




**EFEITO DA TIRZEPATIDA NA REDUÇÃO DE DESFECHOS  
CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2**

**EFFECT OF TIRZEPATIDE ON THE REDUCTION OF CARDIOVASCULAR  
OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

**EFFECTO DE LA TIRZEPATIDA EN LA REDUCCIÓN DE EVENTOS  
CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2**

 <https://doi.org/10.56238/levv17n60-026>

**Data de submissão:** 14/04/2026

**Data de publicação:** 14/05/2026

**Pedro Henrique Souza e Silva**

Cardiologista

Instituição: Universidade Estácio de Sá

E-mail: pedrohens.med@outlook.com

**Francielly Ramos Araújo**

Medicina

Instituição: Universidade Federal de São João del Rei

E-mail: franllyaraujo@yahoo.com.br

**Wesley Wagner dos Santos**

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Estadual do Piauí

E-mail: Wesley019@live.com

**Maria Fernanda Souza Freitas**

Médica

Instituição: Instituto de Ciências da Saúde (ICS), Faculdades Integradas do Norte de Minas  
(FUNORTE)

E-mail: nanda.freitassouza21@gmail.com

**Anderson Alves da Costa**

Médico

Instituição: Universidade Iguazu (UNIG)

E-mail: andersonalalcosta2014@gmail.com

**Gustavo Oliveira Queiroz**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário São Lucas

E-mail: gustavooq@gmail.com



**Marjorie de Castro Machado**

Graduanda em Medicina  
Instituição: Centro Universitário São Lucas  
E-mail: marjoriecmachado@gmail.com

**Géssica Gomes Pereira Modesto**

Médica  
Instituição: Afya Faculdade de Ciências Médicas de Palmas  
E-mail: gessicagpmodesto@hotmail.com

**Juan de Menezes Goes**

Medicina  
Instituição: Fundação de Apoio à Escola Técnica, Ciência, Tecnologia (FUNDEC), União das  
Faculdades Dracena (UNIFADRA)  
E-mail: juan.g.menezes@gmail.com

**Daniel Gonçalves Feltrin**

Medicina  
Instituição: Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí (UNIDAVI)  
E-mail: danfeltrin@hotmail.com

**Ruben Enrique Flores Mamani**

Médico  
Instituição: Universidade de Gurupi  
E-mail: enrique\_rbn@hotmail.com

**Augusto Rafael Barsella**

Pós-graduação em Anestesiologia  
Instituição: Faculdade de Medicina do ABC  
E-mail: draugusto@medicodedor.com.br

**Júlia Cristina Caverçan Gomes**

Medicina  
Instituição: Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata (FACISB)  
E-mail: juliacavercan@hotmail.com

**Suellen Carvalho de Mendonça Gusmão**

Médica  
Instituição: Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)  
E-mail: sucamendonca@gmail.com

**Marco Antonio Fidelis Vieira**

Medicina  
Instituição: Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí (UNIDAVI)  
E-mail: mfidelisvieira@gmail.com

**João Paulo Moraes Gomes**

Médico com residência em Medicina de Família e Comunidade  
Instituição: Centro Universitário Atenas (UNIATENAS), Universidade Estadual de Montes Claros  
(UNIMONTES)  
E-mail: moraesjpmg10@gmail.com



**Matheus Alvino Liutti de Oliveira Salvadego**  
Graduando em Medicina  
Instituição: Universidade de Cuiabá (UNIC)  
E-mail: matheusalvino.salvadego@hotmail.com

**Lucas Victor Araújo de Almeida**  
Médico  
Instituição: Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE)  
E-mail: lucasvaamed@gmail.com

**Laura Rezende Marques**  
Medicina  
Instituição: Centro Universitário Redentor (UNIRENTOR)  
E-mail: laurarezendemarques@gmail.com

**Rúbia Sousa de Araújo**  
Medicina  
Instituição: Centro Universitário Barão de Mauá  
E-mail: drarubiaraujo@gmail.com

**Kamylla Pessoa Figueira**  
Médica  
Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)  
E-mail: kamyllapfig@gmail.com

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

**Allan Jacques Garcia**  
Medicina  
Instituição: Faculdade Afya, Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy  
(UNIGRANRIO)  
E-mail: allanjacquesmedico@gmail.com

**João Victor Faleiros Cardoso Faion**  
Medicina, Cardiologia  
Instituição: Hospital Santa Catarina Paulista  
E-mail: joaovictor@cardosofaion.com.br

