


TIRZEPATIDA (MOUNJARO®) COMO AGONISTA DUPLO GIP/GLP-1: BASES FARMACOLÓGICAS E MECANISMOS DE AÇÃO**TIRZEPATIDE (MOUNJARO®) AS A DUAL GIP/GLP-1 AGONIST: PHARMACOLOGICAL BASIS AND MECHANISMS OF ACTION** <https://doi.org/10.63330/aurumpub.024-042>**Daniela Gomes Rocha**

Graduada em Fisioterapia – Centro Universitário da Grande Dourados
E-mail: Fisiodanielag.rocha@gmail.com

Bruna Angélica Strunkis

Formada em Farmácia e Bioquímica - Facimed
E-mail: Bruna.Strunkis_Bioquimica@hotmail.com

Camilly dos Santos Moraes

Graduanda em Enfermagem
Universidade Federal Fluminense
E-mail: camillys@id.uff.br

Elaine Paula de Souza

Graduada em Enfermagem
Centro de Universitário de Jales
E-mail: nanipaulasouza@gmail.com

Gardênia Antunes Melo Rocha Pedrosa

Graduanda em Medicina – Unipê
E-mail: Gardenia_rochha@hotmail.com

Michela Cartaxo

Graduanda em Medicina - UniFg
E-mail: michelacartaxo@gmail.com

Beatriz de Carvalho Cruz

Graduada em Odontologia - Universidade Gama Filho
E-mail: biazinhacruz@gmail.com

Rafael dos Santos Nardotto

Mestre em Ensino
Universidade Estadual do Norte do Paraná
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7106-3231>

Emanuela Almeida Sobral

Mestranda em Saúde Pública
Universidade Del Sol
E-mail: Manulevi397@gmail.com



RESUMO

A tirzepatida (Mounjaro®) representa um dos avanços mais significativos da farmacoterapia metabólica nas últimas décadas ao introduzir, pela primeira vez, um agonista duplo dos receptores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1). O racional fisiológico dessa estratégia baseia-se na restauração e amplificação do chamado “efeito incretina”, mecanismo pelo qual hormônios intestinais modulam a secreção de insulina após a ingestão alimentar. Em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, esse eixo encontra-se profundamente comprometido, contribuindo para hiperglicemia persistente, resistência à insulina e ganho ponderal progressivo.

O GLP-1 exerce papel central na regulação glicêmica ao estimular a secreção de insulina dependente da glicose, inibir a liberação de glucagon, retardar o esvaziamento gástrico e ativar centros hipotalâmicos de saciedade. O GIP, embora também seja um potente secretagogo de insulina, possui adicionalmente efeitos metabólicos relevantes no tecido adiposo, modulando o armazenamento lipídico, a sensibilidade à insulina e o balanço energético. Estudos demonstram que, apesar da resistência ao GIP observada no diabetes tipo 2, a ativação farmacológica desse receptor em conjunto com o GLP-1 restaura parte de sua atividade fisiológica, promovendo efeitos metabólicos superiores aos obtidos pela estimulação isolada do GLP-1.

A tirzepatida foi estruturalmente desenhada para mimetizar ambos os hormônios incretínicos, apresentando elevada afinidade pelos dois receptores e resistência à degradação enzimática pela dipeptidil peptidase-4, o que lhe confere meia-vida prolongada e viabiliza a administração semanal. Sua farmacocinética permite níveis plasmáticos estáveis, favorecendo uma ativação sustentada dos eixos incretínicos periféricos e centrais. No pâncreas, esse efeito resulta em aumento da secreção de insulina dependente da glicose e supressão do glucagon, reduzindo tanto a glicemia de jejum quanto a pós-prandial. No trato gastrointestinal, há desaceleração do esvaziamento gástrico, o que contribui para menor carga glicêmica após as refeições. No sistema nervoso central, a ativação dos receptores de GLP-1 e GIP em núcleos hipotalâmicos reduz o apetite e intensifica a sensação de saciedade, promovendo diminuição espontânea da ingestão calórica.

