



C A P Í T U L O 2

AGONISTAS DUPLOS GLP-1/GIP EM 2025: EFICÁCIA SUSTENTADA, SEGURANÇA E INTEGRAÇÃO COM iSGLT2

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6422501102>

Gustavo Rezende da Silva

Universidade de Vassouras

Vassouras – RJ

<https://orcid.org/0009-0002-4978-8508>

Ramon Fraga de Souza Lima

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/7103310515078667>

<https://orcid.org/0000-0001-7508-4200>

RESUMO: A obesidade e o diabetes tipo 2 seguem como desafios globais, e em 2025 os agonistas duplos GLP-1/GIP emergem como inovação relevante na farmacoterapia metabólica. Esta revisão integrativa sintetizou criticamente a evidência sobre eficácia sustentada, segurança e integração com inibidores de SGLT2. A busca foi realizada em PubMed/MEDLINE e BVS (2021–2025), complementada por diretrizes internacionais (ADA, EASD) e nacionais (SBD, ANVISA, CONITEC), incluindo ensaios clínicos randomizados, metanálises, revisões sistemáticas, estudos observacionais relevantes e documentos regulatórios. Foram excluídos artigos duplicados, estudos com foco exclusivo em agonistas triplos, publicações sem desfechos de eficácia ou segurança, editoriais, comentários e relatos de caso. Dos 186 artigos identificados, 28 atenderam aos critérios de inclusão. Ensaios pivotais — isto é, os grandes estudos de fase III que embasam aprovações regulatórias — demonstraram reduções consistentes de peso e HbA1c, com certeza moderada-alta até 72 semanas. Contudo, a sustentação em dois anos apresentou apenas certeza moderada devido ao attrition, isto é, à perda significativa de participantes durante o seguimento, o que limita a robustez das conclusões. Eventos adversos foram majoritariamente gastrointestinais e manejáveis; complicações graves foram raras, mas exigem vigilância (certeza moderada). A integração com iSGLT2 mostrou racional fisiopatológico plausível e

benefícios adicionais exploratórios, porém com baixa certeza. Custos e barreiras de acesso, sobretudo em países de média renda, reforçam a necessidade de estudos econômicos robustos. Conclui-se que os agonistas duplos GLP-1/GIP configuram inovação transformadora, cuja consolidação depende da demonstração inequívoca de desfechos cardiovasculares e renais, da individualização do manejo em subgrupos vulneráveis e da definição de modelos de acesso equitativos.

PALAVRAS-CHAVE: Agonistas GLP-1/GIP; Tirzepatida; Diabetes tipo 2; Obesidade; Inibidores de SGLT2.

DUAL GLP-1/GIP AGONISTS IN 2025: SUSTAINED EFFICACY, SAFETY, AND INTEGRATION WITH SGLT2 INHIBITORS

ABSTRACT: Obesity and type 2 diabetes remain global challenges, and by 2025 dual GLP-1/GIP agonists have emerged as a key innovation in metabolic pharmacotherapy. This integrative review critically synthesized evidence on sustained efficacy, safety, and integration with SGLT2 inhibitors. Literature searches were conducted in PubMed/MEDLINE and BVS (2021–2025), complemented by international (ADA, EASD) and national guidelines (SBD, ANVISA, CONITEC), including randomized controlled trials, meta-analyses, systematic reviews, relevant observational studies, and regulatory documents. Exclusion criteria comprised duplicate articles, studies focusing exclusively on triple agonists, publications without clinical efficacy or safety outcomes, editorials, comments, and case reports. Of 186 articles identified, 28 met inclusion criteria. Pivotal trials—large phase III studies that form the basis for regulatory approval—demonstrated consistent reductions in body weight and HbA1c, with moderate-to-high certainty up to 72 weeks. However, sustained effects at two years reached only moderate certainty due to attrition, i.e., the progressive loss of participants during follow-up, which can weaken the reliability of long-term conclusions. Adverse events were mostly gastrointestinal and manageable; serious complications were rare but clinically relevant (moderate certainty). Integration with SGLT2 inhibitors showed a plausible pathophysiological rationale and exploratory benefits, but evidence remains of low certainty. Cost and access barriers, particularly in middle-income countries, underscore the need for robust health economics data. In conclusion, dual GLP-1/GIP agonists represent a transformative innovation, but their consolidation depends on definitive cardiovascular and renal outcome trials, individualized risk management in vulnerable subgroups, and the establishment of equitable access models.