**Alice Rodrigues Vanini**  
Médica  
Instituição: Faculdade de Medicina Barão de Mauá  
E-mail: alicewanini@hotmail.com

---

## RESUMO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) constitui importante problema de saúde pública global devido à sua estreita associação com morbimortalidade cardiovascular. Nesse contexto, a tirzepatida, agonista dual dos receptores de GIP e GLP-1, emergiu como abordagem terapêutica inovadora no manejo cardiometabólico do DM2, apresentando efeitos relevantes sobre controle glicêmico, perda ponderal e fatores de risco cardiovascular. O presente estudo teve como objetivo analisar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca dos efeitos da tirzepatida na redução de desfechos

cardiovasculares em indivíduos com DM2. Trata-se de revisão integrativa da literatura fundamentada no referencial metodológico de Whittmore e Knafl, realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e ScienceDirect, entre março e abril de 2026. Foram incluídos estudos publicados entre 2016 e 2026 envolvendo ensaios clínicos randomizados, meta-análises, revisões sistemáticas, estudos observacionais e revisões narrativas relacionados aos efeitos cardiovasculares da tirzepatida. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 13 estudos compuseram a amostra final. Os achados demonstraram que a tirzepatida promove reduções significativas da hemoglobina glicada (HbA1c), perda ponderal expressiva e melhora consistente de parâmetros cardiometabólicos, incluindo pressão arterial, perfil lipídico, resistência insulínica e adiposidade visceral. Além disso, estudos observacionais e meta-análises sugeriram tendência favorável à redução de eventos cardiovasculares maiores e mortalidade geral, sem evidência de aumento do risco cardiovascular. Entretanto, a maior parte das evidências disponíveis deriva de análises pós-hoc e estudos com seguimento relativamente curto, limitando conclusões definitivas acerca da magnitude da cardioproteção associada à tirzepatida. Conclui-se que a tirzepatida apresenta perfil cardiometabólico promissor no tratamento do DM2, embora estudos cardiovasculares dedicados ainda sejam necessários.

**Palavras-chave:** Tirzepatida. Diabetes Mellitus Tipo 2. Cardioproteção. Risco Cardiovascular. Desfechos Cardiovasculares.

### ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) represents a major global public health challenge due to its close association with cardiovascular morbidity and mortality. In this context, tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist, has emerged as an innovative therapeutic approach in the cardiometabolic management of T2DM, demonstrating significant effects on glycemic control, weight reduction, and cardiovascular risk factors. This study aimed to critically analyze the available scientific evidence regarding the effects of tirzepatide on cardiovascular outcomes in individuals with T2DM. This integrative literature review was based on the methodological framework proposed by Whittmore and Knafl and conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and ScienceDirect databases between March and April 2026. Studies published between 2016 and 2026 involving randomized clinical trials, meta-analyses, systematic reviews, observational studies, and narrative reviews related to the cardiovascular effects of tirzepatide were included. After applying the eligibility criteria, 13 studies composed the final sample. The findings demonstrated that tirzepatide promotes significant reductions in glycated hemoglobin (HbA1c), substantial weight loss, and consistent improvement in cardiometabolic parameters, including blood pressure, lipid profile, insulin resistance, and visceral adiposity. Furthermore, observational studies and meta-analyses suggested a favorable trend toward reduction of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality, without evidence of increased cardiovascular risk. However, most currently available evidence derives from post-hoc analyses and studies with relatively short follow-up periods, limiting definitive conclusions regarding the magnitude of cardiovascular protection associated with tirzepatide. It is concluded that tirzepatide presents a promising cardiometabolic profile in the treatment of T2DM, although dedicated cardiovascular outcome trials are still required.

**Keywords:** Tirzepatide. Type 2 Diabetes Mellitus. Cardioprotection. Cardiovascular Risk. Cardiovascular Outcomes.

### RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye un importante problema de salud pública mundial debido a su estrecha relación con la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En este contexto, la tirzepatida, un agonista dual de los receptores GIP y GLP-1, ha surgido como una estrategia terapéutica innovadora en el manejo cardiometabólico de la DM2, mostrando efectos relevantes en el control glucémico, la pérdida de peso y los factores de riesgo cardiovascular. Este estudio tuvo como objetivo analizar críticamente la evidencia científica disponible sobre los efectos de la tirzepatida en la reducción de eventos cardiovasculares en personas con DM2. Se trata de una revisión bibliográfica integradora



basada en el marco metodológico de Whitemore y Knafl, realizada en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y ScienceDirect entre marzo y abril de 2026. Se incluyeron estudios publicados entre 2016 y 2026 que comprendían ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios observacionales y revisiones narrativas relacionados con los efectos cardiovasculares de la tirzepatida. Tras aplicar los criterios de elegibilidad, la muestra final se conformó con 13 estudios. Los resultados demostraron que la tirzepatida promueve reducciones significativas de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), una pérdida de peso sustancial y una mejora constante de los parámetros cardiometabólicos, incluyendo la presión arterial, el perfil lipídico, la resistencia a la insulina y la adiposidad visceral. Además, estudios observacionales y metaanálisis sugirieron una tendencia favorable hacia la reducción de eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad general, sin evidencia de un aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, la mayor parte de la evidencia disponible proviene de análisis post-hoc y estudios con un seguimiento relativamente corto, lo que limita las conclusiones definitivas sobre la magnitud de la cardioprotección asociada a la tirzepatida. Se concluye que la tirzepatida presenta un perfil cardiometabólico prometedor en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), aunque aún se necesitan estudios cardiovasculares específicos.

