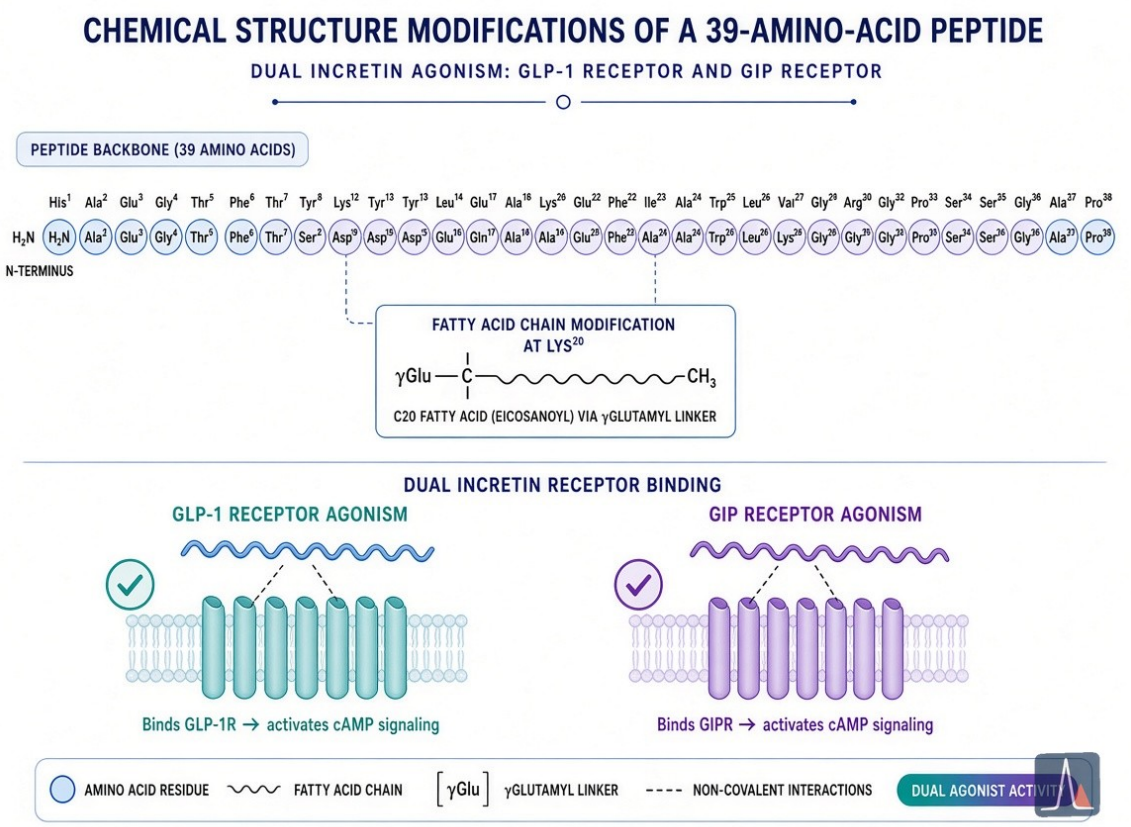
Relatórios publicados sobre a tirzepatida

26 de outubro de 2026

Artigos pré-clínicos e clínicos indexados descrevem a tirzepatida como um agonista dual dos recetores GIP/GLP-1 estudado quanto a indicadores glicémicos e relacionados com o peso. Os relatórios documentam reduções substanciais da HbA1c (até

Artigos pré-clínicos e clínicos indexados descrevem a tirzepatida (LY3298176) como um agonista dual unimolecular do polipéptido insulinotrópico dependente da glucose (GIP) e dos recetores do péptido semelhante ao glucagon-1 (GLP-1). É estudada sobretudo quanto ao controlo glicémico, à perda de peso, à sensibilidade à insulina e a resultados cardiometabólicos e de proteção de órgãos em modelos de diabetes tipo 2 e de obesidade. Estes registos distinguem-se da literatura já resumida sobre incretinas únicas (por exemplo, semaglutida, liraglutida, dulaglutida), análogos da GHRH (tesamorelina) e péptidos mitocondriais (MOTS-c, SS-31).

A tirzepatida destina-se apenas a investigação laboratorial. A descrição destes ensaios humanos publicados não constitui orientação para administrar o material de investigação dessa forma.



Representação esquemática das características moleculares da tirzepatida que permitem o agonismo dual de recetores.