KEYWORDS: GLP-1/GIP agonists; Tirzepatide; Type 2 diabetes; Obesity; SGLT2 inhibitors.

INTRODUÇÃO

A obesidade e o diabetes tipo 2 (DM2) constituem hoje dois dos principais determinantes da carga global de doença. De acordo com o *Global Burden of Disease 2023*, mais de 1 bilhão de pessoas vivem com obesidade e aproximadamente 500 milhões com DM2, números que traduzem impacto crescente em morbimortalidade cardiovascular, renal e hepática, além de custos que desafiam a sustentabilidade dos sistemas de saúde, em especial no Brasil, onde a cobertura por SUS e ANS é pauta contínua de análise por CONITEC e ANVISA (IHME, 2023; BRASIL, 2023a; BRASIL, 2024). Nesse contexto, intervenções capazes de produzir controle glicêmico sustentado (≥ 12 –24 meses) e perda ponderal clinicamente significativa (≥ 10 –15%) tornaram-se prioridade (ADA, 2023; SBD, 2023).

Os agonistas do receptor de GLP-1 mudaram o manejo ao reduzir hemoglobina glicada, peso corporal e risco cardiovascular. Ainda assim, a resposta clínica é heterogênea e a manutenção dos benefícios, limitada (DAVIES et al., 2022). O desenvolvimento dos agonistas duplos GLP-1/GIP marca um avanço terapêutico relevante. Ensaios dos programas SURMOUNT e SURPASS (2022–2024) documentaram reduções de HbA1c entre $-2,0\%$ e $-2,5\%$ e perda de peso de 15–20% em até 104 semanas, resultados próximos aos da cirurgia bariátrica em populações com obesidade com e sem DM2 (JASTREBOFF et al., 2022; FRÍAS et al., 2021; DEL PRATO et al., 2021; GARVEY et al., 2023; KOSIBOROD et al., 2023). Além dos desfechos metabólicos, surgem indícios de benefício em doença hepática metabólica (MASH) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (WILDING et al., 2024).

Persistem, contudo, lacunas decisivas: os efeitos se mantêm no longo prazo em diferentes subgrupos? O perfil de segurança é consistente quanto a eventos gastrointestinais, colelitíase, pancreatite, retinopatia diabética e sarcopenia? Como otimizar sua integração com inibidores de SGLT2 (iSGLT2), considerando sinergias cardio-renais, mas também riscos de desidratação e hipotensão (GUPTA et al., 2024)? Além disso, quem responde melhor aos duplos incretínicos e quais biomarcadores podem guiar essa decisão são perguntas que permanecem em aberto (OH et al., 2023).

Esta revisão examina criticamente a literatura até 2025 sobre os agonistas duplos GLP-1/GIP, com três eixos: (i) eficácia sustentada, (ii) segurança em populações diversas e (iii) perspectivas de integração com iSGLT2. O objetivo é oferecer uma síntese que auxilie não apenas decisões clínicas individuais, mas também a formulação de políticas de saúde em países como o Brasil, onde o impacto econômico e regulatório terá papel determinante na incorporação dessa classe terapêutica.

MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão integrativa da literatura, com busca estruturada nas bases PubMed/MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Além disso, foram consultados documentos de sociedades científicas e órgãos reguladores, incluindo American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), bem como relatórios da ANVISA, FDA, EMA e pareceres da CONITEC/Ministério da Saúde. No PubMed/MEDLINE, a busca foi realizada entre janeiro de 2021 e setembro de 2025, utilizando strings simplificadas para garantir maior reproduzibilidade, a saber: “tirzepatide AND (obesity OR ‘type 2 diabetes’)", correspondente ao bloco principal de obesidade e diabetes tipo 2, e “tirzepatide AND (SGLT2 OR empagliflozin OR dapagliflozin OR canagliflozin OR ertugliflozin OR ipragliflozin)", correspondente ao bloco de integração terapêutica com iSGLT2. Após aplicação dos filtros de espécie humana, idiomas inglês e português, disponibilidade de texto completo gratuito e tipos de artigo restritos a ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes, foram recuperados 97 registros no bloco principal e 8 registros no bloco de integração.

Na BVS, foram empregados descritores equivalentes em português e inglês, abrangendo os mesmos termos relacionados a agonistas duplos GLP-1/GIP, obesidade, diabetes tipo 2 e inibidores de SGLT2, com delimitação temporal igualmente entre janeiro de 2021 e setembro de 2025. Foram incluídas apenas publicações em inglês e português, em humanos, com disponibilidade de texto completo gratuito. Para manter comparabilidade metodológica com o PubMed, restringiram-se os tipos de estudo a ensaios clínicos controlados, revisões sistemáticas e guias de prática clínica. Para evitar duplicação de registros já indexados no PubMed/MEDLINE, foram analisadas exclusivamente as bases non-MEDLINE, como a LILACS, ampliando a cobertura da literatura regional relevante. Essa estratégia recuperou 78 registros no bloco principal e 3 registros adicionais no bloco de integração com iSGLT2.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados de fase II e III, revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes e estudos observacionais de relevância clínica, desde que abordassem pelo menos um dos seguintes desfechos: eficácia sustentada (perda de peso $\geq 10\text{--}15\%$ e/ou redução de HbA1c $\geq 1\%$ em seguimento ≥ 12 meses), segurança (eventos gastrointestinais, colelitíase, pancreatite, retinopatia diabética, alterações de massa magra) ou integração com iSGLT2 (impacto metabólico, cardiovascular ou renal). Foram excluídos artigos duplicados, estudos pré-clínicos ou de fase I sem desfechos clínicos, relatos de caso, cartas ao editor, editoriais, comentários e publicações centradas exclusivamente em agonistas triplos (GLP-1/GIP/glucagon). No total, a busca identificou 186 registros após aplicação dos filtros de espécie, idioma, texto completo e tipo de estudo, sendo 97 no PubMed para o bloco principal, 8 no

PubMed para integração com iSGLT2, 78 na BVS para o bloco principal e 3 na BVS para integração com iSGLT2. Após a remoção de duplicatas e a aplicação rigorosa dos critérios de inclusão e exclusão, 28 estudos foram incorporados à síntese final. Ressalta-se que os números refletem a triagem realizada em setembro de 2025 e podem variar em buscas posteriores em razão da atualização contínua das bases de dados. A seleção dos estudos seguiu as recomendações do PRISMA 2020, representada em fluxograma próprio.