Além do controle glicêmico, a tirzepatida exerce impacto direto sobre o metabolismo lipídico e o tecido adiposo. A ativação do receptor de GIP melhora a captação de glicose pelos adipócitos e favorece a oxidação de ácidos graxos, enquanto o GLP-1 reduz a lipogênese e a inflamação metabólica, criando um ambiente hormonal propício à perda de peso sustentada. Esses efeitos explicam por que os ensaios clínicos demonstram reduções expressivas tanto da hemoglobina glicada quanto da massa corporal, frequentemente superiores às obtidas com agonistas isolados de GLP-1.

Assim, a tirzepatida consolida-se como uma terapia metabólica de nova geração, capaz de atuar simultaneamente sobre os principais eixos fisiopatológicos do diabetes tipo 2 e da obesidade. Ao integrar os efeitos pancreáticos, gastrointestinais, centrais e adiposos das incretinas, esse fármaco redefine o paradigma do tratamento dessas condições, oferecendo uma abordagem mais abrangente, eficaz e fisiologicamente alinhada à complexidade do metabolismo humano.

Palavras-chave: Obesidade; Mecanismo de ação; Tirzepatida.

ABSTRACT

Tirzepatide (Mounjaro®) represents one of the most significant advances in metabolic pharmacotherapy in recent decades by introducing, for the first time, a dual agonist of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors. The physiological rationale for this strategy is based on the restoration and amplification of the so-called "incretin effect," a mechanism by which intestinal hormones modulate insulin secretion after food intake. In individuals with type 2 diabetes mellitus, this axis is profoundly compromised, contributing to persistent hyperglycemia, insulin resistance, and progressive weight gain.

GLP-1 plays a central role in glycemic regulation by stimulating glucose-dependent insulin secretion, inhibiting glucagon release, delaying gastric emptying, and activating hypothalamic satiety centers. GIP, although also a potent insulin secretagogue, additionally has relevant metabolic effects in adipose tissue, modulating lipid storage, insulin sensitivity, and energy balance. Studies demonstrate that, despite the GIP



resistance observed in type 2 diabetes, pharmacological activation of this receptor in conjunction with GLP-1 restores some of its physiological activity, promoting metabolic effects superior to those obtained by isolated GLP-1 stimulation.

Tirzepatide was structurally designed to mimic both incretin hormones, exhibiting high affinity for both receptors and resistance to enzymatic degradation by dipeptidyl peptidase-4, which gives it a prolonged half-life and enables weekly administration. Its pharmacokinetics allow for stable plasma levels, favoring sustained activation of peripheral and central incretin axes. In the pancreas, this effect results in increased glucose-dependent insulin secretion and glucagon suppression, reducing both fasting and postprandial blood glucose. In the gastrointestinal tract, gastric emptying is slowed, which contributes to a lower glycemic load after meals. In the central nervous system, the activation of GLP-1 and GIP receptors in hypothalamic nuclei reduces appetite and intensifies the feeling of satiety, promoting a spontaneous decrease in caloric intake.

In addition to glycemic control, tirzepatide has a direct impact on lipid metabolism and adipose tissue. Activation of the GIP receptor improves glucose uptake by adipocytes and favors fatty acid oxidation, while GLP-1 reduces lipogenesis and metabolic inflammation, creating a hormonal environment conducive to sustained weight loss. These effects explain why clinical trials demonstrate significant reductions in both glycated hemoglobin and body mass, often greater than those obtained with isolated GLP-1 agonists.

Thus, tirzepatide is consolidating itself as a new generation metabolic therapy, capable of acting simultaneously on the main pathophysiological axes of type 2 diabetes and obesity. By integrating the pancreatic, gastrointestinal, central, and adipose effects of incretins, this drug redefines the treatment paradigm for these conditions, offering a more comprehensive, effective, and physiologically aligned approach to the complexity of human metabolism.

Keywords: Obesity; Mechanism of action; Tirzepatide.



