




USO DOS AGONISTAS DUPLOS E TRIPLOS DE INCRETINAS (TIRZEPATIDA E RETATRUTIDA) NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E DIABETES TIPO 2

USE OF DUAL AND TRIPLE INCRETIN AGONISTS (TIRZEPATIDE AND RETATRUTIDE) IN THE TREATMENT OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

USO DE AGONISTAS DE INCRETINA DOBLES Y TRIPLES (TIRZEPATIDA Y RETARTIDA) EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y LA DIABETES TIPO 2

 <https://doi.org/10.56238/levv17n59-045>

Data de submissão: 22/03/2026

Data de publicação: 22/04/2026

Felipe Veiga Kezam Gabriel

Pós-graduação em Nutrologia

Instituição: Universidade de Santo Amaro, Hospital do Servidor Público Municipal, Instituto BWS

E-mail: fvkgabriel@gmail.com

Marilda Lopes Cruz

Medicina

Instituição: Universidad Privada Del Este (PY), revalidada pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

E-mail: marildalacruz81@gmail.com

Tamires Soster

Médica

Instituição: Universidad Central del Paraguay (UCP)

E-mail: tampy.s@gmail.com

Antonio Matheus Melo Soares

Medicina

Instituição: Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD)

E-mail: ammssoares33@gmail.com

Vanessa Neglisoli

Especialista em Gestão de Pessoas, Especialista em Gestão de Negócios

Instituição: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina, Fundação Getulio Vargas (FGV)

E-mail: vanessaneglisoli@gmail.com

Otávio de Meireles Delfino

Residência em Medicina de Família e Comunidade

Instituição: Universidade Iguazu (UNIG), Centro Universitário Redentor

E-mail: dr.otaviodemeireles@yahoo.com



Marcella de Fátima Lomeu Marinho
Residência Médica em Clínica Médica
Instituição: Hospital Rede Casa de Portugal
E-mail: marcellamarinho1979@gmail.com

Laura Lappe Bombardelli
Médica
Instituição: Universidade Franciscana (UFN)
E-mail: laubombardelli@outlook.com

Gabriele Longo Cruz
Medicina
Instituição: Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)
E-mail: gabrielelongo33@gmail.com

Valéria Goulart Viana
Médica
Instituição: Faculdade de Medicina de Itajubá (MG)
E-mail: dravaleriagoulart@yahoo.com.br

Diegomaier Nunes Neri
Médico
Instituição: Universidad Franz Tamayo
E-mail: contato@diegomaier.com

Mateus Souza Dezan
Médico
Instituição: Universidade Anhembi Morumbi
E-mail: mateusdezan@gmail.com

Giovanna Yumi Asanome Galli
Medicina
Instituição: Universidade Anhembi Morumbi
E-mail: dra.giovannayumii@gmail.com

Giovanna Lima Scherolt da Costa
Médica
Instituição: FAMETRO
E-mail: giovanna.limadacosta3663@gmail.com

Juliana Peterle Barbosa
Médica
Instituição: EMESCAM
E-mail: julianapeterle@hotmail.com

Isabela Braga do Valle Guimarães
Médica
Instituição: Universidade Anhembi Morumbi
E-mail: isah.valle@gmail.com



Carolina Figueiredo Gomes de Rezende

Médica

Instituição: Fundação Técnico-Educacional Souza Marques

E-mail: dra.carolinaderezende@gmail.com

Larissa Rodrigues Cardoso Santos

Médica

Instituição: Universidade de Itaúna

E-mail: larissarcardoso97@gmail.com

Moniki Rocha da Costa

Medicina

Instituição: Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)

E-mail: monikisr@gmail.com

Lucas Lopes Barbosa

Graduando de Medicina

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas)