Identidade química e contexto de catálogo

A tirzepatida é um péptido linear sintético de 39 aminoácidos baseado na sequência do GIP. As modificações principais incluem substituições por ácido α-aminoisobutírico (Aib) nas posições 2 e 13 para resistência à DPP-4, uma porção de diácido gordo C20 ligada, através de ácido

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.

γ-glutâmico e de duas unidades de ligação de ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (OEG), à lisina 20 para promover a ligação à albumina e uma farmacocinética de uma vez por semana (semivida de cerca de 5 dias), e amidação C-terminal. O peso molecular é de aproximadamente 4813 Da.

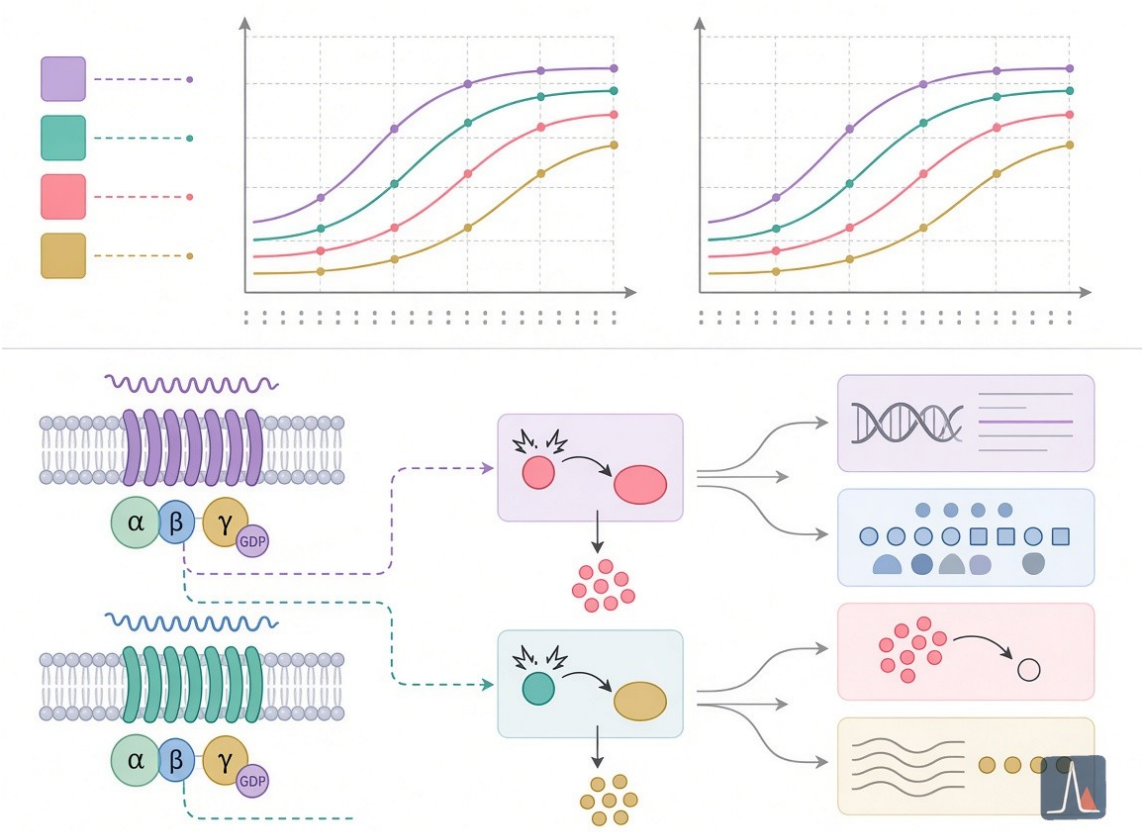
Estudos in vitro e estruturais estabelecem-na como um agonista desequilibrado, com potência próxima da nativa no GIPR, mas afinidade/potência cerca de cinco vezes inferior no GLP-1R, associada a sinalização enviesada neste último (geração preferencial de cAMP em relação ao recrutamento de β-arrestina e menor internalização do recetor). No contexto do catálogo Rierink, a tirzepatida é oferecida como composto de investigação para o estudo laboratorial da farmacologia dos recetores de incretina duais e da sinalização metabólica. Distingue-se dos péptidos catalogados de incretina única, de agonistas triplos, de análogos da GHRH ou de origem mitocondrial.