1 INTRODUÇÃO

A tirzepatida (Mounjaro®) representa uma inovação terapêutica relevante no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade ao atuar como agonista duplo dos receptores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1). Esse mecanismo farmacológico inédito permite uma abordagem integrada dos principais distúrbios metabólicos envolvidos nessas doenças, especialmente a resistência à insulina, a disfunção das células beta pancreáticas e a desregulação do apetite. Diante do crescimento exponencial das doenças metabólicas no mundo, impulsionado por mudanças no padrão alimentar, sedentarismo e envelhecimento populacional, torna-se fundamental compreender os fundamentos farmacológicos e fisiológicos das novas terapias incretínicas.

O problema de pesquisa que orienta este estudo consiste em compreender de que maneira a ativação simultânea dos receptores GIP e GLP-1 pela tirzepatida promove benefícios metabólicos superiores em relação às terapias incretínicas tradicionais, especialmente no controle glicêmico e na redução do peso corporal em indivíduos com diabetes tipo 2 e obesidade. Embora os agonistas de GLP-1 já tenham demonstrado eficácia clínica, ainda há lacunas no entendimento de como a sinalização do GIP potencializa esses efeitos quando combinada em uma única molécula farmacológica.

O objetivo geral deste trabalho é analisar as bases farmacológicas e os mecanismos de ação da tirzepatida como agonista duplo GIP/GLP-1. Como objetivos específicos, busca-se descrever a fisiologia dos hormônios incretínicos, compreender a estrutura farmacológica da tirzepatida, analisar seus efeitos metabólicos sobre glicemia, peso corporal e sensibilidade à insulina, e discutir suas implicações terapêuticas no manejo do diabetes tipo 2 e da obesidade.

A justificativa deste estudo fundamenta-se na crescente incorporação da tirzepatida na prática clínica e na necessidade de aprofundar o entendimento científico sobre seus mecanismos de ação, de modo a subsidiar decisões terapêuticas mais seguras e eficazes. Além disso, o conhecimento sobre terapias incretínicas de dupla ação é essencial para profissionais da saúde, pesquisadores e formuladores de políticas públicas, considerando o impacto econômico e social das doenças metabólicas.

Do ponto de vista teórico, sabe-se que o GLP-1 exerce efeitos hipoglicemiantes por meio do aumento da secreção de insulina, da inibição do glucagon, da desaceleração do esvaziamento gástrico e da indução de saciedade. O GIP, por sua vez, atua como potente estimulador da secreção de insulina e modulador do metabolismo lipídico e adiposo. Evidências recentes indicam que a ativação concomitante desses dois eixos incretínicos produz efeitos metabólicos sinérgicos, justificando o desenvolvimento da tirzepatida como uma nova classe farmacológica voltada ao tratamento integrado do diabetes e da obesidade.



2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE PESQUISA

Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa de natureza qualitativa, de caráter exploratório e descritivo, fundamentada em uma revisão narrativa da literatura científica. Essa abordagem foi escolhida por permitir a análise integrada, crítica e interpretativa dos conhecimentos disponíveis acerca da tirzepatida como agonista duplo dos receptores GIP e GLP-1, considerando tanto os aspectos farmacológicos quanto os mecanismos fisiopatológicos e as evidências clínicas. A revisão narrativa possibilita compreender o estado da arte sobre o tema, identificar convergências e lacunas no conhecimento científico e estabelecer relações entre diferentes achados.

2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados científicas reconhecidas internacionalmente, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science e ClinicalTrials.gov. Foram utilizados descritores controlados e não controlados, combinados por operadores booleanos, tais como “tirzepatide”, “dual GIP/GLP-1 agonist”, “incretin therapy”, “type 2 diabetes mellitus” e “obesity”. Os critérios de inclusão abrangeram artigos publicados nos últimos dez anos, estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas, metanálises e estudos farmacológicos que abordassem diretamente os mecanismos de ação, a farmacodinâmica, a farmacocinética e os desfechos metabólicos da tirzepatida. Foram excluídos artigos duplicados, estudos com dados incompletos, publicações sem revisão por pares e aqueles que não apresentavam relação direta com o objetivo do estudo.

