

Segurança Cardiovascular da Tirzepatida: Uma Revisão Integrativa

Cardiovascular Safety of Tirzepatide: An Integrative Review

Ana Clara Ferreira Peres

Bernardo Araújo Petrillo

Breno Pereira Porto Naves

Enri Natal Coelho do Nascimento

Gabriel Silva e Oliveira Santos

Maria Eduarda Alves da Silva

Nathália Lelis de Ávila Peixoto

Rosana de Cássia Oliveira

e-mail: brenopereiraportonaves@gmail.com

DOI: 10.47224/revistamaster.v11i21.859

Resumo

A tirzepatida, um agonista duplo de receptores GIP e GLP-1, tem sido amplamente avaliada em populações com diabetes tipo 2 e obesidade. O objetivo deste estudo foi avaliar criticamente e sintetizar as evidências disponíveis sobre a segurança cardiovascular desse medicamento. A metodologia consistiu em uma revisão integrativa estruturada segundo o método PRISMA 2020, com buscas em bases acadêmicas, registros de ensaios e de farmacovigilância entre 2020 e 2025. A síntese final incluiu 12 estudos. Em metanálises de ensaios clínicos, a intervenção não se associou ao aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE-4). O ensaio SURPASS-CVOT evidenciou não inferioridade para MACE-3 contra a dulaglutida, e estudos de mundo real apontaram menor risco de MACE e mortalidade em relação a agonistas GLP-1. Na farmacovigilância, capturaram-se sinais de reações hemodinâmicas, incluindo hipotensão e taquicardia. Conclui-se que a tirzepatida demonstra um perfil de segurança cardiovascular favorável, embora demande monitoramento rigoroso contínuo na pós-comercialização para eventos autonômicos.

Palavras-chave: Tirzepatida; Segurança cardiovascular; MACE; Farmacovigilância; Diabetes mellitus tipo 2.

Abstract

Tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist, has been used in the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity, making the assessment of its cardiovascular safety clinically relevant. This study aimed to analyze the available scientific evidence on the cardiovascular safety of tirzepatide in adults, considering the occurrence of cardiovascular events, clinical outcomes, and safety signals identified in the included studies. This integrative literature review was conducted based on the PRISMA 2020 recommendations and included publications from 2020 to 2025. **Seven studies were included in the review**, comprising randomized clinical trials, observational studies, and pharmacovigilance analyses. The evidence did not indicate a consistent increase in cardiovascular risk associated with tirzepatide. In clinical trials, tirzepatide was not associated with an excess risk of major cardiovascular events and demonstrated non-inferiority compared with dulaglutide. Observational studies identified associations with a lower occurrence of MACE and mortality compared with other treatments. Pharmacovigilance data contributed to the assessment of post-marketing safety, although they do not allow the determination of incidence or causality. The available evidence therefore indicates an overall reassuring cardiovascular safety profile for tirzepatide, although study heterogeneity warrants caution when generalizing the results and supports continued safety monitoring.

Keywords: Tirzepatide; Cardiovascular safety; MACE; Pharmacovigilance; Type 2 diabetes mellitus.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 constitui uma condição frequentemente associada a elevado risco cardiovascular, especialmente em indivíduos que já apresentam doença cardiovascular estabelecida ou múltiplos fatores de risco. Nesse contexto, além do controle glicêmico, a avaliação da segurança cardiovascular dos tratamentos utilizados assume importância clínica relevante. No estudo SURPASS-4, realizado com pacientes com diabetes tipo 2 e risco cardiovascular aumentado, a segurança cardiovascular constituiu um dos aspectos acompanhados durante o tratamento com tirzepatida (Del Prato *et al.*, 2021).

A tirzepatida é um agonista duplo dos receptores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1). Seu desenvolvimento ampliou as possibilidades terapêuticas para o diabetes tipo 2 e a obesidade, especialmente em razão de seus efeitos sobre o controle glicêmico e o peso corporal. A ampliação de seu uso, entretanto, torna necessária a avaliação de seus efeitos sobre eventos cardiovasculares, particularmente em populações que já apresentam risco elevado (Nicholls *et al.*, 2025).