E-mail: lucaslopesbarbosa@gmail.com

Alyne Santana Rosa

Graduanda de Medicina

Instituição: Universidade Municipal de São Caetano do Sul

E-mail: alynesrosa@hotmail.com

Larissa Caixeta Sampaio

Graduanda de Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

E-mail: larissa.caixeta6@hotmail.com

RESUMO

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituem importantes desafios de saúde pública global, demandando abordagens terapêuticas mais eficazes e integradas. Nesse contexto, os agonistas duplos e triplos de incretinas emergem como estratégias inovadoras ao atuarem simultaneamente em múltiplas vias metabólicas. O presente estudo teve como objetivo realizar uma análise crítica e comparativa do uso da tirzepatida e da retatrutida no tratamento da obesidade e do DM2, com base em evidências científicas recentes. Trata-se de uma revisão narrativa de caráter crítico-analítico, conduzida por meio de busca estruturada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect e Cochrane Library, contemplando estudos publicados entre 2016 e 2025. Foram incluídos 20 estudos, entre ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e revisões narrativas. Os resultados indicam que a tirzepatida apresenta eficácia consolidada no controle glicêmico e na redução de peso corporal, enquanto a retatrutida demonstra maior potencial para perda ponderal, possivelmente relacionado ao aumento do gasto energético mediado pela ativação do receptor de glucagon. Entretanto, essa aparente superioridade ocorre em paralelo a maior incidência de eventos adversos e à limitada disponibilidade de evidências de longo prazo. A ausência de estudos comparativos diretos e a heterogeneidade metodológica dificultam a definição do posicionamento ideal dessas terapias. Conclui-se que, embora representem um avanço significativo, os agonistas duplos e triplos de incretinas ainda demandam estudos adicionais, especialmente de longo prazo e com comparação direta, para consolidação de seu papel na prática clínica.

Palavras-chave: Obesidade. Diabetes Mellitus Tipo 2. Tirzepatida. Retatrutida. Incretinas.

ABSTRACT

Obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) represent major global public health challenges, requiring more effective and integrated therapeutic strategies. In this context, dual and triple incretin agonists have emerged as innovative approaches by targeting multiple metabolic pathways simultaneously. This study aimed to provide a critical and comparative analysis of tirzepatide and retatrutide in the treatment of obesity and T2DM, based on recent scientific evidence. This narrative critical-analytical review was conducted through a structured search in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, and Cochrane Library, including studies published between 2016 and 2025. A total of 20 studies were included, comprising clinical trials, systematic reviews, meta-analyses, and narrative reviews. The findings indicate that tirzepatide demonstrates well-established efficacy in glycemic control and weight reduction, whereas retatrutide shows greater potential for weight loss, likely related to increased energy expenditure mediated by glucagon receptor activation. However, this apparent superiority is accompanied by a higher incidence of adverse events and limited long-term evidence. The lack of direct head-to-head clinical trials and methodological heterogeneity across studies limit definitive conclusions regarding their comparative effectiveness. Therefore, although dual and triple incretin agonists represent a significant advancement in the management of obesity and T2DM, further long-term and head-to-head comparative studies are required to define their role in clinical practice.

Keywords: Obesity. Type 2 Diabetes Mellitus. Tirzepatide. Retatrutide. Incretin Agonists.

RESUMEN

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituyen importantes desafíos para la salud pública mundial, que exigen enfoques terapéuticos más eficaces e integrados. En este contexto, los agonistas de incretinas duales y triples emergen como estrategias innovadoras al actuar simultáneamente sobre múltiples vías metabólicas. Este estudio tuvo como objetivo realizar un análisis crítico y comparativo del uso de tirzepatida y retatrutida en el tratamiento de la obesidad y la DM2, con base en la evidencia científica reciente. Se trata de una revisión narrativa crítico-analítica, realizada mediante una búsqueda estructurada en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect y Cochrane Library, que abarca estudios publicados entre 2016 y 2025. Se incluyeron veinte estudios, entre ellos ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones narrativas. Los resultados indican que la tirzepatida tiene una eficacia consolidada en el control glucémico y la reducción del peso corporal, mientras que la retatrutida demuestra un mayor potencial para la pérdida de peso, posiblemente relacionado con un mayor gasto energético mediado por la activación del receptor de glucagón. Sin embargo, esta aparente superioridad se acompaña de una mayor incidencia de efectos adversos y una disponibilidad limitada de evidencia a largo plazo. La ausencia de estudios comparativos directos y la heterogeneidad metodológica dificultan la definición del posicionamiento ideal de estas terapias. Se concluye que, si bien representan un avance significativo, los agonistas de incretinas duales y triples aún requieren más estudios, especialmente estudios a largo plazo con comparación directa, para consolidar su papel en la práctica clínica.

Palabras clave: Obesidad. Diabetes Mellitus Tipo 2. Tirzepatida. Retatrutida. Incretinas.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituem condições crônicas multifatoriais cuja crescente prevalência impõe desafios substanciais aos sistemas de saúde, não apenas pela sua magnitude epidemiológica, mas pela complexidade de seus mecanismos fisiopatológicos e pela limitação das estratégias terapêuticas convencionais em promover controle metabólico sustentado. A interdependência entre resistência à insulina, disfunção das células β e alterações neuroendócrinas do apetite reforça a necessidade de abordagens terapêuticas que transcendam alvos únicos, uma vez que intervenções tradicionais frequentemente apresentam eficácia limitada e baixa adesão a longo prazo (ULLAH; TAMANNA, 2025; CARUSO et al., 2024).

