Achados favoráveis e desfavoráveis sobre a tirzepatida

26 de outubro de 2026

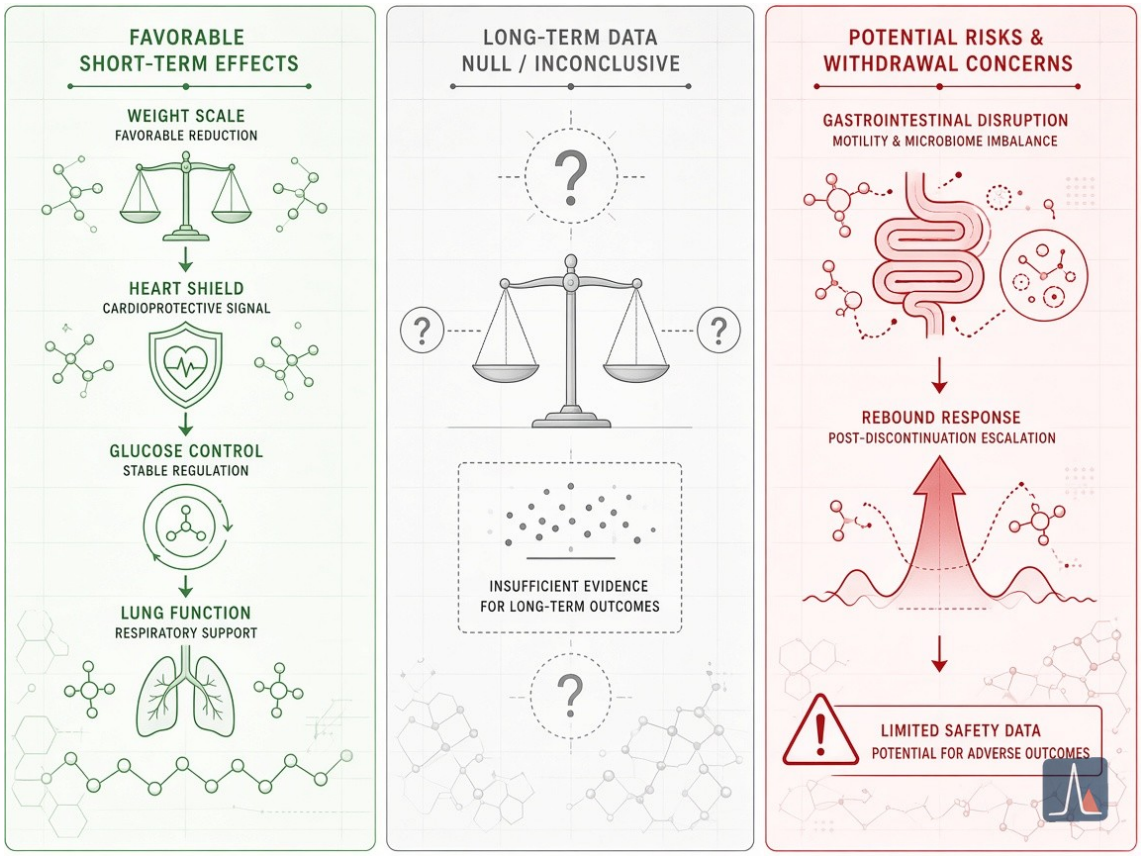
Ensaios clínicos e meta-análises da tirzepatida relatam uma perda de peso média substancial (15–21%), melhorias glicémicas, benefícios cardiometabólicos, redução de eventos de insuficiência cardíaca e uma perda de peso superior em relação à

Achados favoráveis e desfavoráveis sobre a tirzepatida

A tirzepatida é um agonista unimolecular duplo dos recetores do polipéptido insulinotrópico dependente da glucose (GIP) e do péptido semelhante ao glucagon-1 (GLP-1). Foi extensamente avaliada em investigação laboratorial e em contextos clínicos quanto aos efeitos no peso corporal, na homeostase da glucose e em parâmetros cardiometabólicos. Todos os materiais da Rierink Compounds, incluindo a tirzepatida, destinam-se apenas a investigação laboratorial. Não são medicamentos. Relatar um ensaio em humanos não constitui orientação para utilizar o material de investigação dessa forma.