Estudos fundacionais de descoberta e de farmacologia dual de recetores in vitro (artigos in vitro e de método, 2018–2022)

O artigo fundacional de descoberta (Coskun et al., 2018) descreveu a engenharia da atividade de GLP-1 na sequência do GIP para criar o LY3298176. A caracterização farmacológica detalhada subsequente (Willard et al., JCI Insight, 2020, doi:10.1172/jci.insight.140532), em células HEK293 que expressam de forma estável recetores humanos, demonstrou que a tirzepatida tem afinidade de ligação e potência de cAMP no GIPR comparáveis às do GIP(1-42) nativo, mas afinidade cerca de cinco vezes mais fraca e agonismo enviesado no GLP-1R. O enviesamento favoreceu a sinalização Gs-cAMP em relação ao recrutamento de β-arrestina-1 e produziu menos internalização do recetor do que o GLP-1 nativo. A modelação da ocupação sugeriu que as doses clínicas ocupam o GIPR num grau substancialmente maior do que o GLP-1R.

Estudos de crio-EM e de dinâmica molecular (Zhao et al., Nat Commun, 2022; artigos relacionados da PNAS de 2022) esclareceram a base estrutural: a modificação lipídica e elementos específicos da sequência (incluindo a tirosina N-terminal) permitem interações específicas de recetor e flexibilidade conformacional que sustentam o perfil desequilibrado e enviesado. Artigos de método em ilhéus e em células confirmaram uma secreção de insulina dependente da glucose aumentada através de ambos os recetores e a modulação de vias metabólicas a jusante. Estes resultados in vitro forneceram a justificação mecanística para estudar a molécula em modelos de doença metabólica. As limitações destes estudos incluem a dependência de sistemas de sobre-expressão recombinante que podem não reproduzir plenamente a densidade, o tráfego ou a heterodimerização nativos dos recetores nos tecidos humanos.

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.



Esquema dos estudos fundacionais de farmacologia dual de recetores in vitro.

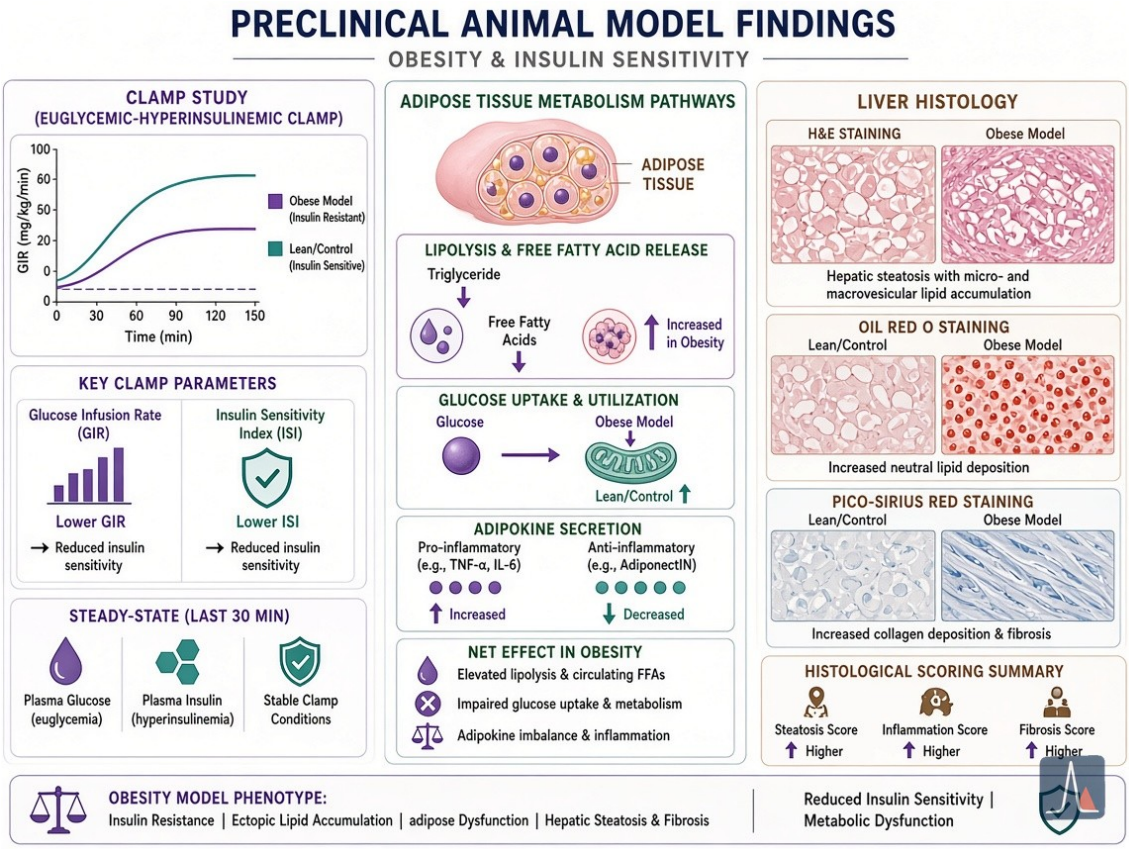
Modelos animais pré-clínicos de obesidade, sensibilidade à insulina e proteção de órgãos (artigos em animais, 2018–2026)