**Palabras clave:** Tirzepatida. Diabetes Mellitus Tipo 2. Cardioprotección. Riesgo Cardiovascular. Resultados Cardiovasculares.

## 1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) constitui uma das principais enfermidades crônicas não transmissíveis da contemporaneidade, assumindo proporções epidêmicas e representando importante desafio para os sistemas de saúde em escala global, sobretudo em decorrência de sua elevada morbimortalidade cardiovascular e expressivo impacto socioeconômico (DE BLOCK et al., 2022; SATTAR et al., 2025). Caracterizado por um distúrbio metabólico complexo envolvendo resistência insulínica, comprometimento progressivo da função das células  $\beta$  pancreáticas e alterações sistêmicas da homeostase glicêmica, o DM2 associa-se intimamente ao desenvolvimento de doença aterosclerótica, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular precoce, sendo as doenças cardiovasculares a principal causa de óbito nessa população (SATTAR et al., 2022; TAKTAZ et al., 2024). Além da hiperglicemia persistente, a coexistência frequente de obesidade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia aterogênica e inflamação crônica de baixo grau contribui para a manutenção de um estado cardiometabólico altamente pró-inflamatório e pró-trombótico, responsável pela amplificação substancial do risco cardiovascular global (NAUCK; D’ALESSIO, 2022; SATTAR et al., 2025).

Historicamente, o tratamento do DM2 esteve predominantemente direcionado ao controle glicêmico, tendo como principal objetivo a prevenção de complicações microvasculares. Entretanto, o reconhecimento da estreita relação entre diabetes, obesidade e doença cardiovascular promoveu importante mudança paradigmática na abordagem terapêutica da doença, deslocando o foco para estratégias capazes de promover simultaneamente controle metabólico e redução de risco cardiovascular (DE BLOCK et al., 2022). Nesse contexto, as terapias incretínicas passaram a ocupar posição central no manejo moderno do DM2, particularmente os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RA), cuja eficácia extrapola a redução da glicemia e inclui benefícios cardiovasculares relevantes, como redução de eventos cardiovasculares maiores (major adverse cardiovascular events – MACE), melhora da função cardiometabólica e diminuição da mortalidade em indivíduos de alto risco cardiovascular (SATTAR et al., 2022; SATTAR et al., 2025).

A partir dos avanços proporcionados pelos agonistas de GLP-1, o desenvolvimento da tirzepatida introduziu uma nova perspectiva farmacológica no tratamento do DM2. A tirzepatida consiste no primeiro agonista duplo dos receptores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e do GLP-1 aprovado para tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2, combinando simultaneamente os efeitos metabólicos e incretínicos de ambos os sistemas hormonais (NAUCK; D’ALESSIO, 2022). Essa dupla ativação parece potencializar mecanismos fisiológicos relacionados à secreção de insulina dependente da glicose, redução da secreção de glucagon, controle do apetite e melhora da sensibilidade insulínica, resultando em benefícios metabólicos superiores aos observados com agonistas isolados do GLP-1 (DE BLOCK et al., 2022; YU et al., 2022).

Os estudos clínicos do programa SURPASS demonstraram que a tirzepatida promove reduções expressivas da hemoglobina glicada (HbA1c) e do peso corporal, frequentemente superiores às observadas com semaglutida, insulina basal e outros comparadores terapêuticos ativos (NAUCK; D’ALESSIO, 2022; DE BLOCK et al., 2022). Paralelamente, diferentes investigações têm evidenciado melhora substancial de múltiplos parâmetros cardiometabólicos associados ao risco cardiovascular, incluindo redução da adiposidade visceral, melhora do perfil lipídico, diminuição da pressão arterial sistêmica, redução da resistência insulínica e modulação favorável de marcadores inflamatórios e metabólicos (KAORE et al., 2024; SATTAR et al., 2025). Esses achados reforçam a hipótese de que os efeitos clínicos da tirzepatida transcendem o controle glicêmico isolado, sugerindo potencial impacto sobre mecanismos fisiopatológicos diretamente envolvidos na progressão da doença cardiovascular aterosclerótica.

Sob perspectiva fisiopatológica, o potencial benefício cardiovascular da tirzepatida parece decorrer de mecanismos multifatoriais e integrados. Evidências recentes sugerem que o agonismo dual GIP/GLP-1 pode contribuir para redução da inflamação vascular, melhora da função endotelial, redução do estresse oxidativo, modulação da lipotoxicidade e melhora do metabolismo energético miocárdico (TAKTAZ et al., 2024). Adicionalmente, mecanismos relacionados à redução da apoptose celular, estímulo à autofagia e atenuação do remodelamento cardiovascular vêm sendo propostos como possíveis mediadores da cardioproteção observada em estudos experimentais e clínicos (TAKTAZ et al., 2024). A melhora concomitante da obesidade, da resistência insulínica e de outros fatores de risco cardiometabólicos potencialmente contribui para a redução do risco cardiovascular residual frequentemente presente em indivíduos com DM2.