Além dos ensaios clínicos, estudos observacionais de mundo real têm contribuído para avaliar o comportamento cardiovascular da tirzepatida em populações mais amplas. Em pacientes com diabetes tipo 2, Chuang *et al.* (2024) observaram associação entre o tratamento com tirzepatida e menores riscos de mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares adversos maiores quando comparada a outros agonistas do receptor de GLP-1. Esses resultados ampliam a compreensão de sua segurança fora das condições controladas dos ensaios clínicos (Chuang *et al.*, 2024).

A avaliação da segurança também envolve o acompanhamento pós-comercialização. Estudos baseados no FAERS têm identificado diferentes eventos adversos notificados durante o uso da tirzepatida, incluindo reações já conhecidas e outros sinais detectados após sua introdução na prática clínica. Embora esses sistemas sejam úteis para a vigilância de segurança, os dados provenientes de notificações espontâneas devem ser interpretados com cautela e não estabelecem, isoladamente, relação causal entre o medicamento e os eventos registrados (Chen *et al.*, 2025).

Nesse cenário, a integração de evidências provenientes de ensaios clínicos, estudos observacionais e farmacovigilância permite examinar a segurança cardiovascular da tirzepatida sob diferentes perspectivas. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre a segurança cardiovascular da tirzepatida em adultos, considerando a ocorrência de eventos cardiovasculares, os desfechos clínicos e os sinais de segurança identificados nos estudos incluídos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que possibilita reunir e analisar estudos com diferentes delineamentos, permitindo uma compreensão abrangente das evidências disponíveis sobre a segurança cardiovascular da tirzepatida. A condução da revisão contemplou as etapas de definição da questão de pesquisa, estabelecimento dos critérios de elegibilidade, busca nas fontes de informação, seleção dos estudos, extração dos dados e síntese dos resultados. O processo de identificação, triagem e inclusão dos estudos foi apresentado por meio de fluxograma elaborado com base nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020).

2.1 Questão de pesquisa

A questão norteadora foi estruturada com base na estratégia PECO:

P (População): adultos em uso de tirzepatida, predominantemente com diabetes mellitus tipo 2 e/ou obesidade, incluindo indivíduos com risco cardiovascular elevado, doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida ou insuficiência cardíaca;

E (Exposição/Intervenção): uso de tirzepatida;

C (Comparação): placebo, cuidados usuais ou comparadores ativos, como dulaglutida, semaglutida e insulina glargina, quando aplicável ao delineamento do estudo;

O (Desfecho): eventos cardiovasculares maiores (MACE-3 ou MACE-4), morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, desfechos relacionados à insuficiência cardíaca e sinais adicionais de segurança identificados em estudos de farmacovigilância.

A partir dessa estrutura, formulou-se a seguinte questão de pesquisa:

Quais são as evidências científicas disponíveis sobre a segurança cardiovascular da tirzepatida em adultos, considerando a ocorrência de eventos cardiovasculares, os desfechos clínicos e os sinais de segurança identificados nos estudos disponíveis?

2.2 Estratégia de busca e fontes de dados

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science, Scopus, LILACS e Cochrane CENTRAL. Adicionalmente, foi realizada busca no ClinicalTrials.gov para identificação de estudos potencialmente relevantes relacionados ao tema.

Foram empregados descritores controlados e termos livres relacionados à tirzepatida e à segurança cardiovascular, incluindo *tirzepatide*, *cardiovascular safety*, *major adverse cardiovascular events (MACE)*, *cardiovascular outcomes*, *myocardial infarction*, *stroke* e *heart failure*, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Foram consideradas publicações compreendidas entre 2020 e 2025, relacionadas à segurança cardiovascular da tirzepatida e compatíveis com os critérios de elegibilidade estabelecidos. A aplicação das estratégias de busca resultou na identificação inicial de 1.242 registros.