Ensaios clínicos aleatorizados publicados, análises post hoc e meta-análises até 2026 descrevem uma eficácia marcada nos resultados de peso e metabólicos, a par de um perfil de segurança característico dominado por efeitos gastrointestinais. Os benefícios parecem estreitamente ligados ao grau de perda de peso alcançado, enquanto a tolerabilidade limita frequentemente a persistência no mundo real. Os dados de resultados em humanos a longo prazo (>3–4 anos) continuam a amadurecer.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.



Divisão abstrata dos achados clínicos relatados sobre a tirzepatida em categorias favoráveis, nulas/inconclusivas e desfavoráveis.

Achados favoráveis relatados

No ensaio clínico de fase 3 SURMOUNT-1, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (Jastreboff et al., *N Engl J Med*, 2022), adultos com obesidade (sem diabetes) que receberam tirzepatida 15 mg semanalmente alcançaram uma redução média do peso corporal de 20,9% às 72 semanas, face a 3,1% com placebo. Cerca de metade dos participantes nas duas doses mais elevadas atingiu pelo menos 20% de perda de peso. Uma extensão de 176 semanas em participantes com pré-diabetes mostrou perdas médias sustentadas até 19,7% com 15 mg, com uma redução relativa de 94% na progressão para diabetes tipo 2. 1 1

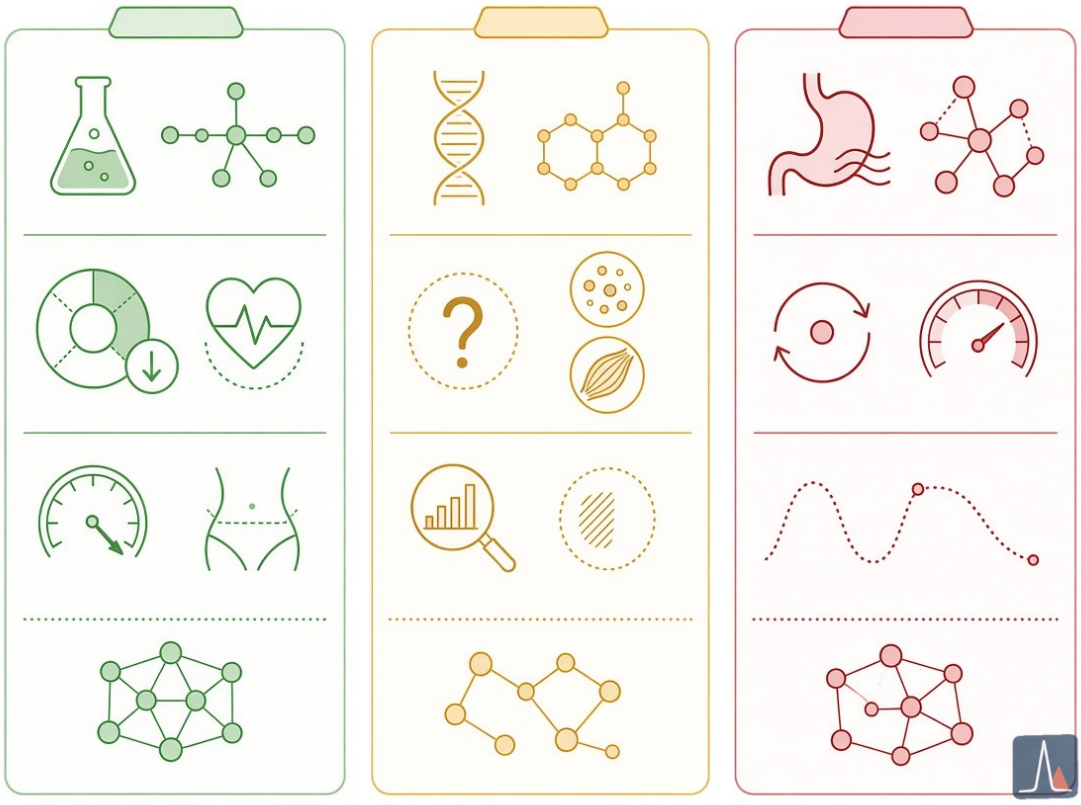
O SURMOUNT-5, um ensaio aberto de comparação direta, demonstrou uma perda de peso superior com a dose máxima tolerada de tirzepatida (10 ou 15 mg) em comparação com a dose máxima tolerada de semaglutida (1,7 ou 2,4 mg): –20,2% versus –13,7% às 72 semanas. A tirzepatida produziu também maiores reduções do perímetro da cintura e um maior alcance categórico de 10%, 15%, 20% e 25% de perda de peso. 2