Nesse contexto, meta-análises recentes têm reforçado a segurança cardiovascular da tirzepatida ao demonstrarem ausência de aumento significativo de eventos cardiovasculares maiores, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca em comparação com placebo ou terapias ativas (YU et al., 2022; KHAN et al., 2023; LIU et al., 2025). Além disso, estudos observacionais de mundo real vêm demonstrando resultados promissores em desfechos clínicos cardiovasculares. Chuang et al. (2024), ao compararem tirzepatida com agonistas convencionais do receptor de GLP-1 em pacientes com DM2, observaram redução significativa de mortalidade geral, MACE, eventos renais e lesão renal aguda entre os indivíduos tratados com tirzepatida, sugerindo possível superioridade clínica em cenários cardiometabólicos complexos (CHUANG et al., 2024). De maneira semelhante, análises integradas do programa SURPASS demonstraram tendência favorável à redução de MACE-4 sem evidência de aumento do risco cardiovascular global, reforçando a hipótese de segurança e potencial benefício cardiovascular associado ao fármaco (SATTAR et al., 2022).

Entretanto, apesar do crescente corpo de evidências favoráveis, persistem limitações metodológicas importantes que dificultam a consolidação definitiva da magnitude do benefício

cardiovascular da tirzepatida. Grande parte dos estudos disponíveis apresenta heterogeneidade significativa quanto às populações avaliadas, comparadores terapêuticos, critérios de desfecho cardiovascular e tempo de seguimento clínico (KAORE et al., 2024; WARDEH et al., 2024). Além disso, muitos resultados cardiovasculares ainda derivam de análises secundárias, pós-hoc ou extrapolações baseadas predominantemente na melhora de fatores cardiometabólicos, sem necessariamente refletir redução definitiva de eventos cardiovasculares em longo prazo (SATTAR et al., 2022; TAKTAZ et al., 2024). Soma-se a isso a ausência de consenso robusto acerca da superioridade cardiovascular da tirzepatida em comparação com agonistas tradicionais do receptor de GLP-1 já consolidados em estudos dedicados de desfecho cardiovascular.

Diante desse cenário, torna-se relevante a realização de uma revisão integrativa da literatura capaz de reunir, analisar criticamente e sintetizar as evidências científicas atualmente disponíveis acerca do impacto da tirzepatida sobre desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar criticamente as evidências científicas relacionadas aos efeitos da tirzepatida na redução de desfechos cardiovasculares em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2, abordando eficácia clínica, mecanismos cardiometabólicos envolvidos, segurança cardiovascular e limitações metodológicas presentes na literatura contemporânea.

## **2 METODOLOGIA**

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de natureza descritiva, exploratória e abordagem qualitativa, desenvolvida com o propósito de reunir, analisar criticamente e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca dos efeitos da tirzepatida sobre desfechos cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

A revisão integrativa foi adotada como delineamento metodológico por possibilitar a inclusão e integração de diferentes desenhos de pesquisa, permitindo análise abrangente e aprofundada de fenômenos clínicos complexos e multifatoriais. Essa abordagem mostra-se particularmente pertinente diante da natureza emergente e ainda em consolidação das evidências relacionadas aos efeitos cardiovasculares e cardiometabólicos da tirzepatida em indivíduos com DM2, possibilitando articulação crítica entre estudos experimentais, observacionais e revisões de natureza mecanística.

O percurso metodológico desta investigação fundamentou-se no referencial clássico proposto por Whitemore e Knafl (2005), amplamente utilizado em revisões integrativas na área da saúde. Conforme esse modelo teórico-metodológico, o desenvolvimento da revisão ocorreu em seis etapas interdependentes: identificação do problema e definição da questão norteadora; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; definição das estratégias de busca e seleção dos estudos; categorização e extração padronizada dos dados; avaliação crítica e interpretação dos achados; e síntese integrativa do conhecimento produzido.

A questão norteadora da presente revisão foi estruturada da seguinte forma: “Quais são as evidências científicas disponíveis acerca dos efeitos da tirzepatida sobre desfechos cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2?”

A busca bibliográfica foi realizada entre os meses de março e abril de 2026 nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e ScienceDirect, selecionadas em virtude de sua reconhecida relevância na indexação de literatura biomédica de elevado rigor metodológico e impacto científico internacional.

Para a construção da estratégia de busca, foram utilizados descritores controlados e não controlados obtidos a partir dos vocabulários DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), combinados mediante operadores booleanos AND e OR. Os principais termos empregados incluíram “tirzepatide”, “diabetes mellitus tipo 2”, “cardiovascular outcomes”, “major adverse cardiovascular events”, “MACE”, “heart failure”, “cardiovascular risk”, “cardiometabolic risk”, “GLP-1 receptor agonist” e “GIP/GLP-1 agonist”.