2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos: a) estudos originais com delineamento experimental ou observacional; b) estudos de farmacovigilância com dados de segurança pós-comercialização da tirzepatida; c) pesquisas envolvendo adultos expostos à tirzepatida; d) estudos que avaliassem eventos ou desfechos cardiovasculares ou apresentassem dados relevantes para a avaliação da segurança do medicamento; e) publicações compreendidas entre 2020 e 2025; e f) artigos com texto completo disponível.

Foram excluídos: a) registros duplicados; b) revisões sistemáticas, metanálises, revisões narrativas, revisões integrativas e outros estudos de revisão; c) editoriais, cartas ao editor, comentários e artigos de opinião; d) relatos ou séries de casos; e) estudos que não avaliassem a tirzepatida; f) trabalhos sem dados relacionados à segurança cardiovascular ou à segurança pós-comercialização do medicamento; g) publicações anteriores a 2020 ou posteriores a 2025; e h) artigos sem acesso ao texto completo.

2.4 Seleção dos estudos

A busca nas bases de dados resultou na identificação de 685 registros. Após a remoção de 559 duplicatas, permaneceram 126 registros, que foram submetidos à triagem por título e resumo. Nessa etapa, 44 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, sendo 82 artigos selecionados para leitura na íntegra.

Após a avaliação dos textos completos, 75 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos. Ao final do processo de seleção, 7 estudos foram considerados elegíveis e compuseram o corpus da revisão integrativa.

O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi representado em fluxograma elaborado com base nas recomendações do PRISMA 2020.

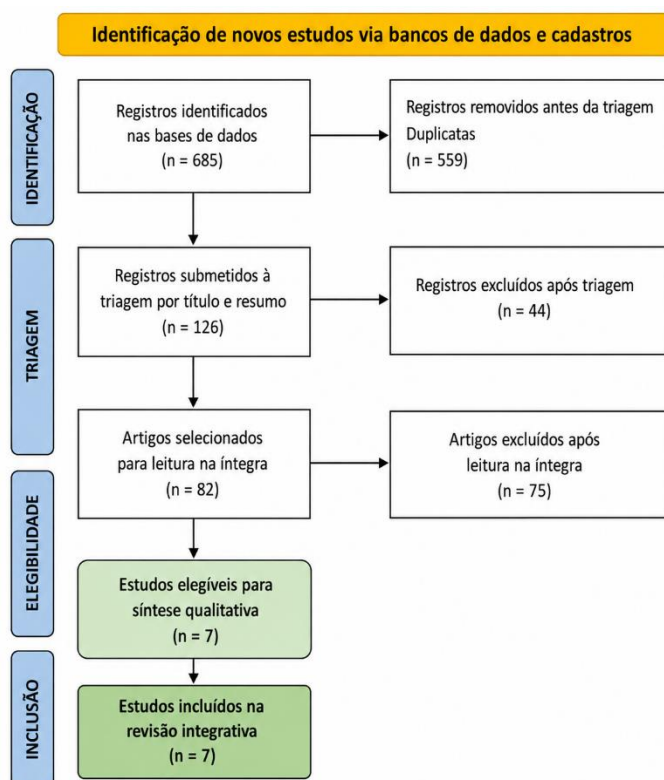
2.5 Extração e análise dos dados

As informações dos estudos incluídos foram extraídas de forma padronizada e organizadas em quadro de síntese contendo autor e ano de publicação, delineamento, tamanho da amostra, características da população, intervenção e comparador, desfechos avaliados e principais resultados.

A análise foi realizada de forma descritiva e comparativa, considerando as particularidades metodológicas dos diferentes delineamentos. Os ensaios clínicos e estudos observacionais foram analisados quanto à ocorrência de eventos e desfechos cardiovasculares, enquanto os estudos de farmacovigilância foram considerados quanto aos sinais de segurança identificados após a comercialização. Essa distinção foi mantida na interpretação dos resultados, uma vez que dados provenientes de sistemas de notificação espontânea não permitem, isoladamente, determinar incidência ou estabelecer relação causal.