Em ratinhos com obesidade induzida pela dieta (DIO), a tirzepatida produziu reduções maiores do peso corporal, da ingestão alimentar e da massa gorda do que agonistas seletivos do GLP-1R com perda de peso equiparada. Estudos de clamp hiperinsulinémico-euglicémico (Samms et al., J Clin Invest, 2021, doi:10.1172/JCI146353) demonstraram melhoria da sensibilidade sistémica à insulina, com uma componente independente do peso mediada pelo agonismo do GIPR. Esta envolveu maior captação de glucose no tecido adiposo branco e regulação positiva de genes implicados no catabolismo da glucose, dos lípidos e dos aminoácidos de cadeia ramificada no tecido adiposo castanho. Estudos de knockout do GIPR ou com antagonista seletivo confirmaram a contribuição da sinalização do GIPR.

Em ratinhos db/db com deficiência do recetor da leptina, a tirzepatida melhorou a expressão génica das células β, a densidade de grânulos de insulina e a secreção de insulina estimulada pela glucose, e reduziu a esteatose e a inflamação hepáticas em maior grau do que a semaglutida em comparações diretas (Iwamoto et al., 2024). Outros relatórios pré-clínicos documentaram efeitos favoráveis no dispêndio energético, na polarização de macrófagos do tecido adiposo, na reversão da disfunção do tecido adiposo castanho em modelos obesos diabéticos com deficiência de estrogénio, reduções da gordura hepática em modelos do tipo MASH e sinais de cardioproteção e neuroproteção. Observaram-se benefícios tanto em vias dependentes do peso como em vias mediadas diretamente pelos recetores.

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.

Embora consistentemente favoráveis para os indicadores metabólicos, estes estudos em animais têm limitações, incluindo a transposição da fisiologia de roedor para a humana (diferenças na expressão do GIPR e na biologia das incretinas), durações curtas face à doença humana crónica e o uso predominante de animais jovens do sexo masculino. Resultados nulos ou limitados pelo contexto, em alguns modelos, salientaram que a eficácia máxima exige ambos os recetores e é atenuada pela dessensibilização dos recetores ou pelo knockout genético.



Esquema dos principais resultados pré-clínicos em modelos animais obesos.