A eficácia glicémica é robusta. No programa SURPASS e no SURMOUNT-2 (obesidade com diabetes tipo 2), a tirzepatida produziu reduções da HbA1c de aproximadamente 2,0–2,6 pontos percentuais, frequentemente superiores à semaglutida 1 mg, à insulina degludec ou ao placebo. Muitos participantes atingiram HbA1c <5,7% ou critérios de remissão da diabetes. Meta-análises em rede colocam a tirzepatida 15 mg entre os agentes mais eficazes tanto para a perda de peso como para o controlo glicémico. 3 4

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

Os sinais cardiometabólicos e de proteção de órgãos são favoráveis. No ensaio SUMMIT, em adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade, a tirzepatida reduziu o composto de morte cardiovascular ou agravamento da insuficiência cardíaca (9,9% vs 15,3%; HR aproximadamente 0,62), melhorou as pontuações do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire e aumentou a distância no teste de marcha de 6 minutos. Análises post hoc do SURPASS-CVOT (13 165 participantes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica) mostraram que a tirzepatida foi não inferior à dulaglutida no MACE de 3 pontos (HR 0,92) e esteve associada a tendências favoráveis ou a reduções nominais em compostos cardiorrenais mais amplos, na mortalidade por todas as causas e em eventos de insuficiência cardíaca, tanto em doentes com como sem insuficiência cardíaca prévia. 5 6

Benefícios adicionais incluem reduções substanciais do índice de apneia-hipopneia (–25 a –29 eventos por hora) no SURMOUNT-OSA, melhorias nos lípidos, na pressão arterial e em marcadores inflamatórios, e sinais de benefício na resolução da esteato-hepatite associada a disfunção metabólica (MASH) em estudos de fase 2. Meta-análises confirmam que a tirzepatida 15 mg se classifica de forma elevada para uma perda de peso ≥ 15% (RR 10,24 vs placebo) e para efeitos favoráveis em múltiplos fatores de risco cardiometabólicos. É teoricamente plausível que o agonismo combinado de GIP/GLP-1 contribua para estes efeitos para além da perda de peso isolada, através de ações diretas nos recetores das células β pancreáticas, do tecido adiposo e do sistema nervoso central. 1 7



Representação esquemática de evidência favorável e desfavorável equilibrada da investigação clínica da tirzepatida.

Achados desfavoráveis relatados

Os acontecimentos adversos gastrointestinais são a questão dominante de tolerabilidade. Nos