3 RESULTADO

Seleção dos artigos



Nota: Fluxograma elaborado com base nas recomendações do PRISMA 2020.

Síntese dos artigos incluídos na revisão, detalhando suas características metodológicas e principais achados.

Autor (Ano)	Delineamento	Amostra (n)	População	Intervenção / Comparação	Desfechos	Principais resultados
Cervantes (2024)	Coorte retrospectiva	36.212 por grupo	Diabetes	Tirzepatida vs. semaglutida	MACE (IAM, AVC e morte)	Tirzepatida associada a menor ocorrência de MACE.
Chen (2025)	Farmacovigilância	25.212 relatos relacionados à tirzepatida	Pós-comercialização	Tirzepatida	Sinais de eventos adversos por SOC/PT	Náusea: ROR 5,38; vômito: ROR 3,44.
Chuang (2024)	Coorte retrospectiva	14.834 tirzepatida; 125.474 GLP-1 RA	DM2	Tirzepatida vs. GLP-1 RA	Mortalidade e MACE	Mortalidade: aHR 0,58; MACE: aHR 0,80.
Del Prato (2021)	ECR fase 3	1.995	DM2 com doença CV estabelecida ou alto risco CV	Tirzepatida 5/10/15 mg vs. insulina glargina	MACE-4	HR 0,74 (IC95%: 0,51–1,08).
Liu (2024)	Farmacovigilância	1.904.481 relatos de casos do FAERS	Pós-comercialização	Tirzepatida	Sinais de eventos adversos	Identificação de sinais conhecidos e inesperados, incluindo administração incorreta de dose e hemorragia no local da injeção.
Nicholls (2025)	ECR duplo-cego	6.586 tirzepatida; 6.579 dulaglutida	DM2 com doença cardiovascular aterosclerótica	Tirzepatida vs. dulaglutida 1,5 mg	MACE-3	HR 0,92 (IC95,3%: 0,83–1,01; p=0,003 para não inferioridade).
Packer (2025)	ECR duplo-cego	364 tirzepatida; 367 placebo	ICFEP e obesidade	Tirzepatida vs. placebo	Morte CV ou piora da IC	HR 0,62 (IC95%: 0,41–0,95; p=0,026).

Quadro 1. Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa.

4 DISCUSSÃO

Os sete estudos incluídos nesta revisão apresentam evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais de mundo real e análises de farmacovigilância, permitindo examinar diferentes aspectos da segurança cardiovascular da tirzepatida. De modo geral, os estudos que avaliaram diretamente eventos cardiovasculares não identificaram aumento do risco associado ao tratamento, enquanto alguns observaram menor ocorrência de determinados desfechos em comparação aos grupos utilizados como referência. Os estudos de farmacovigilância, por sua vez, ampliam a avaliação da segurança após a comercialização, embora seus resultados devam ser interpretados de acordo com as características próprias dos sistemas de notificação espontânea.

Entre os ensaios clínicos, Del Prato *et al.* (2021), no SURPASS-4, avaliaram pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e risco cardiovascular aumentado, comparando tirzepatida com insulina glargina. O MACE-4, composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e hospitalização por angina instável, não apresentou aumento entre os participantes tratados com tirzepatida, com HR de 0,74 (IC95%: 0,51–1,08). Como o intervalo de confiança inclui a unidade, o resultado não permite afirmar redução significativa do risco, mas não indicou maior ocorrência desses eventos com o medicamento.

Evidência posterior proveniente de um ensaio especificamente direcionado aos desfechos cardiovasculares foi apresentada por Nicholls *et al.* (2025) no SURPASS-CVOT. Nesse estudo, o MACE-3 ocorreu em 12,2% dos pacientes tratados com tirzepatida e em 13,1% daqueles que receberam dulaglutida, correspondendo a HR de 0,92 (IC95,3%: 0,83–1,01). A tirzepatida atendeu ao critério de não inferioridade (p=0,003), mas não demonstrou superioridade estatística (p=0,09). Esse resultado é particularmente importante para a avaliação

da segurança cardiovascular porque demonstra que, na população estudada, o tratamento não apresentou risco cardiovascular superior ao observado com o comparador ativo.