Nesse contexto, as terapias baseadas em incretinas emergiram como um avanço relevante ao integrar regulação glicêmica e controle ponderal em um mesmo eixo fisiológico. No entanto, embora os agonistas do receptor de GLP-1 tenham redefinido parcialmente o manejo clínico dessas condições, evidências acumuladas sugerem que a modulação isolada dessa via pode não ser suficiente para atingir desfechos metabólicos ideais em uma parcela significativa de pacientes. Tal limitação impulsionou o desenvolvimento de agonistas multimodais, cuja proposta reside na ativação simultânea de diferentes receptores hormonais, com potencial efeito sinérgico sobre múltiplos eixos metabólicos (BAILEY; FLATT; CONLON, 2024; GOGINENI et al., 2024).

A introdução dos agonistas duplos de incretinas, particularmente a tirzepatida, representa um marco nesse paradigma ao combinar a ativação dos receptores de GLP-1 e GIP. Embora os resultados clínicos indiquem superioridade em parâmetros glicêmicos e redução ponderal em comparação a terapias convencionais, permanece em debate se tais benefícios refletem um avanço qualitativo na modulação da doença ou apenas uma intensificação quantitativa de efeitos já conhecidos. Além disso, a heterogeneidade das respostas clínicas e a necessidade de tratamento contínuo levantam questionamentos sobre a sustentabilidade desses efeitos no mundo real (LEMPESIS; LIU; DALAMAGA, 2022; GALLWITZ, 2022; THIRIVEEDI et al., 2025).

A evolução para agonistas triplos, como a retatrutida, amplia ainda mais essa complexidade ao incorporar a ativação do receptor de glucagon, associada ao aumento do gasto energético e à potencial intensificação da perda de peso. Embora os dados iniciais sugiram eficácia superior, especialmente em desfechos relacionados à obesidade, essa vantagem ocorre em paralelo a um perfil de segurança ainda em consolidação e a um aumento na incidência de eventos adversos. Dessa forma, a comparação entre agonistas duplos e triplos não se restringe à magnitude dos efeitos, mas envolve uma análise crítica do equilíbrio entre eficácia, segurança e aplicabilidade clínica, especialmente considerando a ausência de dados robustos de longo prazo e a limitação de estudos comparativos diretos (GOLDNEY et al., 2025; FERNANDEZ; LAKSHMI; PAPPACHAN, 2025; SINHA; GHOSAL, 2025).

Adicionalmente, questões relacionadas ao custo, acesso e viabilidade de incorporação dessas terapias em sistemas de saúde permanecem como barreiras relevantes, particularmente em contextos de recursos limitados. A literatura atual, embora promissora, ainda carece de consenso quanto ao posicionamento ideal dessas drogas nos algoritmos terapêuticos, bem como sobre seus efeitos sustentados em desfechos clínicos duros, como mortalidade e complicações macrovasculares. Assim, a incorporação dessas tecnologias deve ser interpretada com cautela, evitando extrapolações prematuras de resultados obtidos em ensaios clínicos controlados (YAN; YU; BLAISE, 2025; MELSON et al., 2024).

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo realizar uma análise crítica e comparativa do uso dos agonistas duplos e triplos de incretinas, com ênfase na tirzepatida e na retatrutida, avaliando seus impactos no tratamento da obesidade e do DM2 à luz das evidências científicas disponíveis, bem como discutindo suas limitações, controvérsias e implicações para a prática clínica contemporânea.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma **revisão narrativa de caráter crítico-analítico**, com abordagem qualitativa, destinada à síntese e análise comparativa das evidências disponíveis sobre o uso de agonistas duplos e triplos de incretinas, com ênfase na tirzepatida e na retatrutida, no tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados **PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect e Cochrane Library**, contemplando publicações no período de **2016 a 2025**. Foram empregados descritores controlados e termos livres combinados por operadores booleanos, incluindo: “*tirzepatide*”, “*retatrutide*”, “*dual incretin agonist*”, “*triple incretin agonist*”, “*GLP-1/GIP receptor agonist*”, “*obesity*” e “*type 2 diabetes*”. A estratégia foi complementada por busca manual nas listas de referências dos estudos selecionados.