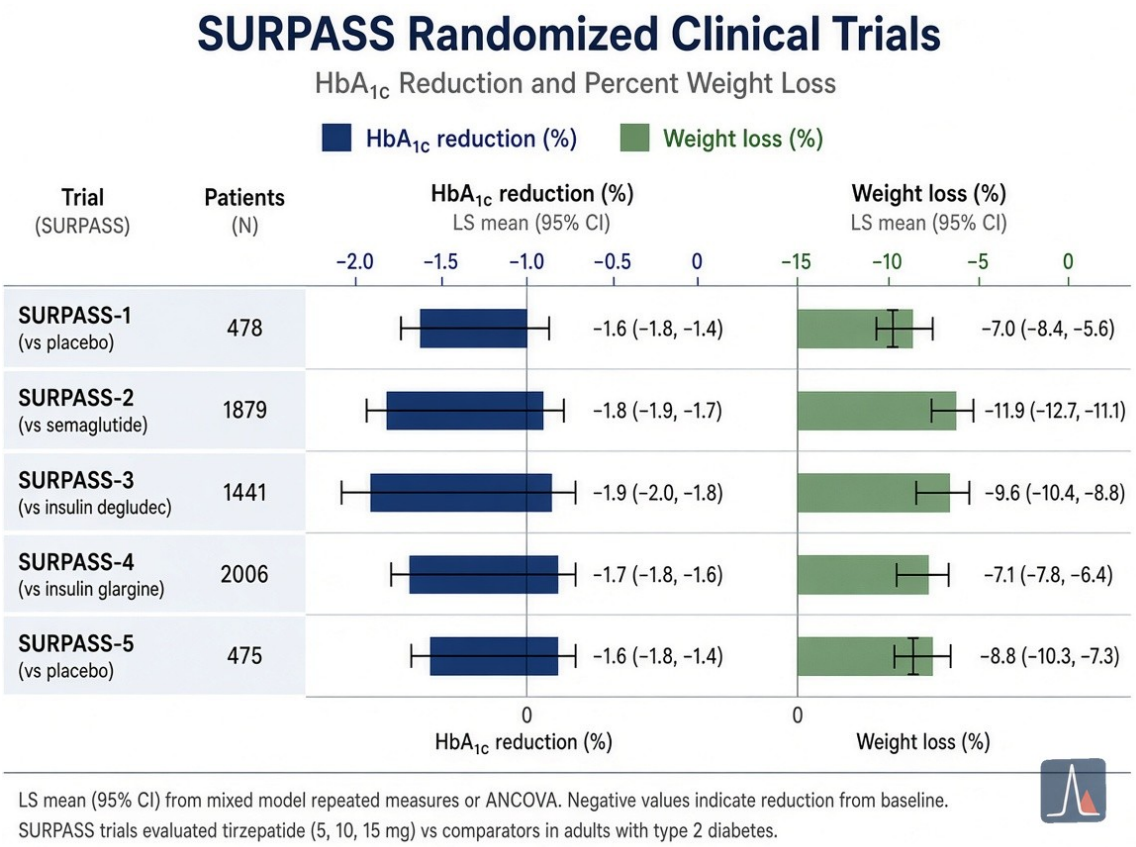
Ensaios clínicos aleatorizados centrais na diabetes tipo 2 (programa SURPASS, ensaios clínicos, 2021–2025)

O programa de fase 3 SURPASS avaliou a tirzepatida (5, 10 e 15 mg uma vez por semana) em todo o espetro da diabetes tipo 2. No SURPASS-1 (doentes sem medicação prévia), 15 mg produziram reduções médias da HbA1c de cerca de 2,1% e perda de peso de cerca de 9,5 kg, face a alterações modestas com placebo às 40 semanas. O SURPASS-2 (Frias et al., NEJM 2021) demonstrou superioridade em relação à semaglutida 1 mg: reduções da HbA1c até 2,3% face a 1,86% e maior perda de peso (cerca de 12,4 kg face a cerca de 6,2 kg). Ensaios subsequentes mostraram superioridade ou não inferioridade face a insulinas basais (degludec, glargina) e benefício adicional quando combinada com insulina, com elevadas proporções a atingirem HbA1c <7% (muitas vezes >80%) ou mesmo <5,7%. Observaram-se melhorias na glucose em jejum, no controlo pós-prandial, nos lípidos, na tensão arterial e no conteúdo de gordura hepática (subestudos de RM).

O SURPASS-CVOT (publicado em 2025, >13 000 doentes com risco cardiovascular elevado)

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.

cumpriu a não inferioridade face à dulaglutida 1,5 mg para eventos cardiovasculares adversos major a 3 pontos (MACE; HR 0,92), mas não alcançou superioridade estatística no critério de avaliação primário. Análises exploratórias sugeriram benefícios em compostos cardiorrenais mais amplos, em hospitalizações por insuficiência cardíaca e na mortalidade por todas as causas. Os acontecimentos adversos gastrointestinais (náuseas, vómitos, diarreia) foram dependentes da dose, ocorreram sobretudo durante a escalada e levaram a taxas de descontinuação mais elevadas (tipicamente 5–10%) do que os comparadores em vários ensaios. Os acontecimentos adversos graves foram, em geral, semelhantes ou inferiores; não se observou excesso de pancreatite ou de hipoglicemia grave para além do esperado para a classe.



Visão esquemática dos resultados dos ensaios clínicos SURPASS.