Resultados distintos, por envolverem uma população e um desfecho cardiovascular específicos, foram encontrados por Packer *et al.* (2025) no estudo SUMMIT. Entre pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade, o desfecho composto de morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca ocorreu em 9,9% dos participantes tratados com tirzepatida e em 15,3% daqueles que receberam placebo, com HR de 0,62 (IC95%: 0,41–0,95; $p=0,026$). Entretanto, quando a morte cardiovascular foi considerada isoladamente, a estimativa apresentou ampla imprecisão (HR=1,58; IC95%: 0,52–4,83). Dessa forma, o benefício observado para o desfecho composto não deve ser interpretado como evidência de redução de todos os seus componentes individualmente.

Os estudos observacionais de mundo real apresentaram resultados convergentes quanto à ausência de maior risco cardiovascular. Chuang *et al.* (2024), após pareamento por escore de propensão, observaram menor risco de MACE entre pacientes tratados com tirzepatida em comparação aos usuários de agonistas do receptor de GLP-1 (aHR=0,80; IC95%: 0,71–0,91), além de menor mortalidade por todas as causas (aHR=0,58; IC95%: 0,45–0,75). Embora esses resultados indiquem associação favorável à tirzepatida, sua interpretação deve considerar o caráter observacional do estudo, que não permite atribuir ao tratamento, isoladamente, a diferença encontrada entre os grupos.

Cervantes *et al.* (2024) também realizaram uma análise retrospectiva de mundo real, comparando tirzepatida e semaglutida. Após o pareamento, foram avaliados 36.212 pacientes em cada grupo, com acompanhamento dos desfechos cardiovasculares em três anos. A tirzepatida esteve associada a menor ocorrência de MACE em relação à semaglutida, incluindo o desfecho composto e seus componentes. Esse resultado acompanha a direção observada por Chuang *et al.* (2024), embora as diferenças entre comparadores e populações impeçam que as estimativas sejam interpretadas como diretamente equivalentes.

A presença de estudos de farmacovigilância acrescenta outra dimensão à avaliação da segurança da tirzepatida. Liu *et al.* (2024), utilizando dados do FAERS, identificaram 20.043 notificações nas quais a tirzepatida figurava como medicamento primariamente suspeito. Entre os sinais encontrados, destacaram-se eventos relacionados a problemas de administração e uso do medicamento. Esses resultados são relevantes para a vigilância pós-comercialização, mas não permitem determinar incidência ou estabelecer relação causal entre a exposição à tirzepatida e os eventos notificados.

De forma semelhante, Chen *et al.* (2025) analisaram notificações do FAERS e identificaram eventos adversos associados ao uso da tirzepatida, com destaque para náusea, vômito e hemorragia no local de injeção. Entretanto, os dados disponíveis desse estudo não apresentaram estimativas específicas que permitissem quantificar sinais relacionados aos principais desfechos cardiovasculares considerados nesta revisão. Por essa razão, seus resultados contribuem para a caracterização geral da segurança pós-comercialização do medicamento, mas oferecem evidência limitada para conclusões específicas sobre risco cardiovascular.

Considerados em conjunto, os achados apresentam uma distinção importante entre os diferentes delineamentos. Nos ensaios clínicos, a tirzepatida não esteve associada a aumento dos eventos cardiovasculares avaliados, tendo demonstrado não inferioridade em relação à dulaglutida no SURPASS-CVOT e redução do desfecho composto de morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca em comparação ao placebo no SUMMIT. Nos estudos observacionais, foram encontradas associações com menor ocorrência de MACE e outros desfechos em comparação a diferentes tratamentos. Já os estudos de farmacovigilância identificaram sinais de segurança após a comercialização, mas não forneceram evidência suficiente para estimar risco cardiovascular ou estabelecer causalidade.