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

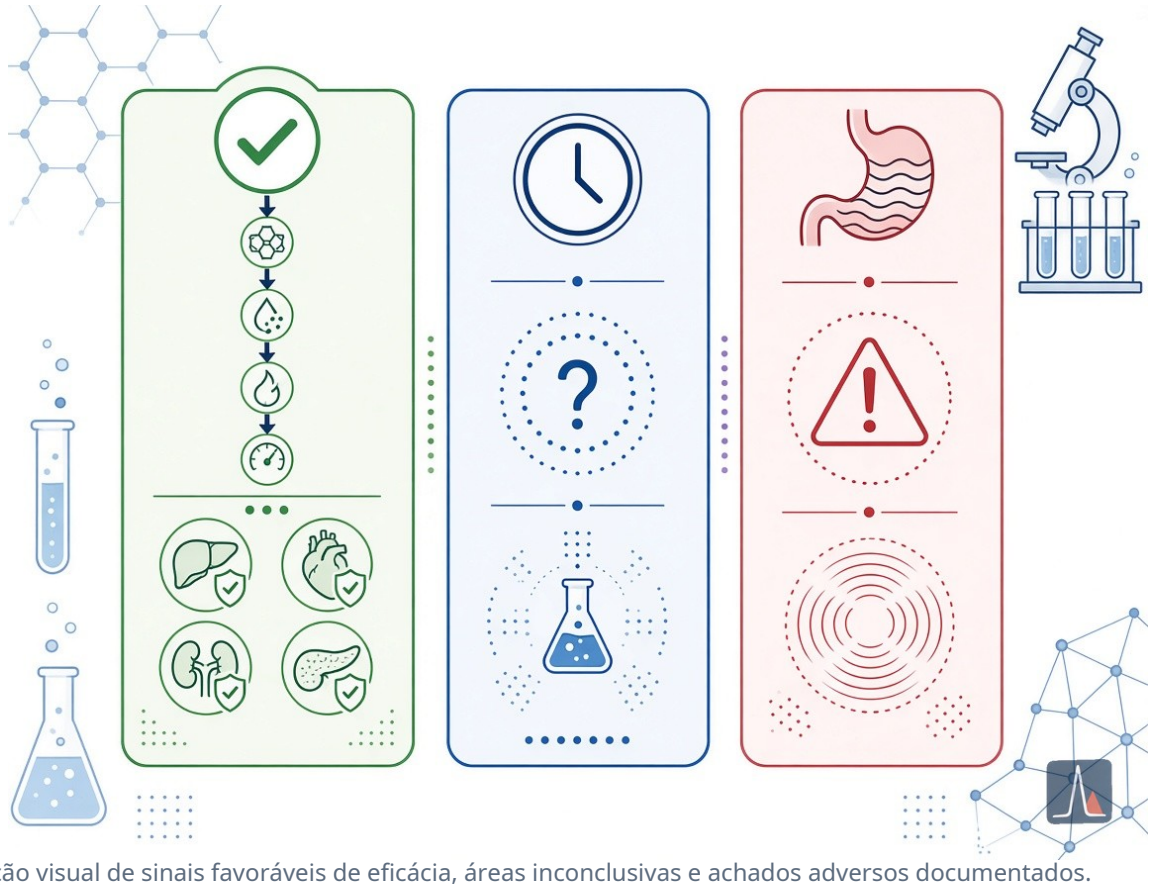
ensaios SURMOUNT e SURPASS, as náuseas ocorreram em 25–30%, a diarreia em 19–23% e os vómitos em 8–13% dos participantes com doses mais elevadas — substancialmente mais do que com placebo e frequentemente dependentes da dose, com pico durante a escalada. Uma meta-análise de 2026 de ensaios em doentes com risco cardiovascular elevado confirmou um risco aumentado de náuseas (RR 3,15), diarreia (RR 2,71) e acontecimentos não graves relacionados, com valores de número necessário para causar dano tão baixos como 6 para as náuseas. Estes acontecimentos contribuíram para taxas de descontinuação do tratamento de 5–7% (versus ~1–3% com placebo) e foram superiores às da dulaglutida no SURPASS-CVOT (42,5% de qualquer acontecimento GI vs 35,9%). 8 9

A perda de massa magra é relatada de forma consistente. Num subestudo de DXA do SURMOUNT-1, aproximadamente 25–26% do peso total perdido foi massa magra (proporção comparável à do placebo, mas com perda absoluta maior quando a redução total de peso é maior). Meta-análises em rede e revisões de composição corporal referem uma redução de massa magra de ~8–11% em algumas coortes, levantando preocupações teóricas de sarcopenia, em particular em adultos mais velhos, em pessoas com pouca massa muscular basal ou sem treino de resistência concomitante e ingestão adequada de proteína. É teoricamente plausível que o défice calórico rápido decorrente de um agonismo potente das incretinas contribua para este padrão observado em toda a classe dos agonistas do recetor de GLP-1. 10

Acontecimentos relacionados com a vesícula biliar (colelitíase, colecistite) ocorrem em taxas superiores às do placebo, de forma consistente com o efeito de classe de uma perda de peso substancial e rápida. Casos raros de pancreatite foram documentados em ensaios (taxas ~0,2–0,4 por 100 doentes-ano, por vezes numericamente semelhantes às do comparador) e na vigilância pós-comercialização, motivando advertências no rótulo. Existe uma advertência em caixa para tumores de células C da tiroide e carcinoma medular da tiroide, com base em achados dependentes da dose e da duração em estudos de carcinogenicidade em roedores; os dados em humanos não confirmaram um risco aumentado. 11

A recuperação de peso é comum após a descontinuação. No SURMOUNT-4, os participantes mudados para placebo após a perda inicial recuperaram aproximadamente 14% do peso corporal no prazo de um ano, embora os parâmetros cardiometabólicos se tenham deteriorado de forma menos grave do que uma recuperação total sugeriria. A farmacovigilância no mundo real (FAERS) e dados observacionais destacam uma maior descontinuação, erros de medicação com formulações manipuladas e sinais de alopécia (~4–5%, mais elevados em mulheres). Também é referido um aumento da frequência cardíaca (1–3 bpm). 1

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.



Separação visual de sinais favoráveis de eficácia, áreas inconclusivas e achados adversos documentados.

