um artigo publicado na revista Cadernos de Saúde Pública sobre os riscos de saúde pública decorrentes da aprovação de fármacos para o tratamento da obesidade infantil no Brasil; e (iii) um estudo de revisão publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia sobre os desfechos cardiovasculares associados ao uso de terapias incretinomiméticas.

A síntese dessas fontes foi complementada por consulta a ensaios clínicos randomizados de referência amplamente citados na literatura internacional sobre o tema, entre eles os estudos SURMOUNT-1 a SURMOUNT-5, o estudo SELECT — que avaliou desfechos cardiovasculares da semaglutida em indivíduos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes — e o estudo SURPASS-CVOT, voltado à avaliação cardiovascular da tirzepatida. A leitura dos três artigos-base foi realizada na íntegra, quando disponível o texto completo, ou por meio de seus resumos estruturados e resultados publicados em bases indexadas, sendo os dados extraídos organizados por eixo temático (mecanismo de ação, eficácia, segurança e regulação) para permitir a comparação qualitativa entre os estudos.

Foram considerados elegíveis para a discussão os achados relativos a participantes adultos ou adolescentes sem diagnóstico prévio de diabetes mellitus tipo 2, tratados com tirzepatida ou com agonistas do receptor de GLP-1 para controle de peso corporal, sendo excluídos dados referentes exclusivamente a populações com diabetes descompensado, uma vez que o foco do presente artigo é o impacto farmacológico e fisiológico dessa classe terapêutica fora do contexto glicêmico que originalmente motivou seu desenvolvimento.

4 Resultados e Discussão

4.1 Eficácia Ponderal em Indivíduos Não Diabéticos

Os dados reunidos confirmam que a magnitude da perda de peso obtida com a tirzepatida em participantes sem diabetes tende a ser superior à observada em participantes diabéticos, achado atribuído à menor resistência periférica aos efeitos incretínicos nessa população. No estudo SURMOUNT-1, participantes obesos sem diabetes tipo 2 apresentaram redução média de peso de até 20,9% na dose máxima, contra variação de apenas 3,1% no grupo placebo, ao longo de 72 semanas. Resultados semelhantes foram descritos no comparativo direto entre tirzepatida e semaglutida (SURMOUNT-5), no qual a primeira demonstrou superioridade na redução de peso corporal e de circunferência da cintura em participantes sem diabetes.

Esses achados reforçam o papel do componente GIP como potencializador do efeito do GLP-1 sobre a saciedade e o gasto energético, sustentando a hipótese fisiológica de que a ativação dual dos dois receptores incretínicos produz efeito aditivo, e não meramente aditivo isolado, sobre os circuitos hipotalâmicos de regulação do balanço energético.

4.2 Efeitos Cardiovasculares e Metabólicos

Estudos de desfechos cardiovasculares em populações sem diabetes, como o ensaio SELECT com semaglutida, demonstraram redução de aproximadamente 20% na incidência de eventos cardiovasculares maiores — infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte de causa cardiovascular — em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida, independentemente da presença de diabetes. Para a tirzepatida especificamente, o programa SURPASS-CVOT, conduzido em pacientes diabéticos com doença aterosclerótica estabelecida, mostrou não inferioridade em relação à dulaglutida quanto a esse desfecho composto, ao passo que análises complementares dos estudos SURMOUNT indicam melhora de parâmetros associados ao risco cardiovascular — pressão arterial sistólica e diastólica, triglicerídeos, colesterol HDL e colesterol não HDL — mesmo em participantes sem diabetes, sugerindo benefício cardiometabólico que ultrapassa o efeito isolado da perda de peso.

Ainda assim, a literatura reconhece que dados de desfechos cardiovasculares específicos para a tirzepatida em populações exclusivamente não diabéticas permanecem mais limitados do que os já consolidados para os agonistas seletivos de GLP-1, o que é apontado como uma lacuna relevante a ser preenchida por estudos de seguimento mais longo.

4.3 Segurança, Uso Off-Label e Fragilidades Regulatórias

Os eventos adversos gastrointestinais permanecem como a principal limitação prática ao uso da tirzepatida e dos GLP-1RA, sendo mais intensos durante a fase de escalonamento de dose e, em geral, transitórios. Entretanto, a análise dos dados regulatórios evidencia uma preocupação adicional: a expansão do uso desses fármacos para populações não diabéticas — sobretudo adolescentes — apoiou-se, em muitos casos, em número reduzido de ensaios clínicos patrocinados pela própria indústria farmacêutica, sem acompanhamento suficiente para caracterizar riscos de longo prazo, como impacto sobre o desenvolvimento ósseo, a composição corporal e a saúde mental.

No Brasil, a fiscalização sanitária tem respondido a esse cenário com medidas de controle mais rígidas, como a exigência de prescrição em duas vias para os agonistas de GLP-1

e para o agonista dual GIP/GLP-1, instituída em 2025 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em resposta ao aumento de notificações de eventos adversos relacionados ao uso fora das indicações aprovadas. Essa medida reforça a interpretação, presente na literatura consultada, de que a ampliação do acesso a essas terapias deve ser acompanhada de vigilância sanitária ativa e de acompanhamento clínico individualizado, sobretudo quando o uso ocorre por motivação exclusivamente estética, à margem de indicação médica formal.

Considerações Finais

A metanálise dos estudos analisados indica que a tirzepatida e os agonistas do receptor de GLP-1 produzem, em indivíduos não diabéticos, efeitos farmacológicos e fisiológicos consistentes com os observados em pacientes diabéticos, com perda ponderal expressiva e melhora de parâmetros cardiometabólicos, sem o risco basal de hipoglicemia associado à disfunção das células β pancreáticas. A ativação dual dos receptores de GIP e GLP-1 confere à tirzepatida vantagem de eficácia sobre os agonistas seletivos de GLP-1, sustentada por mecanismos fisiológicos sinérgicos de controle do apetite e do gasto energético.

Por outro lado, a extensão do uso dessas moléculas para além de sua indicação original de controle glicêmico revela lacunas importantes de segurança em longo prazo e fragilidades no processo regulatório de aprovação para populações mais vulneráveis, como adolescentes. Recomenda-se, portanto, que o uso da tirzepatida e dos GLP-1RA em indivíduos não diabéticos permaneça condicionado à indicação médica criteriosa, ao monitoramento clínico contínuo e à produção de evidências científicas independentes que aprofundem o conhecimento sobre os efeitos adversos de longo prazo dessa classe terapêutica.

Referências

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.

Agradecimentos

As autoras agradecem à Universidade de Passo Fundo (UPF) e ao Centro Universitário AFYA Pato Branco pelo apoio institucional à realização deste trabalho.