A interpretação integrada desses resultados exige considerar as diferenças entre as populações, os comparadores e os desfechos investigados. Del Prato *et al.* (2021) estudaram pacientes com diabetes tipo 2

e risco cardiovascular aumentado, Nicholls *et al.* (2025) avaliaram indivíduos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida e Packer *et al.* (2025) investigaram especificamente pacientes com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Nos estudos observacionais, por sua vez, os grupos comparadores incluíram outros tratamentos incretínicos, enquanto as análises de farmacovigilância partiram de notificações espontâneas. Essa heterogeneidade impede a comparação direta de todas as estimativas, mas permite examinar a segurança cardiovascular da tirzepatida em diferentes contextos clínicos.

No conjunto das evidências analisadas, portanto, não foi identificado sinal consistente de aumento do risco cardiovascular associado à tirzepatida. Alguns estudos encontraram resultados favoráveis para MACE, mortalidade ou desfechos relacionados à insuficiência cardíaca, mas a magnitude e a natureza dessas associações variaram conforme o delineamento, a população e o comparador empregados. Assim, os achados sustentam um perfil cardiovascular globalmente tranquilizador no período avaliado pelos estudos, sem que isso autorize generalizar benefício cardiovascular para todos os desfechos ou populações investigadas.

5 CONCLUSÕES

As evidências analisadas não indicaram aumento consistente do risco cardiovascular associado à tirzepatida. Nos ensaios clínicos, o medicamento não apresentou risco excessivo de eventos cardiovasculares maiores, demonstrou não inferioridade em relação à dulaglutida e, em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade, esteve associado à redução do desfecho composto de morte cardiovascular ou agravamento da insuficiência cardíaca.

Os estudos observacionais também identificaram associações com menor ocorrência de MACE e mortalidade em comparação a outros tratamentos, embora esses resultados devam ser interpretados considerando as limitações próprias desse delineamento. Os dados de farmacovigilância ampliam a avaliação da segurança pós-comercialização, mas não permitem estabelecer incidência ou relação causal entre a tirzepatida e os eventos notificados.

Dessa forma, o conjunto das evidências apresenta um perfil cardiovascular globalmente tranquilizador, embora a heterogeneidade das populações, dos comparadores e dos desfechos avaliados recomende cautela na generalização dos resultados e acompanhamento contínuo da segurança do medicamento.

Nota sobre o uso de ferramentas de IA: Este manuscrito contou com o apoio de ferramentas de Inteligência Artificial de forma assistiva, exclusivamente para revisão textual, organização do conteúdo e tradução do resumo para o abstract. As ferramentas não foram utilizadas para a geração de resultados, análise de dados ou formulação de conclusões. Todo o conteúdo foi revisado criticamente pelos autores, que assumem integral responsabilidade pela interpretação dos dados encontrados, pelo rigor científico e integridade acadêmica do trabalho.

6 REFERÊNCIAS

CERVANTES, M. *et al.* Comparison of cardiovascular outcomes in patients with diabetes treated with tirzepatide versus semaglutide: a multi-institutional analysis. **European Heart Journal**, v. 45, supl. 1, ehae666.2907, 2024. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae666.2907.

CHEN, H. *et al.* Post-marketing safety surveillance of tirzepatide: a pharmacovigilance study based on the FAERS database. **Expert Opinion on Drug Safety**, 2025. DOI: 10.1080/14740338.2025.2468860.

CHUANG, M.-H. *et al.* Clinical outcomes of tirzepatide or GLP-1 receptor agonists in individuals with type 2 diabetes. **JAMA Network Open**, v. 7, n. 8, e2425712, 2024. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.27258.

DEL PRATO, S. *et al.* Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 398, n. 10313, p. 1811-1824, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.

LIU, L. A real-world data analysis of tirzepatide in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, 1397029, 2024. DOI: 10.3389/fphar.2024.1397029.

NICHOLLS, S. J. *et al.* Cardiovascular outcomes with tirzepatide versus dulaglutide in type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 393, n. 24, p. 2409-2420, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2505928.

PACKER, M. *et al.* Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. **The New England Journal of Medicine**, v. 392, n. 5, p. 427-437, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2410027.