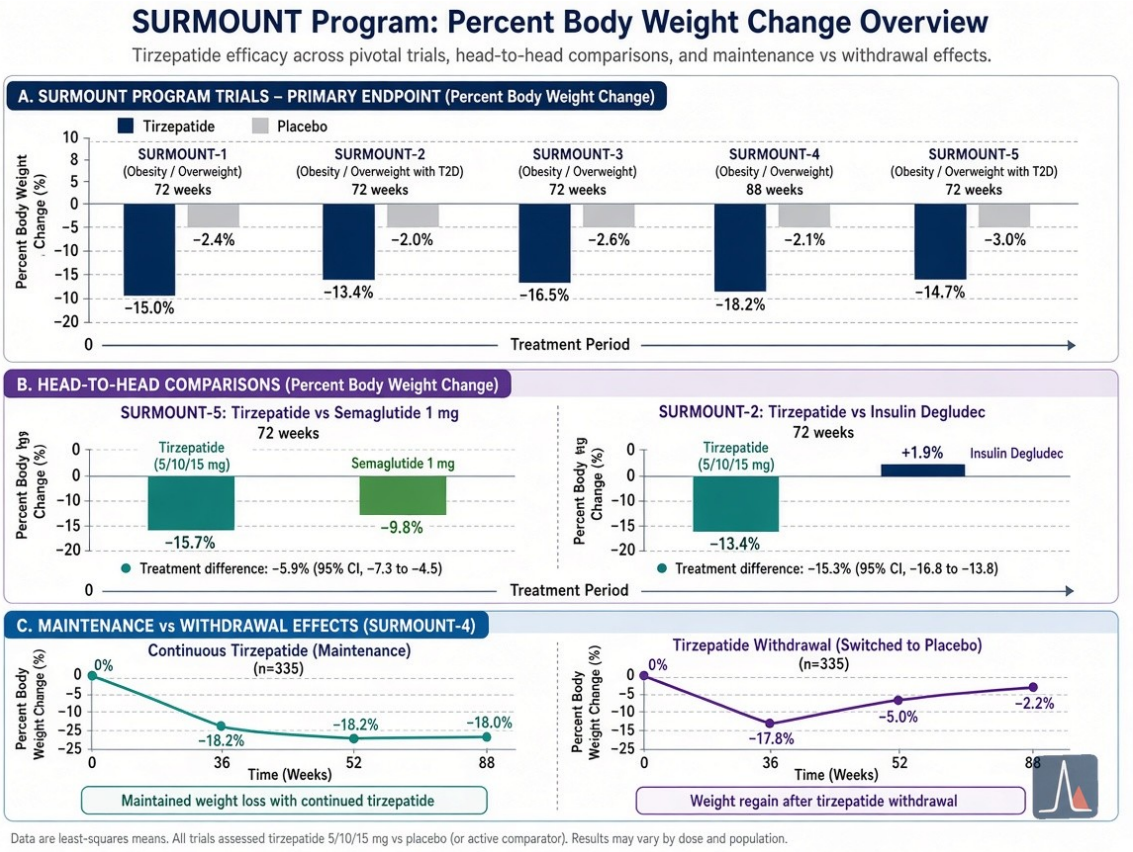
Programa SURMOUNT, comparações diretas e ensaios cardiometabólicos mais amplos (ensaios clínicos e artigos de meta-análise, 2022–2026)

O programa SURMOUNT centrou-se na obesidade com ou sem diabetes tipo 2. O SURMOUNT-1 (Jastreboff et al., NEJM 2022) relatou uma perda média de peso de 15–20,9% às 72 semanas com 5–15 mg, face a 3,1% com placebo, em adultos sem diabetes e com obesidade; mais de 50% dos participantes com 15 mg alcançaram uma perda 20%A extensão de 176 semanas (publicada em 2025) mostrou uma perda duradoura (cerca de 19,7% com 15 mg) e uma redução de cerca de 93% na progressão para diabetes tipo 2 naqueles com pré-diabetes (HR 0,07). O SURMOUNT-2 confirmou eficácia robusta em participantes com obesidade e diabetes tipo 2 (perda de peso de cerca de 14–15%).

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.

O SURMOUNT-3 avaliou a tirzepatida após intervenção intensiva no estilo de vida; o SURMOUNT-4 e ensaios de manutenção relacionados demonstraram que a continuação da terapêutica evita uma recuperação substancial, enquanto a mudança para placebo resultou numa recuperação de peso de cerca de 14% ao longo de um ano. O SURMOUNT-5 (Aronne et al., NEJM 2025), o primeiro ensaio direto de obesidade face à semaglutida (doses máximas toleradas), mostrou uma perda de peso de 20,2% face a 13,7% às 72 semanas. Ensaios adicionais relataram melhorias clinicamente relevantes na apneia obstrutiva do sono (SURMOUNT-OSA: redução substancial do IAH), na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (SUMMIT: menos eventos de IC, melhoria das pontuações KCCQ e perda de peso de cerca de 15%) e na dor da osteoartrite do joelho. Análises agrupadas e meta-análises confirmaram benefícios cardiometabólicos consistentes (lípidos, TA, marcadores de inflamação, substitutos da função renal como a redução da RACU) apenas parcialmente mediados pela perda de peso.