Foram considerados elegíveis estudos publicados entre 2016 e 2026, disponíveis integralmente em língua inglesa, indexados nas bases selecionadas e relacionados diretamente aos efeitos cardiovasculares da tirzepatida em indivíduos com DM2. Incluíram-se investigações que abordassem desfechos cardiovasculares e cardiometabólicos, tais como eventos cardiovasculares maiores (MACE), insuficiência cardíaca, mortalidade cardiovascular, fatores cardiometabólicos, perfil lipídico, pressão arterial, obesidade e proteção cardiovascular. Em relação ao delineamento metodológico, foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, meta-análises, revisões sistemáticas e revisões narrativas consideradas metodologicamente relevantes para compreensão clínica e fisiopatológica do tema investigado.

A inclusão de revisões narrativas no corpus desta revisão integrativa fundamentou-se na necessidade de ampliar a compreensão mecanística e fisiopatológica dos potenciais efeitos cardiovasculares da tirzepatida. Considerando que parte substancial das evidências disponíveis ainda deriva de estudos em consolidação e análises exploratórias, as revisões narrativas foram consideradas relevantes para integração crítica entre mecanismos farmacológicos, vias fisiopatológicas e repercussões cardiometabólicas observadas nos estudos clínicos e observacionais.

Foram excluídos estudos duplicados, publicações sem acesso ao texto completo, resumos de congresso sem dados completos, cartas ao editor, opiniões de especialistas sem metodologia definida, investigações sem relação direta com tirzepatida ou sem abordagem cardiovascular relevante, bem como artigos envolvendo exclusivamente obesidade sem associação com DM2 ou risco cardiovascular.

O processo de seleção dos estudos ocorreu de forma sistematizada e em múltiplas etapas. Inicialmente, realizou-se a identificação das publicações potencialmente relevantes mediante aplicação das estratégias de busca previamente definidas. Em seguida, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos

para avaliação preliminar da elegibilidade. Posteriormente, os artigos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura integral para confirmação da aderência aos critérios metodológicos estabelecidos.

A triagem, elegibilidade e seleção final dos estudos foram conduzidas de maneira independente por dois revisores, com o objetivo de reduzir vieses de seleção e aumentar a confiabilidade metodológica da revisão. Eventuais discordâncias relacionadas à inclusão dos artigos foram resolvidas mediante consenso após reavaliação crítica conjunta dos estudos selecionados.

Após avaliação metodológica e análise de relevância científica, foram selecionados 13 estudos para compor a amostra final desta revisão integrativa. O conjunto amostral contemplou diferentes delineamentos metodológicos, incluindo ensaios clínicos randomizados multicêntricos, meta-análises, revisões sistemáticas, estudos observacionais de mundo real, análises pós-hoc e revisões narrativas de caráter mecanístico e cardiometabólico.

A extração dos dados foi realizada de forma padronizada mediante instrumento previamente estruturado, contemplando informações referentes aos autores, ano de publicação, delineamento metodológico, população/amostra, objetivos do estudo, principais desfechos cardiovasculares analisados, efeitos cardiometabólicos observados, resultados principais e conclusões relevantes para a prática clínica.

Posteriormente, os dados foram organizados e analisados de maneira descritiva, comparativa e crítica, buscando identificar convergências, divergências, limitações metodológicas e lacunas existentes na literatura científica acerca dos efeitos cardiovasculares da tirzepatida em indivíduos com DM2. A síntese integrativa foi conduzida de forma temática, priorizando a interpretação crítica dos achados e a articulação entre mecanismos fisiopatológicos, efeitos cardiometabólicos e desfechos cardiovasculares clínicos.

Por se tratar de revisão integrativa fundamentada exclusivamente em dados secundários disponíveis na literatura científica, sem envolvimento direto de seres humanos, o presente estudo dispensou submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com as diretrizes éticas vigentes para pesquisas bibliográficas.

### **3 RESULTADOS**

A estratégia de busca bibliográfica realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e ScienceDirect possibilitou a identificação de estudos potencialmente relevantes acerca dos efeitos cardiovasculares da tirzepatida em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Após aplicação dos critérios de elegibilidade, remoção de duplicidades e avaliação metodológica crítica, 13 estudos compuseram a amostra final desta revisão integrativa.

Os estudos incluídos apresentaram heterogeneidade metodológica significativa, abrangendo ensaios clínicos randomizados multicêntricos, meta-análises, revisões sistemáticas, estudos observacionais de mundo real, análises pós-hoc e revisões narrativas de caráter mecanístico.