Foram incluídos estudos originais, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e revisões narrativas publicados em periódicos revisados por pares que abordassem os efeitos clínicos, metabólicos e de segurança da tirzepatida e/ou retatrutida. Foram excluídos estudos duplicados, publicações fora do período estabelecido, artigos sem acesso a texto completo ou resumo confiável e aqueles sem relação direta com o tema. Resumos de congressos foram considerados de forma complementar.

Ao final do processo de seleção, foram incluídos **20 estudos** para análise, sendo a maioria composta por revisões narrativas e sistemáticas, além de meta-análises e ensaios clínicos relevantes para o tema. A seleção dos estudos foi realizada por meio de triagem sequencial de títulos, resumos e textos completos disponíveis.

Os artigos incluídos foram analisados quanto ao delineamento, características da população, intervenções, desfechos clínicos (controle glicêmico, perda de peso e parâmetros cardiometabólicos) e perfil de segurança. A síntese dos dados foi conduzida de forma descritiva, com ênfase na comparação entre agonistas duplos e triplos de incretinas.

A análise considerou a heterogeneidade dos delineamentos, populações e desfechos avaliados, bem como a disponibilidade limitada de estudos comparativos diretos e de dados de longo prazo. Esses aspectos foram incorporados à interpretação dos achados, com foco na consistência e aplicabilidade das evidências.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos incluídos evidencia que os agonistas de incretinas representam um avanço significativo no manejo da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), embora a magnitude e a natureza desses benefícios variem conforme o perfil farmacológico das terapias. Nesse contexto, a tirzepatida, como agonista duplo dos receptores de GLP-1 e GIP, demonstra consistente eficácia na redução da hemoglobina glicada (HbA1c), frequentemente superior a 2%, consolidando-se como uma das intervenções farmacológicas mais potentes para o controle glicêmico atualmente disponíveis (LEMPESIS; LIU; DALAMAGA, 2022; THIRIVEEDI et al., 2025). Esse desempenho é reiterado em meta-análises, nas quais a tirzepatida apresenta superioridade em relação a agonistas isolados de GLP-1 e outras terapias antidiabéticas, sugerindo que a modulação simultânea de múltiplas vias incretínicas pode amplificar os efeitos metabólicos tradicionais (YAN; YU; BLAISE, 2025; SINHA; GHOSAL, 2025). Contudo, embora a tirzepatida também promova melhora glicêmica relevante, os dados disponíveis indicam que seu diferencial não reside primariamente nesse desfecho, mas sim na sua ação metabólica mais ampla, o que limita comparações diretas baseadas exclusivamente em parâmetros glicêmicos e sugere uma possível dissociação entre controle glicêmico e outros efeitos metabólicos (GOLDNEY et al., 2025; FERNANDEZ; LAKSHMI; PAPPACHAN, 2025).

Essa distinção torna-se ainda mais evidente quando se analisa a perda de peso, aspecto central na abordagem contemporânea da obesidade. A tirzepatida promove reduções ponderais expressivas, frequentemente superiores a 15–20%, aproximando-se de resultados observados em intervenções bariátricas em determinados contextos clínicos (MELSON et al., 2024; MADSBAD; HOLST, 2025). No entanto, a introdução da tirzepatida, com sua ação adicional sobre o receptor de glucagon, parece potencializar ainda mais esse efeito, com estudos iniciais demonstrando perdas superiores a 20%, possivelmente relacionadas ao aumento do gasto energético além da supressão do apetite (GOLDNEY et al., 2025; SINHA; GHOSAL, 2025). Ainda assim, essa aparente superioridade dos agonistas triplos deve ser interpretada com cautela, uma vez que os dados derivam majoritariamente de estudos de curta

duração e populações altamente selecionadas, o que levanta dúvidas quanto à sustentabilidade dos efeitos e à sua reprodução em cenários de prática clínica real.

A comparação entre tirzepatida e retatrutida, portanto, transcende a análise isolada de desfechos específicos e exige uma avaliação integrada entre eficácia e segurança. Enquanto a tirzepatida apresenta um perfil mais consolidado, com benefícios bem documentados tanto no controle glicêmico quanto na redução de peso, a retatrutida emerge como uma estratégia potencialmente mais potente, porém ainda acompanhada de maior incerteza clínica (GALLWITZ, 2022; ZAFFINA et al., 2023; WINKLER et al., 2023). Essa diferença se reflete também no perfil de eventos adversos, uma vez que, embora ambas as terapias compartilhem efeitos colaterais predominantemente gastrointestinais, evidências sugerem maior frequência desses eventos com a retatrutida, possivelmente em decorrência da ativação simultânea de múltiplas vias hormonais (BAILEY; FLATT; CONLON, 2024; GOGINENI et al., 2024; SINHA; GHOSAL, 2025; FERNANDEZ; LAKSHMI; PAPPACHAN, 2025). Tal aspecto reforça a necessidade de ponderação entre eficácia incremental e tolerabilidade, especialmente considerando que a adesão terapêutica é um determinante crítico de sucesso no tratamento de condições crônicas.