2.3 AMOSTRA E CORPUS DE ANÁLISE

A amostra do estudo foi composta por publicações científicas selecionadas após leitura dos títulos, resumos e, posteriormente, dos textos completos. O corpus final incluiu ensaios clínicos de fase II e III, especialmente os pertencentes ao programa SURPASS, além de artigos de revisão e estudos experimentais sobre fisiologia das incretinas. Esse conjunto de documentos permitiu uma análise abrangente dos efeitos farmacológicos e clínicos da tirzepatida, assegurando diversidade metodológica e robustez científica.

2.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE ANÁLISE

Os dados foram analisados por meio de leitura crítica e análise temática, organizando-se as informações em categorias relacionadas às bases farmacológicas, mecanismos de ação, efeitos metabólicos e implicações clínicas da tirzepatida. Foram utilizados quadros de síntese e fichamentos analíticos como instrumentos para sistematizar os achados, possibilitando a comparação entre diferentes estudos e a identificação de padrões de resposta terapêutica.



2.5 FUNDAMENTAÇÃO METODOLÓGICA

A opção por uma revisão narrativa fundamenta-se na complexidade do tema, que envolve múltiplos níveis de análise, desde a biologia molecular dos receptores incretínicos até os desfechos clínicos em populações heterogêneas. Diferentemente das revisões sistemáticas estritas, a abordagem narrativa permite integrar dados experimentais, clínicos e teóricos, favorecendo uma interpretação crítica e contextualizada. Assim, a metodologia adotada é adequada para aprofundar a compreensão dos mecanismos farmacológicos da tirzepatida e sua relevância no cenário atual da terapêutica metabólica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados evidenciou que a tirzepatida apresenta desempenho superior aos agonistas isolados do GLP-1 e a outras terapias hipoglicemiantes no controle do diabetes mellitus tipo 2, especialmente no que se refere à redução da hemoglobina glicada (HbA1c) e do peso corporal. Os ensaios clínicos do programa SURPASS demonstraram reduções médias de HbA1c superiores a 2%, acompanhadas por perdas ponderais clinicamente relevantes, frequentemente acima de 15% do peso corporal inicial em doses mais elevadas. Esses resultados confirmam que a dupla ativação dos receptores GIP e GLP-1 gera efeitos metabólicos sinérgicos, ampliando a eficácia observada com os agonistas de GLP-1 isoladamente.

Do ponto de vista fisiopatológico, os dados corroboram que a tirzepatida melhora a função das células beta pancreáticas, aumentando a secreção de insulina de maneira dependente da glicose, o que reduz o risco de hipoglicemia. Ao mesmo tempo, a supressão da secreção de glucagon limita a produção hepática de glicose, contribuindo para a redução da glicemia de jejum. Esses mecanismos são consistentes com a literatura que descreve o papel central das incretinas na homeostase glicêmica e explicam os resultados superiores observados com a tirzepatida quando comparada a insulina basal ou agonistas de GLP-1 tradicionais.

Em relação ao peso corporal, os estudos analisados indicam que a tirzepatida promove uma redução significativamente maior do que terapias incretínicas convencionais. Esse efeito está associado à combinação da ação central do GLP-1 sobre os centros hipotalâmicos de saciedade e à modulação do metabolismo lipídico pelo GIP no tecido adiposo. Evidências experimentais sugerem que o GIP melhora a sensibilidade à insulina nos adipócitos e favorece a oxidação de ácidos graxos, enquanto o GLP-1 reduz a ingestão alimentar e a lipogênese, criando um ambiente metabólico favorável à perda de gordura corporal. Esses achados sustentam a hipótese de que a tirzepatida atua não apenas como agente hipoglicemiante, mas também como potente modulador do balanço energético.

A segurança e a tolerabilidade da tirzepatida mostraram-se semelhantes às dos agonistas de GLP-1, sendo os eventos adversos mais comuns de natureza gastrointestinal, como náuseas, vômitos e diarreia, geralmente de intensidade leve a moderada e transitória. A baixa incidência de hipoglicemia reforça o perfil



de segurança da droga, especialmente quando utilizada em monoterapia ou em associação a agentes que não induzem hipoglicemia. Esses resultados são coerentes com a literatura sobre terapias incretínicas e confirmam que a ativação dependente da glicose dos receptores envolvidos confere proteção contra quedas abruptas da glicemia.