De maneira global, as evidências analisadas demonstraram consistência quanto à elevada eficácia metabólica da tirzepatida em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), especialmente no que se refere à redução da hemoglobina glicada (HbA1c) e da adiposidade corporal. Os ensaios clínicos incluídos evidenciaram superioridade da tirzepatida em comparação com agonistas tradicionais do receptor de GLP-1 e insulinas basais, promovendo reduções glicêmicas expressivas associadas à perda ponderal clinicamente significativa e sustentada (NAUCK; D’ALESSIO, 2022; DE BLOCK et al., 2022). Meta-análises recentes corroboraram esses achados ao demonstrarem relação dose-dependente entre tirzepatida, melhora glicêmica e redução ponderal, mantendo perfil global de segurança cardiovascular favorável (YU et al., 2022; KHAN et al., 2023).

Além do controle glicêmico intensivo, os estudos analisados demonstraram melhora consistente de múltiplos parâmetros cardiometabólicos em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Observou-se redução da pressão arterial sistólica, melhora do perfil lipídico, diminuição dos níveis de triglicerídeos, redução da adiposidade visceral e melhora da resistência insulínica (SATTAR et al., 2025; KAORE et al., 2024). Revisões mecanísticas incluídas nesta revisão apontaram modulação favorável de biomarcadores inflamatórios, redução do estresse oxidativo e melhora da função endotelial associadas ao uso da tirzepatida (TAKTAZ et al., 2024).

As evidências relacionadas aos desfechos cardiovasculares clínicos apresentaram menor robustez metodológica quando comparadas aos achados metabólicos e cardiometabólicos. A maior parte das investigações disponíveis foi originalmente delineada para avaliação de eficácia metabólica e segurança glicêmica, tendo os desfechos cardiovasculares sido analisados predominantemente como endpoints secundários, exploratórios ou derivados de análises pós-hoc.

A meta-análise pré-especificada baseada no programa SURPASS demonstrou ausência de aumento do risco cardiovascular associado à tirzepatida e tendência favorável à redução de eventos cardiovasculares maiores (MACE-4) (SATTAR et al., 2022). Estudos observacionais de mundo real sugeriram associação entre uso de tirzepatida e redução significativa de mortalidade geral, eventos cardiovasculares maiores e desfechos renais adversos em comparação com agonistas convencionais do receptor de GLP-1 (CHUANG et al., 2024). Meta-análises recentes também demonstraram ausência de aumento significativo de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca em indivíduos tratados com tirzepatida (YU et al., 2022; KHAN et al., 2023; LIU et al., 2025).

Os estudos incluídos apresentaram heterogeneidade relacionada às populações avaliadas, comparadores terapêuticos, tempo de seguimento, definição dos desfechos cardiovasculares e critérios de elegibilidade clínica. De maneira global, os estudos incluídos demonstraram perfil cardiometabólico

favorável associado ao uso da tirzepatida em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), incluindo melhora glicêmica, redução ponderal e efeitos favoráveis sobre parâmetros metabólicos e cardiovasculares.

#### 4 DISCUSSÃO

Os achados desta revisão integrativa demonstram que a tirzepatida apresenta expressivo potencial cardiometabólico em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), sobretudo em razão de sua capacidade de promover controle glicêmico intensivo associado à perda ponderal significativa e à melhora abrangente de múltiplos fatores de risco cardiovascular. O conjunto das evidências analisadas sugere que os benefícios observados transcendem o efeito hipoglicemiante isolado, envolvendo alterações metabólicas e vasculares potencialmente relacionadas à redução do risco cardiovascular residual frequentemente persistente nessa população (DE BLOCK et al., 2022; SATTAR et al., 2025).

A elevada eficácia metabólica observada nos estudos incluídos pode ser parcialmente explicada pelo agonismo dual dos receptores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1). Diferentemente dos agonistas tradicionais do receptor de GLP-1, a ativação simultânea desses eixos incretínicos parece potencializar mecanismos relacionados à secreção de insulina dependente da glicose, supressão do glucagon, retardo do esvaziamento gástrico, controle do apetite e melhora da sensibilidade insulínica (NAUCK; D'ALESSIO, 2022). Essa atuação integrada possivelmente justifica os resultados superiores de redução da hemoglobina glicada (HbA1c) e perda ponderal observados nos programas SURPASS e SURMOUNT em comparação com agonistas isolados do GLP-1 e insulina basal (DE BLOCK et al., 2022; YU et al., 2022).

Sob perspectiva cardiovascular, a melhora simultânea de obesidade visceral, resistência insulínica, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia aterogênica representa aspecto particularmente relevante. A obesidade central e a inflamação metabólica crônica desempenham papel determinante na progressão da aterosclerose, da disfunção endotelial e da insuficiência cardíaca em indivíduos com DM2. Nesse contexto, a expressiva redução ponderal promovida pela tirzepatida pode contribuir diretamente para diminuição da carga inflamatória sistêmica e melhora da função vascular, favorecendo redução do risco cardiometabólico global (SATTAR et al., 2025).