Os resultados desfavoráveis incluíram taxas mais elevadas de acontecimentos adversos gastrointestinais e de descontinuação do tratamento (muitas vezes 6–15% nas doses mais elevadas). A perda de massa magra constituiu 25–40% da perda total de peso em subestudos de composição corporal, o que motivou apelos ao exercício de resistência e à ingestão de proteínas. A recuperação de peso após a descontinuação sublinhou a natureza crónica da terapêutica.



Esquema do programa SURMOUNT e dos resultados de ensaios cardiometabólicos.

Revisões recentes, meta-análises, contexto regulamentar e

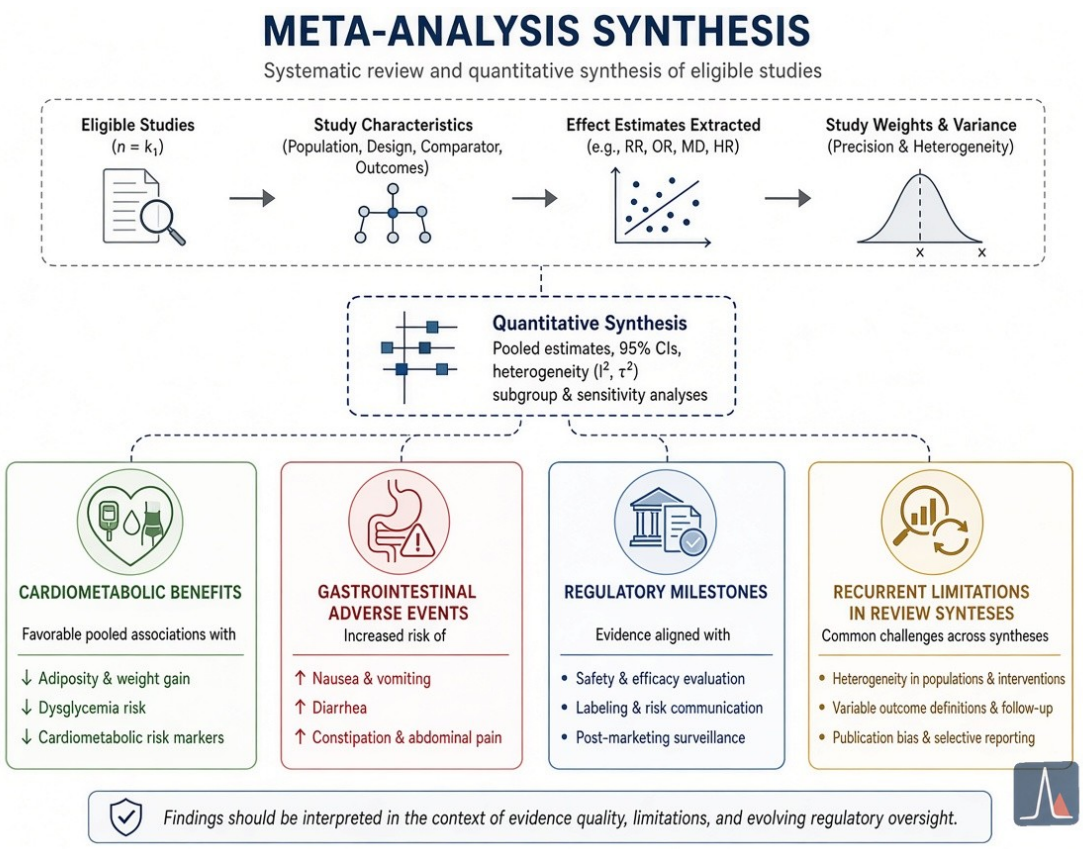
Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

limitações recorrentes (artigos de revisão e de meta-análise, 2022–2026)

Revisões sistemáticas e meta-análises em rede publicadas em 2024–2026 classificam de forma consistente a tirzepatida no lugar mais elevado entre as terapêuticas de incretina disponíveis quanto à perda de peso (cerca de 15–22% subtraída ao placebo com 15 mg) e ao controlo glicémico, com efeitos favoráveis na tensão arterial, nos lípidos, na gordura hepática e nos resultados referidos pelos doentes. Algumas análises relatam tendências para menos MACE, eventos de insuficiência cardíaca e progressão da doença renal, embora a superioridade no CVOT primário nem sempre tenha sido alcançada. Os marcos regulamentares incluem a aprovação pela FDA do Mounjaro para a diabetes tipo 2 (2022), do Zepbound para a gestão crónica do peso (2023), a extensão para a apneia obstrutiva do sono (2024) e a rotulagem de redução do risco cardiovascular (2026). Ocorreram aprovações semelhantes na Europa e noutras jurisdições.