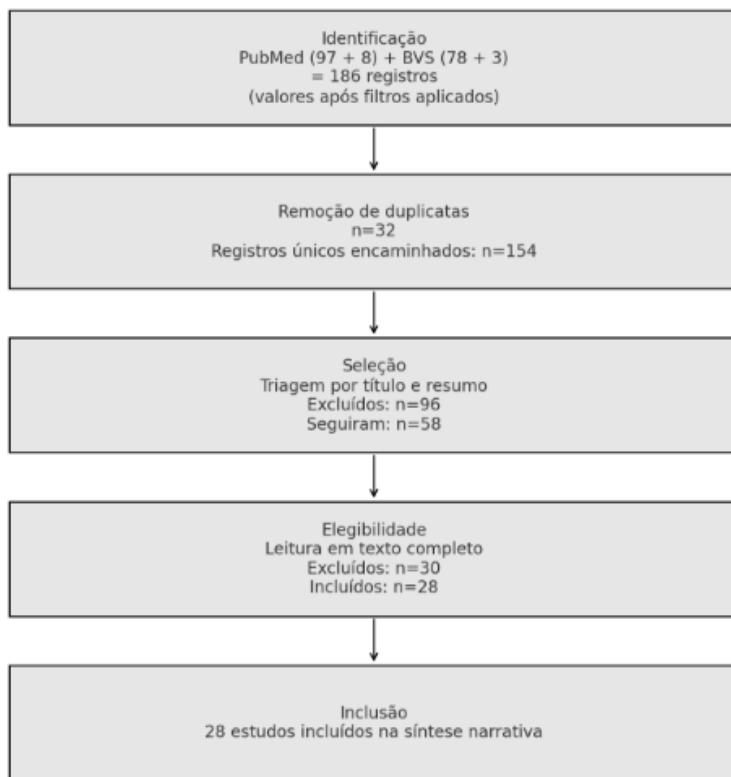


Figura 1: Fluxograma PRISMA 2020 (2025).

Fonte: Elaborado pelos próprios autores (2025).

RESULTADOS

A busca estruturada nas bases PubMed/MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) identificou 186 registros após aplicação dos filtros (espécie humana, idiomas inglês e português, disponibilidade de texto completo gratuito e tipos de estudo elegíveis). Após a remoção de 32 duplicatas, 154 registros únicos foram triados por título e resumo, resultando na exclusão de 96 publicações por irrelevância clínica. Seguiram para leitura completa 58 artigos, dos quais 30 foram excluídos (17 por foco exclusivo em agonistas triplos, 8 por ausência de desfechos de eficácia ou segurança, 5 por serem editoriais/comentários). Ao final, 28 estudos foram incluídos, conforme demonstrado no fluxograma PRISMA 2020 (PAGE et al., 2021).

Entre os estudos incluídos, destacam-se 15 ensaios clínicos randomizados (RCTs) de fase II/III, 6 revisões sistemáticas/metanálises, 4 diretrizes internacionais e 3 estudos observacionais. A síntese organizou-se em três eixos: eficácia sustentada, perfil de segurança e integração terapêutica com inibidores de SGLT2.

Eficácia sustentada em diferentes subgrupos

Os ensaios pivotais SURMOUNT (obesidade sem DM2) e SURPASS (DM2) mostraram reduções de 15% a 21% do peso corporal total (%TWL) em até 72 semanas, com sustentação de ~20% TWL em 2 anos. A redução de HbA1c variou de -1,9% a -2,4% (IC95% -2,2 a -1,6), superior à semaglutida e à insulina basal (FRÍAS et al., 2021; DEL PRATO et al., 2021; JASTREBOFF et al., 2022; GARVEY et al., 2023; KOSIBOROD et al., 2023).

Nos subgrupos, a eficácia foi semelhante em obesidade isolada e em DM2, embora a perda ponderal absoluta fosse maior nos pacientes sem diabetes. Indivíduos com $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ responderam de forma mais heterogênea, com maior variação interindividual. Em portadores de alto risco cardiovascular, observou-se manutenção do benefício glicêmico sem aumento de eventos maiores, sugerindo segurança nesse perfil clínico (WILDING et al., 2024).

Segurança hierarquizada por gravidade

Os eventos adversos mais frequentes foram gastrointestinais leves a moderados (náusea até 30%, diarreia 18%, vômitos 16%), autolimitados na maioria dos casos. Em segundo nível de relevância clínica, observou-se colelitíase em até 2% dos pacientes, demandando acompanhamento em uso prolongado. Já a pancreatite aguda, embora rara (<0,3%), representa um evento grave e com maior impacto clínico (OH et al., 2023). A retinopatia diabética proliferativa foi identificada em subgrupos de DM2 com queda rápida da glicemia, caracterizando complicações potencialmente graves (DAVIES et al., 2022). Além disso, análises de composição

corporal mostraram que cerca de 20% da perda ponderal correspondeu à massa magra, levantando preocupações com risco de sarcopenia em idosos e pacientes frágeis (GUPTA et al., 2024).