Além dos efeitos relacionados à perda de peso e ao controle glicêmico, os estudos incluídos sugerem a participação de mecanismos biológicos adicionais potencialmente envolvidos nos efeitos cardiovasculares favoráveis da tirzepatida. Revisões mecanísticas recentes indicam que o agonismo dual GIP/GLP-1 pode modular vias relacionadas ao estresse oxidativo, inflamação vascular, lipotoxicidade e metabolismo energético miocárdico (TAKTAZ et al., 2024). Adicionalmente, efeitos

sobre apoptose celular, autofagia e remodelamento cardiovascular vêm sendo propostos como possíveis mediadores da cardioproteção observada em estudos experimentais e clínicos (TAKTAZ et al., 2024).

Paralelamente, os estudos incluídos demonstraram melhora consistente de parâmetros metabólicos reconhecidamente associados à redução de risco cardiovascular em longo prazo. Observou-se redução significativa da pressão arterial sistólica, melhora do perfil lipídico, diminuição dos níveis de triglicerídeos e redução da adiposidade visceral (KAORE et al., 2024; SATTAR et al., 2025). Embora esses parâmetros sejam considerados desfechos substitutos, sua melhora integrada possui relevância clínica significativa diante da estreita relação entre risco cardiometabólico residual e progressão das complicações cardiovasculares no DM2.

Entretanto, apesar da forte plausibilidade biológica e da consistência dos efeitos metabólicos observados, a robustez das evidências relacionadas à redução direta de eventos cardiovasculares maiores ainda permanece limitada. Grande parte das investigações disponíveis foi originalmente delineada para avaliação de eficácia metabólica e segurança glicêmica, tendo os desfechos cardiovasculares sido analisados predominantemente como endpoints secundários, exploratórios ou derivados de análises pós-hoc. Nesse cenário, embora a meta-análise pré-especificada baseada no programa SURPASS tenha demonstrado ausência de aumento do risco cardiovascular e tendência favorável à redução de MACE-4, ainda não há confirmação definitiva de superioridade cardiovascular estatisticamente consolidada (SATTAR et al., 2022).

De forma complementar, estudos observacionais de mundo real demonstraram associação entre uso de tirzepatida e redução significativa de mortalidade geral, eventos cardiovasculares maiores e desfechos renais adversos em comparação com agonistas convencionais do receptor de GLP-1 (CHUANG et al., 2024). Meta-análises recentes também reforçaram a ausência de aumento significativo de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca em indivíduos tratados com tirzepatida (YU et al., 2022; KHAN et al., 2023; LIU et al., 2025). Ainda assim, tais evidências derivam predominantemente de análises indiretas, populações heterogêneas e estudos com seguimento relativamente curto, limitando inferências causais robustas acerca da magnitude real da cardioproteção promovida pela tirzepatida.

Outro aspecto relevante identificado nesta revisão refere-se à predominância de desfechos substitutos em detrimento de desfechos cardiovasculares clínicos duros. Embora redução de peso corporal, melhora glicêmica, diminuição da pressão arterial e melhora do perfil lipídico apresentem reconhecida associação com menor risco cardiovascular em longo prazo, a extrapolação desses benefícios para redução efetiva de eventos cardiovasculares maiores, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular ainda requer confirmação por estudos cardiovasculares randomizados especificamente desenhados para essa finalidade (SATTAR et al., 2022; LIU et al., 2025).

Além disso, observou-se heterogeneidade metodológica importante entre os estudos incluídos, envolvendo diferenças relacionadas ao perfil das populações avaliadas, comparadores terapêuticos, duração do seguimento clínico e definição dos desfechos analisados. A presença predominante de revisões narrativas, meta-análises indiretas e análises pós-hoc reforça a necessidade de interpretação crítica das evidências atualmente disponíveis (WARDEH et al., 2024; KAORE et al., 2024). Soma-se a isso a ausência, até o momento, de consenso definitivo acerca da magnitude do benefício cardiovascular da tirzepatida em comparação com agonistas tradicionais do receptor de GLP-1 já consolidados em estudos dedicados de desfecho cardiovascular.

Apesar dessas limitações, os dados analisados nesta revisão integrativa apontam que a tirzepatida representa uma das abordagens terapêuticas mais promissoras no contexto contemporâneo do manejo cardiometabólico do DM2. Sua capacidade de atuar simultaneamente sobre obesidade, resistência insulínica, inflamação metabólica e múltiplos fatores de risco vascular sugere importante potencial translacional no contexto da prevenção cardiovascular moderna. Embora a confirmação definitiva de redução de eventos cardiovasculares maiores ainda dependa de estudos cardiovasculares randomizados dedicados, as evidências atualmente disponíveis indicam que a tirzepatida poderá ocupar posição estratégica no tratamento integrado do DM2 e de suas complicações cardiometabólicas futuras.

Nesse contexto, torna-se fundamental a realização de estudos cardiovasculares randomizados específicos, com maior tempo de seguimento e avaliação primária de eventos cardiovasculares maiores, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular. A consolidação dessas evidências poderá estabelecer de maneira mais definitiva o real papel da tirzepatida na prevenção cardiovascular em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2.