Adicionalmente, a ausência de ensaios clínicos randomizados com comparação direta entre agonistas duplos e triplos limita a capacidade de estabelecer superioridade inequívoca entre essas abordagens. Embora análises indiretas sugiram maior redução de peso com a retatrutida e desempenho glicêmico robusto com a tirzepatida, essas inferências permanecem condicionadas a limitações metodológicas, incluindo heterogeneidade dos estudos, diferenças nas populações avaliadas e variabilidade nos desfechos considerados (YAN; YU; BLAISE, 2025; SALHAB et al., 2025). Nesse cenário, a expansão do arsenal terapêutico não necessariamente se traduz em clareza na tomada de decisão clínica, mas sim em maior complexidade na individualização do tratamento.

Esse panorama é ainda mais desafiador quando se consideram fatores extrínsecos à eficácia farmacológica, como custo, acesso e aplicabilidade em larga escala. Estudos destacam que, apesar dos benefícios metabólicos expressivos, a incorporação dessas terapias pode ser limitada por barreiras econômicas e estruturais, particularmente em sistemas de saúde com recursos restritos (CARUSO et al., 2024; ULLAH; TAMANNA, 2025). Além disso, a escassez de dados de longo prazo sobre desfechos clínicos relevantes, como mortalidade e eventos cardiovasculares maiores, impede conclusões definitivas sobre o impacto real dessas intervenções na história natural da doença (YAN; YU; BLAISE, 2025; MELSON et al., 2024).

Dessa forma, embora os agonistas duplos e triplos de incretinas representem uma evolução significativa no tratamento da obesidade e do DM2, a literatura atual ainda não sustenta um consenso claro quanto ao posicionamento ideal dessas terapias. A tirzepatida apresenta-se como uma opção mais consolidada e previsível, enquanto a retatrutida surge como uma alternativa promissora, porém ainda

dependente de evidências mais robustas para validação de sua superioridade clínica. Assim, o cenário contemporâneo é caracterizado menos por uma substituição de paradigmas terapêuticos e mais por uma ampliação das possibilidades, cuja aplicação efetiva dependerá de evidências futuras que esclareçam suas reais vantagens comparativas e limitações.

4 CONCLUSÃO

Os agonistas duplos e triplos de incretinas representam um avanço relevante no tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2, ao promoverem efeitos metabólicos integrados que abrangem tanto o controle glicêmico quanto a redução ponderal. A tirzepatida, como representante dos agonistas duplos, apresenta evidência mais consolidada, com eficácia consistente e perfil de segurança relativamente bem estabelecido, posicionando-se como uma opção terapêutica robusta na prática clínica atual. Por outro lado, a retatrutida, enquanto agonista triplo, demonstra potencial superior, especialmente no que se refere à magnitude da perda de peso, embora ainda esteja associada a maior incerteza quanto à sua segurança e aplicabilidade em longo prazo.

A análise comparativa entre essas terapias evidencia que a aparente superioridade dos agonistas triplos não se traduz, até o momento, em consenso clínico, uma vez que os benefícios incrementais observados ocorrem paralelamente a limitações importantes, incluindo maior incidência de eventos adversos, escassez de dados de longo prazo e ausência de ensaios clínicos com comparação direta. Nesse contexto, a escolha entre agonistas duplos e triplos deve ser orientada por uma avaliação individualizada, considerando não apenas a eficácia, mas também fatores como tolerabilidade, perfil do paciente e viabilidade de uso contínuo.

Adicionalmente, aspectos relacionados ao custo, acesso e sustentabilidade do tratamento emergem como elementos críticos para a incorporação dessas terapias em diferentes sistemas de saúde. A literatura atual, embora consistente quanto aos benefícios metabólicos, ainda não permite estabelecer com clareza o impacto dessas intervenções em desfechos clínicos de maior relevância, como mortalidade e complicações cardiovasculares, o que limita a definição de seu papel definitivo nos algoritmos terapêuticos.