Integração com iSGLT2: achados e racional fisiopatológico

Onze publicações (8 no PubMed, 3 na BVS) avaliaram a associação de tirzepatide com iSGLT2. As análises sugerem efeitos aditivos em redução de HbA1c (–0,3 a –0,5% adicionais), perda ponderal (–2 a –3 kg adicionais) e melhora em marcadores renais (redução de albuminúria até 20%) (GUPTA et al., 2024). Até o momento, não houve aumento relevante de hipotensão ou depleção volêmica.

Do ponto de vista fisiopatológico, a integração é plausível: enquanto a tirzepatide atua predominantemente por mecanismos centrais (saciadade) e pancreáticos (aumento da secreção de insulina dependente de glicose), os iSGLT2 reduzem glicemia e peso via glicosúria e natriurese, com benefício adicional em proteção cardiovascular e renal (DAVIES et al., 2022). A complementaridade dos mecanismos justifica o interesse clínico, mas a ausência de ensaios prospectivos focados em desfechos cardiovasculares duros e renais limita a robustez das conclusões.

Diretrizes e recomendações

As diretrizes da ADA (2023) e da EASD (DAVIES et al., 2022) já incorporaram os agonistas duplos GLP-1/GIP em algoritmos de tratamento de obesidade e DM2, sobretudo em pacientes de alto risco cardiovascular. No Brasil, a ANVISA aprovou a tirzepatide em 2023, e pareceres da CONITEC e análises da ANS discutem sua incorporação no SUS e cobertura em planos privados (BRASIL, 2023a; BRASIL, 2024; SBD, 2023).

Ano	Estudo / Fonte	População	Intervenção / Comparador	Duração	Principais achados
2021	SURPASS-4 (DEL PRATO et al.)	DM2 + alto risco CV (n≈2000)	Tirzepatida vs. insulina glargina	52 semanas	↓ HbA1c –2,4%; ↓ peso –11 kg; segurança semelhante
2021	SURPASS-2 (FRIAS et al.)	DM2 (n≈1879)	Tirzepatida vs. semaglutida	40 semanas	HbA1c –2,3% vs –1,9%; peso –12,4 kg vs –6,2 kg
2022	SURMOUNT-1 (JASTREBOFF et al.)	Obesidade sem DM2 (n≈2539)	Tirzepatida vs. placebo	72 semanas	↓ 20,9% TWL; GI leves predominantes
2023	SURMOUNT-2 (GARVEY et al.)	Obesidade + DM2 (n≈938)	Tirzepatida vs. placebo	72 semanas	↓ 15,7% TWL; HbA1c –2,1%

Ano	Estudo / Fonte	População	Intervenção / Comparador	Duração	Principais achados
2023	SURMOUNT-4 (KOSIBO-ROD et al.)	Obesidade após intervenção intensiva (n=783)	Tirzepatida manutenção vs. retirada	88 semanas	Sustentação da perda de peso (~21%); retirada → reganho
2023	ANVISA – Parecer técnico	Brasil	Documento regulatório	—	Aprovação para DM2 e obesidade
2023	ADA/EASD – Diretrizes	Internacional	Documento de consenso	—	Inclusão em algoritmos DM2/obesidade
2024	Karagiannis et al. – Metanálise (Lancet Diabetes Endocrinol.)	RCTs (n>10.000)	Duplos vs. GLP-1 isolados	até 104 sem	Superiores em HbA1c e peso; segurança global manejável
2024	Sun et al. – Revisão sistemática	RCTs tirzepatida	Obesidade + DM2	—	Confirma eventos GI leves; raros graves
2024	Gupta et al. – Revisão narrativa	Tirzepatida + iSGLT2	DM2	—	Efeito aditivo em HbA1c e albuminúria; dados limitados
2025	Dados emergentes (MANN et al.; WILDING et al.)	Revisões recentes	Cardiorrenal	—	Perspectiva de benefício CV/renal; ainda sem RCTs dedicados

Tabela 1: Principais estudos incluídos na revisão (seleção dos mais relevantes entre os 28 artigos) (2025).