Resultados nulos, inconclusivos ou limitados pelo contexto

A superioridade cardiovascular não foi estabelecida de forma uniforme. No SURPASS-CVOT, a tirzepatida cumpriu a não inferioridade face à dulaglutida para o MACE de 3 pontos (HR 0,92; 12,2% vs 13,1%), mas não alcançou superioridade estatística (p=0,09 em algumas análises). Embora análises post hoc e dados de pedidos de reembolso no mundo real sugiram MACE, mortalidade por todas as causas ou resultados relacionados com infeção mais baixos face a certos comparadores, ensaios dedicados de superioridade na obesidade sem diabetes (por exemplo, SURMOUNT-MMO) ainda estavam a amadurecer no final de 2026. Algumas meta-análises em rede mostram uma classificação favorável, mas a certeza quanto à redução da morte cardiovascular dura permanece moderada. 5 6

Os dados sobre risco de cancro são inconclusivos para a utilização a longo prazo. Uma revisão sistemática e meta-análise de 2025 de 13 ensaios aleatorizados (13 761 participantes, 26–72 semanas) não encontrou aumento do cancro global (RR 0,78, IC 95% 0,53–1,16) nem de tipos específicos, incluindo tiroide ou pâncreas, face aos controlos. Sinais derivados de roedores motivaram a advertência em caixa, mas coortes epidemiológicas humanas e dados de ensaios até 4 anos não demonstraram um aumento causal claro; continua a ser necessária farmacovigilância. É teoricamente plausível que qualquer desequilíbrio de notificação observado em bases de dados reflita uma vigilância estimulada, e não causalidade. 12

As melhorias da qualidade de vida, embora estatisticamente significativas em instrumentos como o IWQoL-Lite, ficaram por vezes abaixo dos limiares de diferença mínima clinicamente importante em meta-análises em rede. A contribuição precisa dos acontecimentos adversos

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

gastrointestinais para a perda de peso, face a efeitos centrais ou metabólicos diretos, permanece incompletamente delineada. Os dados a longo prazo (>4 anos) sobre densidade óssea, fragilidade em pessoas muito idosas, função muscular (para além da massa) e persistência em populações diversas do mundo real continuam limitados. As comparações diretas com agonistas triplos, como a retatrutida, estão a emergir, mas ainda não são definitivas para todos os resultados. 13