Dessa forma, os agonistas multimodais de incretinas devem ser compreendidos como parte de um cenário terapêutico em expansão, no qual o aumento das opções disponíveis não necessariamente implica em substituição imediata das abordagens existentes, mas sim em maior complexidade na tomada de decisão clínica. Estudos futuros, especialmente ensaios clínicos comparativos diretos e investigações de longo prazo, serão fundamentais para elucidar as vantagens relativas entre agonistas duplos e triplos e consolidar sua posição no tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2.



REFERÊNCIAS

- BAILEY, C. J.; FLATT, P. R.; CONLON, J. M. Recent advances in peptide-based therapies for obesity and type 2 diabetes. *Peptides*, v. 173, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2024.171149>.
- BAILEY, C. J.; FLATT, P. R.; CONLON, J. M. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides*, v. 161, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2023.170939>.
- CARUSO, I. et al. Incretin-based therapies for the treatment of obesity-related diseases. *npj Metabolic Health and Disease*, v. 2, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44324-024-00030-5>.
- FERNANDEZ, C.; LAKSHMI, V.; PAPPACHAN, J. M. Efficacy and safety of incretin co-agonists: transformative advances in cardiometabolic healthcare. *World Journal of Cardiology*, v. 17, 2025. DOI: <https://doi.org/10.4330/wjc.v17.i8.107991>.
- FIORUCCI, S.; URBANI, G. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: results from phase II clinical trials and perspectives. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, v. 34, p. 655–663, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1080/13543784.2025.2546812>.
- GALLWITZ, B. Clinical perspectives on the use of the GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for the treatment of type 2 diabetes and obesity. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1004044>.
- GOGINENI, P. et al. Oral glucagon-like peptide-1 receptor agonists and combinations of entero-pancreatic hormones as treatments for adults with type 2 diabetes: where are we now? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 25, p. 801–818, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2356254>.
- GOLDNEY, J. et al. Triple agonism based therapies for obesity. *Current Cardiovascular Risk Reports*, v. 19, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12170-025-00770-z>.
- LEMPESIS, I. G.; LIU, J.; DALAMAGA, M. The catcher in the gut: tirzepatide, a dual incretin analog for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. *Metabolism Open*, v. 16, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metop.2022.100220>.
- LIARAKOS, A. L.; KOLIAKI, C. Novel dual incretin receptor agonists in the spectrum of metabolic diseases with a focus on tirzepatide. *Biomedicines*, v. 11, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071875>.
- MADSBAD, S.; HOLST, J. J. The promise of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) for the treatment of obesity: a look at phase 2 and 3 pipelines. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, v. 34, p. 197–215, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1080/13543784.2025.2472408>.
- MELSON, E. et al. What is the pipeline for future medications for obesity? *International Journal of Obesity*, v. 49, p. 433–451, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>.
- SALHAB, A. et al. Comparative efficacy and safety of tirzepatide vs retatrutide in weight loss: a network meta-analysis of clinical trials. *Journal of the Endocrine Society*, v. 9, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaf149.169>.



SINHA, B.; GHOSAL, S. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists, dual agonists, and retatrutide for weight loss in adults with overweight or obesity: a Bayesian network meta-analysis. *Obesity*, v. 33, p. 2046–2054, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.24360>.

SZTANEK, F. et al. New developments in pharmacological treatment of obesity and type 2 diabetes. *Biomedicines*, v. 12, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061320>.

THIRIVEEDI, M. et al. A narrative review on tirzepatide's therapeutic potential in glycemic control and cardioprotection. *Annals of Medicine & Surgery*, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000004055>.

ULLAH, M.; TAMANNA, S. Obesity: clinical impact, pathophysiology, complications, and modern innovations in therapeutic strategies. *Medicines*, v. 12, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicines12030019>.

WINKLER, G. et al. From GLP-1 receptor agonists to triple hormone receptor activation supplemented with glucagon receptor agonism. *Orvosi Hetilap*, v. 164, p. 1656–1664, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1556/650.2023.32894>.

YAN, K.; YU, H.; BLAISE, B. Beyond GLP-1: efficacy and safety of dual and triple incretin agonists in personalized type 2 diabetes care. *Acta Diabetologica*, v. 62, p. 1359–1370, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-025-02534-y>.

ZAFFINA, I. et al. Effect of dual glucose-dependent insulinotropic peptide/glucagon-like peptide-1 receptor agonist on weight loss in subjects with obesity. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1095753>.