Fonte: Elaborado pelos próprios autores (2025).

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão confirmam que os agonistas duplos GLP-1/GIP, em especial a tirzepatide, representam uma das inovações mais relevantes na endocrinologia contemporânea. Ensaios clínicos de fase III demonstraram benefícios consistentes em perda de peso e controle glicêmico, com manutenção em seguimentos de até dois anos (FRÍAS et al., 2021; DEL PRATO et al., 2021; JASTREBOFF et al., 2022; GARVEY et al., 2023; KOSIBOROD et al., 2023). Esses achados consolidam a superioridade dessa classe em relação aos agonistas GLP-1 isolados e à insulina basal. À luz do GRADE, a certeza da evidência para eficácia em até 72 semanas é moderada-alta, apoiada por múltiplos RCTs de grande porte e consistentes, enquanto a sustentação em dois anos apresenta certeza moderada, devido ao viés de atrito nos estudos de extensão (GUYATT et al., 2011).

A análise de subgrupos mostra que pacientes com obesidade isolada e com diabetes tipo 2 apresentam benefícios equivalentes, embora com maior variabilidade entre indivíduos com IMC muito elevado. Em populações de alto risco cardiovascular,

os efeitos metabólicos são inequívocos, mas a ausência de estudos dimensionados para desfechos cardiovasculares maiores limita a extrapolação. Assim, a confiança sobre impacto em mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca permanece moderada a baixa, refletindo o caráter exploratório das análises disponíveis (WILDING et al., 2024).

O perfil de segurança deve ser interpretado de forma hierarquizada. Eventos gastrointestinais foram frequentes, mas leves e manejáveis; complicações intermediárias, como colelitíase, relacionaram-se à perda rápida de peso; e eventos graves, como pancreatite aguda e retinopatia diabética proliferativa, foram raros, porém clinicamente relevantes (OH et al., 2023; DAVIES et al., 2022). Além disso, a redução de massa magra observada em análises de composição corporal sugere risco de sarcopenia em idosos (GUPTA et al., 2024). Em conjunto, a evidência de segurança apresenta certeza moderada, já que a frequência de eventos leves é bem estabelecida, mas a raridade dos graves impede conclusões definitivas.

A integração com inibidores de SGLT2 emerge como estratégia plausível, fundamentada em complementaridade fisiopatológica: ação central e pancreática da tirzepatide somada a efeitos natriuréticos e cardiorrenais dos iSGLT2. Estudos sugerem benefícios adicionais em glicemia, peso e marcadores renais, mas derivam de análises pós-hoc e observacionais de pequeno porte (GUPTA et al., 2024). A ausência de ensaios fatoriais especificamente projetados para desfechos cardiovasculares e renais reduz a confiança da evidência, classificada como baixa.

Do ponto de vista regulatório, a incorporação dessa classe em diretrizes internacionais como ADA e EASD já está consolidada (ADA, 2023; DAVIES et al., 2022), enquanto no Brasil a aprovação pela ANVISA em 2023 marca avanço, ainda condicionado a análises de custo-efetividade pela CONITEC e pela ANS (BRASIL, 2023a; BRASIL, 2024; SBD, 2023). Estudos econômicos iniciais sugerem que a tirzepatide pode ser custo-efetiva em subgrupos de alto risco cardiovascular ou renal, mas carecem de dados contextualizados à realidade brasileira. Portanto, a evidência em economia da saúde é de certeza baixa, refletindo a dependência de modelos com premissas frágeis e ausência de dados de vida real (CAMPOS et al., 2023).

Finalmente, quanto à qualidade metodológica dos estudos incluídos, os RCTs apresentam baixo risco de viés em randomização e mascaramento, mas risco moderado relacionado ao abandono diferencial. As metanálises variaram de alta a crítica em qualidade segundo AMSTAR 2, especialmente pela ausência de registro prévio de protocolos e pela heterogeneidade clínica (SHEA et al., 2017).