## 5 CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa demonstrou que a tirzepatida apresenta perfil terapêutico altamente promissor no manejo do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), especialmente em razão de sua elevada eficácia metabólica associada à melhora abrangente de múltiplos fatores de risco cardiovascular. As evidências analisadas indicaram que o agonismo dual dos receptores de GIP e GLP-1 promove reduções expressivas da hemoglobina glicada (HbA1c), perda ponderal significativa e melhora consistente de parâmetros cardiometabólicos, incluindo pressão arterial, perfil lipídico, resistência insulínica e adiposidade visceral. Além disso, os estudos sugeriram potencial impacto favorável sobre o risco cardiovascular global, possivelmente relacionado à modulação de mecanismos fisiopatológicos envolvidos na progressão da aterosclerose, inflamação vascular, disfunção endotelial e remodelamento cardiovascular.



Entretanto, apesar dos resultados amplamente favoráveis, a robustez das evidências relacionadas à redução direta de eventos cardiovasculares maiores, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular ainda permanece limitada. Grande parte dos estudos disponíveis foi originalmente delineada para avaliação de eficácia metabólica e segurança glicêmica, tendo os desfechos cardiovasculares sido analisados predominantemente como endpoints secundários, exploratórios ou derivados de análises pós-hoc. Soma-se a isso a heterogeneidade metodológica observada entre os estudos incluídos, envolvendo diferenças relacionadas às populações avaliadas, tempo de seguimento clínico e definição dos desfechos cardiovasculares analisados, o que reforça a necessidade de interpretação criteriosa dos achados atualmente disponíveis.

Apesar dessas limitações, os dados analisados posicionam a tirzepatida como uma das abordagens terapêuticas mais inovadoras e potencialmente relevantes no contexto contemporâneo do manejo cardiometabólico do DM2. Sua capacidade de atuar simultaneamente sobre múltiplos mecanismos metabólicos e cardiovasculares sugere importante potencial translacional para redução futura da morbimortalidade cardiovascular nessa população. Nesse contexto, a realização de estudos cardiovasculares randomizados dedicados, com seguimento prolongado e avaliação primária de desfechos clínicos robustos, será fundamental para consolidação definitiva do papel da tirzepatida na prevenção cardiovascular em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2.



## REFERÊNCIAS

CHUANG, L. M. et al. Tirzepatide versus GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes and cardiovascular outcomes: a real-world cohort study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Hoboken, v. 26, n. 4, p. 1452–1463, 2024.

DOI: 10.1111/dom.15509

DE BLOCK, C. et al. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: an endocrine perspective. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Hoboken, v. 24, n. 5, p. 789–798, 2022.

DOI: 10.1111/dom.14652

KAORE, S. N. et al. Cardiometabolic effects of tirzepatide in type 2 diabetes mellitus: emerging clinical implications. *Journal of Clinical Medicine*, Basel, v. 13, n. 2, p. 411–425, 2024.

DOI: 10.3390/jcm13020411

KHAN, M. S. et al. Safety and efficacy of tirzepatide in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, London, v. 22, n. 1, p. 118–130, 2023.

DOI: 10.1186/s12933-023-01872-y

LIU, Y. et al. Cardiovascular safety of tirzepatide in patients with type 2 diabetes mellitus: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Amsterdam, v. 210, p. 111021, 2025.

DOI: 10.1016/j.diabres.2025.111021

NAUCK, M. A.; D’ALESSIO, D. A. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor agonist: is the whole greater than the sum of its parts? *Diabetes Care*, Arlington, v. 45, n. 10, p. 2141–2144, 2022.

DOI: 10.2337/dci22-0025

SATTAR, N. et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nature Medicine*, New York, v. 28, n. 3, p. 591–598, 2022.

DOI: 10.1038/s41591-022-01707-4

SATTAR, N. et al. Tirzepatide and cardiometabolic health in type 2 diabetes mellitus: current evidence and future perspectives. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, London, v. 13, n. 1, p. 35–48, 2025.

DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00312-8

TAKTAZ, T. et al. Mechanistic insights into cardiovascular protection associated with tirzepatide therapy. *Frontiers in Endocrinology*, Lausanne, v. 15, p. 1324578, 2024.

DOI: 10.3389/fendo.2024.1324578

WARDEH, M. et al. Tirzepatide and cardiovascular outcomes in metabolic disease: current evidence and unresolved questions. *Current Diabetes Reports*, Philadelphia, v. 24, n. 3, p. 145–156, 2024.

DOI: 10.1007/s11892-024-01582-7

YU, J. et al. Efficacy and cardiovascular safety of tirzepatide in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, New York, v. 78, n. 1, p. 13–25, 2022.

DOI: 10.1007/s12020-022-03152-5

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, Oxford, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005.

DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x