Portanto, os resultados analisados indicam que a tirzepatida supera as terapias incretínicas tradicionais tanto em eficácia glicêmica quanto em redução de peso, refletindo a relevância farmacológica da dupla ativação GIP/GLP-1. A literatura atual sustenta que esse mecanismo representa uma nova fronteira no tratamento integrado do diabetes tipo 2 e da obesidade, oferecendo benefícios metabólicos amplos e sustentáveis, com impacto potencial sobre o risco cardiovascular e a progressão das complicações associadas às doenças metabólicas.

4 CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo analisar as bases farmacológicas e os mecanismos de ação da tirzepatida como agonista duplo dos receptores GIP e GLP-1, buscando compreender de que forma essa estratégia terapêutica inovadora contribui para o manejo do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade. A partir da revisão da literatura científica, foi possível identificar que a ativação simultânea desses dois eixos incretínicos promove efeitos metabólicos mais amplos e eficazes do que aqueles observados com os agonistas isolados de GLP-1, especialmente no que se refere ao controle glicêmico e à redução do peso corporal.

Os principais resultados indicam que a tirzepatida melhora significativamente a secreção de insulina dependente da glicose, reduz a liberação de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e modula os centros centrais de saciedade, resultando em diminuição da ingestão alimentar e maior sensibilidade à insulina. Além disso, sua ação sobre o tecido adiposo e o metabolismo lipídico contribui para perdas ponderais expressivas, o que representa um diferencial clínico relevante no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 associado à obesidade.

Como contribuição científica, este trabalho sistematiza e integra evidências farmacológicas, fisiológicas e clínicas sobre a tirzepatida, oferecendo uma compreensão aprofundada de seus mecanismos de ação e de sua relevância terapêutica no contexto das doenças metabólicas. Essa abordagem contribui para o aprimoramento da prática clínica e para a fundamentação teórica de futuras investigações sobre terapias incretínicas de dupla ação.

Sugere-se que pesquisas futuras aprofundem a avaliação dos efeitos cardiovasculares de longo prazo, da segurança em populações especiais e das possíveis aplicações da tirzepatida em outras condições metabólicas, ampliando ainda mais o potencial clínico desse fármaco inovador.



REFERÊNCIAS

- ARODA, Vanita R. et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with tirzepatide versus GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a review of the SURPASS program. *Diabetes Therapy, Cham*, v. 12, n. 7, p. 1935-1955, 2021.
- DRUCKER, Daniel J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metabolism, Cambridge*, v. 27, n. 4, p. 740-756, 2018.
- FRIAS, Juan P. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SURPASS-2). *New England Journal of Medicine, Boston*, v. 385, n. 6, p. 503-515, 2021.
- HOLST, Jens J.; GASBJERG, L. S.; ROSENKILDE, M. M. The role of incretins on insulin secretion and glucose homeostasis. *Endocrinology, Oxford*, v. 161, n. 6, bqaa038, 2020.
- KAPITZA, Christoph et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in humans. *Clinical Pharmacokinetics, Auckland*, v. 59, p. 113-125, 2020.
- MIN, Taehoon; BAIN, Stephen C. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Therapy, Cham*, v. 12, p. 123-140, 2021.
- ROSENSTOCK, Julio et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet, Londres*, v. 398, n. 10295, p. 143-155, 2021.
- SAMMS, Richard J.; COGHLAN, Michael P.; SLOOP, Kyle W. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends in Endocrinology & Metabolism, Amsterdam*, v. 31, n. 6, p. 410-421, 2020.
- THOMAS, Michael K. et al. Dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide improves beta-cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes Care, Alexandria*, v. 44, n. 6, p. 1359-1368, 2021.
- ZHAO, Ling et al. Tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist, for the treatment of type 2 diabetes and obesity: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences, Basel*, v. 23, n. 23, 14631, 2022.