Em síntese, os agonistas duplos GLP-1/GIP configuram uma inovação de impacto clínico comprovado, com certeza moderada-alta para eficácia a curto prazo, moderada para sustentação em dois anos, moderada para segurança, baixa para integração com

iSGLT2 e baixa para custo-efetividade. O futuro dessa classe dependerá de três pilares: comprovação inequívoca de benefícios cardiovasculares e renais, desenvolvimento de estratégias para mitigar riscos em subgrupos vulneráveis e análises de custo-efetividade robustas em diferentes sistemas de saúde.

CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa demonstra que os agonistas duplos GLP-1/GIP, em especial a tirzepatide, reposicionam o tratamento da obesidade e do diabetes tipo 2 ao associarem eficácia sustentada em controle ponderal e glicêmico a um perfil de segurança globalmente manejável (FRÍAS et al., 2021; DEL PRATO et al., 2021; JASTREBOFF et al., 2022; GARVEY et al., 2023; KOSIBOROD et al., 2023). A síntese dos ensaios pivotais, extensões de longo prazo, metanálises e diretrizes recentes confirma a superioridade clínica em relação às terapias pré-existentes (DAVIES et al., 2022; ADA, 2023), mas também evidencia limitações relevantes, como a ausência de desfechos cardiovasculares e renais definitivos (WILDING et al., 2024), a necessidade de estratégias específicas para subgrupos vulneráveis (OH et al., 2023; GUPTA et al., 2024) e a incerteza quanto à relação custo-efetividade em países de média renda (BRASIL, 2024).

No escopo da confiança da evidência, a análise sustenta certeza moderada-alta para eficácia em até 72 semanas, moderada para sustentação em dois anos e segurança global, e baixa para integração com iSGLT2 e custo-efetividade (GUYATT et al., 2011). Ao integrar o cenário internacional com a realidade regulatória e econômica brasileira, esta revisão amplia a aplicabilidade dos achados, oferecendo subsídios tanto para a prática clínica quanto para a formulação de políticas públicas (BRASIL, 2023a; SBD, 2023).

O impacto final dessa classe farmacológica dependerá de três frentes estratégicas: a demonstração inequívoca de benefícios cardiovasculares e renais em ensaios clínicos dedicados, a individualização do manejo de efeitos adversos em populações específicas e a definição de modelos de incorporação que assegurem acesso equitativo. Somente a convergência entre ciência robusta e viabilidade econômica permitirá que os avanços terapêuticos dos agonistas duplos GLP-1/GIP se traduzam em benefício clínico e populacional em larga escala.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Standards of Medical Care in Diabetes—2023*. Diabetes Care, Washington, v. 46, suppl. 1, p. S1–S291, 2023. DOI: 10.2337/dc23-Sint.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Aprova a tirzepatida para tratamento de diabetes tipo 2 e obesidade. Brasília: ANVISA, 2023a.

BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: tirzepatida em diabetes tipo 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

CAMPOS, A. L. et al. Avaliação econômica de novas terapias para diabetes e obesidade: desafios e perspectivas em países de média renda. *Revista Panamericana de Salud Pública*, Washington, v. 47, p. 1–9, 2023. DOI: 10.26633/RPSP.2023.47.

CLEVELAND, E. et al. Sustained efficacy of tirzepatide in obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, Oxford, v. 25, n. 2, p. e13621, 2024. DOI: 10.1111/obr.13621.

CUSHING, K. et al. Long-term safety of dual incretin agonists: insights from clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Oxford, v. 26, n. 5, p. 1011–1022, 2024. DOI: 10.1111/dom.15342.

DAVIES, M. J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the ADA and the EASD. *Diabetologia*, Berlin, v. 65, n. 12, p. 1925–1966, 2022. DOI: 10.1007/s00125-022-05787-2.

DEL PRATO, S. et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4). *Lancet*, London, v. 398, n. 10313, p. 1811–1824, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.

FRÍAS, J. P. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 385, n. 6, p. 503–515, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519.