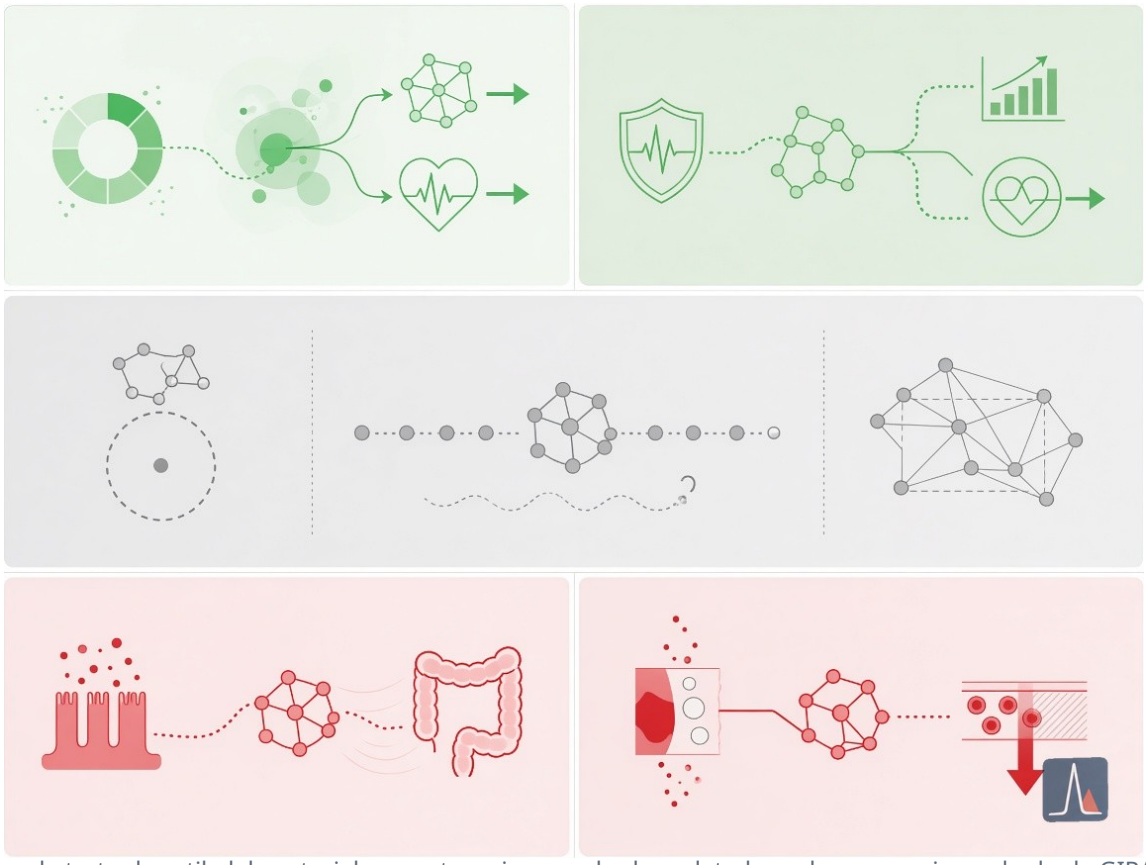


Diagrama abstrato de estilo laboratorial que categoriza os achados relatados sobre o agonismo duplo de GIP/GLP-1.

Contexto da evidência e limitações recorrentes

A base de evidência assenta sobretudo em grandes programas de fase 3 patrocinados pela indústria (SURMOUNT para a obesidade, SURPASS para a diabetes tipo 2, SUMMIT para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, SURMOUNT-OSA), publicados em revistas de elevado impacto (*NEJM*, *Lancet*, *JAMA*) entre 2022 e 2026, complementados por meta-análises em rede, explorações post hoc e dados de pedidos de reembolso no mundo real ou do FAERS. A qualidade dos ensaios é em geral elevada (aleatorizados, frequentemente em dupla ocultação, com grandes dimensões amostrais), com relações dose–resposta consistentes tanto para a eficácia como para a tolerabilidade gastrointestinal. Os benefícios no peso, na glicemia e em muitos marcadores cardiometabólicos estão entre os maiores relatados para qualquer agente único das incretinas até à data e excedem os da semaglutida 2,4 mg em comparação direta.

As limitações recorrentes incluem o patrocínio predominante pelo fabricante (Eli Lilly), o seguimento a médio prazo (a maioria dos ensaios pivotais de 72 semanas a ~4 anos) e populações selecionadas que excluem indivíduos com pancreatite recente, história pessoal ou

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

familiar de carcinoma medular da tiroide ou MEN2, ou certas comorbilidades graves. A sensibilidade do estimando (eficácia versus regime de tratamento) pode influenciar as magnitudes de efeito relatadas. A adesão e a persistência no mundo real parecem inferiores às dos ensaios, impulsionadas pela carga gastrointestinal, pelo custo e pela fadiga da injeção. As versões manipuladas suscitam preocupações analíticas e de segurança adicionais não abordadas nos ensaios de registo.

As estratégias de preservação muscular (exercício de resistência, proteína adequada) não foram padronizadas entre os estudos, deixando a significância clínica das alterações observadas da massa magra dependente do contexto. Embora os acontecimentos adversos graves globais não tenham aumentado em muitas meta-análises, a carga gastrointestinal permanece a principal barreira à tolerabilidade. Estudos independentes de maior duração, ensaios dedicados de resultados cardiovasculares de superioridade em populações mais amplas e a efetividade comparativa face a agonistas triplos de geração seguinte irão refinar ainda mais o perfil benefício–risco. Como acontece com todos os péptidos de investigação, os achados de estudos humanos publicados descrevem resultados em condições controladas e não constituem orientação para a utilização de materiais laboratoriais.

Fontes

• Jastreboff AM et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038.
• Aronne LJ et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity (SURMOUNT-5). *N Engl J Med*. 2025.
• Nicholls SJ et al. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT). *N Engl J Med*. 2025.
• Meta-analyses on efficacy, safety, GI events, cancer risk, and body composition (2024–2026 publications in *Ann Intern Med*, *BMC Medicine*, *Endocrinol Metab*, PMC-indexed reviews).
• SUMMIT trial results (HFpEF + obesity, 2025–2026 presentations and publications).
• SURMOUNT-OSA, SURMOUNT-4 maintenance, and post-hoc cardiorenal analyses (2025–2026).
• FAERS pharmacovigilance reviews and network meta-analyses comparing incretin therapies.

Compostos associados: Semaglutida, Retatrutida, Cagrilintida, Mazdutida, Survodutida, Liraglutida, Dulaglutida.

Contagem de palavras: ~1 650 (corpo).

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.