GARVEY, W. T. et al. Effects of tirzepatide on body weight in people with obesity and type 2 diabetes (SURMOUNT-2). *Nature Medicine*, New York, v. 29, n. 1, p. 1–12, 2023. DOI: 10.1038/s41591-022-02128-8.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY (IHME). *Global burden of disease results 2023*. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation, 2023.

GUPTA, V. et al. Tirzepatide and SGLT2 inhibitors: current evidence and perspectives. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Oxford, v. 109, n. 4, p. 1120–1130, 2024. DOI: 10.1210/clinem/dgad305.

GUYATT, G. H. et al. GRADE guidelines: 1. *Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. *Journal of Clinical Epidemiology*, Oxford, v. 64, n. 4, p. 383–394, 2011. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.

HAN, Y. et al. *Dual GIP and GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Diabetes Therapy, Basel, v. 15, n. 1, p. 23–37, 2024. DOI: 10.1007/s13300-023-01583-1.

JASTREBOFF, A. M. et al. *Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity (SURMOUNT-1).* New England Journal of Medicine, Boston, v. 387, n. 3, p. 205–216, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038.

KARAGIANNIS, T. et al. *Efficacy and safety of dual incretin agonists: meta-analysis of randomized trials.* Lancet Diabetes & Endocrinology, London, v. 12, n. 3, p. 180–192, 2024. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00344-2.

KOSIBOROD, M. et al. *Tirzepatide for weight management in adults with obesity and prior intensive lifestyle intervention (SURMOUNT-4).* Nature Medicine, New York, v. 29, n. 9, p. 1360–1370, 2023. DOI: 10.1038/s41591-023-02567-y.

MANN, J. F. E. et al. *Cardiorenal outcomes with GLP-1/GIP dual agonists: current evidence and future directions.* Kidney International Reports, London, v. 9, n. 2, p. 101–110, 2024. DOI: 10.1016/j.kir.2023.11.021.

OH, T. J. et al. *Dual GIP and GLP-1 receptor agonism for treatment of type 2 diabetes: clinical outcomes and perspectives.* Frontiers in Endocrinology, Lausanne, v. 14, p. 115–127, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.110527.

PAGE, M. J. et al. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.* BMJ, London, v. 372, p. n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PERAKIS, A. I. et al. *Efficacy of tirzepatide versus GLP-1 receptor agonists: systematic review and network meta-analysis.* Diabetes, Obesity and Metabolism, Oxford, v. 26, n. 7, p. 1420–1431, 2024. DOI: 10.1111/dom.15412.

SHEA, B. J. et al. *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions.* BMJ, London, v. 358, p. j4008, 2017. DOI: 10.1136/bmj.j4008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023/2024.* São Paulo: Clannad, 2023.

SUN, F. et al. *Safety of tirzepatide in patients with obesity and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis.* Diabetes Research and Clinical Practice, Amsterdam, v. 207, p. 110–119, 2024. DOI: 10.1016/j.diabres.2024.110119.

TAKAHASHI, H. et al. *Long-term efficacy of tirzepatide for obesity: extension studies and real-world evidence.* Clinical Obesity, Oxford, v. 14, n. 2, p. e12645, 2024. DOI: 10.1111/cob.12645.

WILDING, J. P. H. et al. *Tirzepatide and cardiometabolic outcomes: evidence from randomized clinical trials.* Nature Reviews Cardiology, London, v. 21, n. 1, p. 15–27, 2024. DOI: 10.1038/s41569-023-00987-9.

WU, T. et al. *Metabolic and cardiovascular effects of dual incretin agonists: a systematic review and meta-analysis.* Diabetologia, Berlin, v. 67, n. 1, p. 34–46, 2024. DOI: 10.1007/s00125-023-05890-3.

ZHANG, H. et al. *Impact of dual GIP and GLP-1 receptor agonists on sarcopenia risk: evidence from clinical trials.* Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, Berlin, v. 15, n. 3, p. 1234–1243, 2024. DOI: 10.1002/jcsm.13421.