As limitações recorrentes destacadas nas revisões incluem a tolerabilidade gastrointestinal dependente da dose (náuseas cerca de 20–30%, vómitos, diarreia), que conduz a maior descontinuação do que o placebo ou alguns comparadores ativos; aumentos modestos da frequência cardíaca em repouso; eventos relacionados com a vesícula biliar; risco teórico de pancreatite ou de carcinoma medular da tiroide (efeito de classe, observado em roedores); proporção de perda de massa magra; e a necessidade de tratamento prolongado, potencialmente para toda a vida, para sustentar os benefícios. Muitos ensaios centrais foram patrocinados pela indústria, incluíram populações selecionadas com adesão relativamente elevada e tiveram seguimento limitado para além de 1–3 anos para resultados duros em todos os subgrupos. Persistem lacunas de dados quanto à segurança a muito longo prazo (>3–5 anos), à persistência no mundo real, a grupos étnicos e socioeconómicos diversos, a comparações diretas com agonistas triplos emergentes (por exemplo, a retatrutida) e a estratégias de mitigação da sarcopenia. Surgem resultados nulos ou inconclusivos para certos eventos raros devido a falta de poder estatístico.

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.



Esquema que resume revisões recentes, meta-análises e limitações.

Contexto da evidência e limitações recorrentes

A literatura publicada (centenas de artigos até 2026) apoia de forma robusta a eficácia superior a curto e médio prazo da tirzepatida no peso corporal, na HbA1c e em múltiplos substitutos cardiometabólicos, em comparação com agonistas dos recetores GLP-1 de primeira geração e com insulinas. O trabalho mecanístico pré-clínico destaca contribuições complementares do agonismo do GIPR para a sensibilização à insulina, o dispêndio energético e a proteção de órgãos que parecem parcialmente independentes do peso. A transposição clínica demonstra relevância no mundo real para a diabetes tipo 2, a obesidade, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, a apneia obstrutiva do sono e a prevenção da diabetes.

Contudo, os benefícios exigem terapêutica continuada; a descontinuação conduz a uma recuperação substancial de peso e à reversão das melhorias metabólicas. A tolerabilidade (sobretudo gastrointestinal) continua a ser a principal barreira à persistência num subconjunto de doentes. Os dados de resultados duros a longo prazo continuam a amadurecer, com não inferioridade, e não superioridade clara, estabelecida na análise primária do maior CVOT. Persistem questões quanto à preservação ótima da massa magra, a sinais de segurança a muito longo prazo, à relação custo-eficácia e ao posicionamento face a moléculas de geração seguinte. A evidência é mais forte para as indicações aprovadas em programas farmacêuticos regulamentados; os registos não estabelecem o uso em humanos do frasco de investigação. Estudos independentes futuros e um seguimento mais longo irão precisar melhor o perfil risco-benefício.

Fontes

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.

• Willard FS et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. JCI Insight. 2020. doi:10.1172/jci.insight.140532
• Samms RJ et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. J Clin Invest. 2021. doi:10.1172/JCI146353
• Frias JP et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021.
• Jastreboff AM et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022.
• Aronne LJ et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2025.
• Multiple 2024–2026 systematic reviews and meta-analyses (Ann Intern Med, Lancet, JAMA Network Open, and others) synthesizing SURPASS/SURMOUNT programs, SURPASS-CVOT, SUMMIT, and SURMOUNT-OSA.
• Structural and additional preclinical papers (Nat Commun 2022, Diabetes Obes Metab 2024, and related 2025–2026 reports).

Todas as obras citadas são literatura primária de revistas indexadas no PubMed. Incluem-se resultados desfavoráveis, nulos e inconclusivos quando relatados.

Fontes

• Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist, 2020. https://doi.org/10.1172/jci.insight.140532
• GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice, 2021. https://doi.org/10.1172/JCI146353
• Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes, 2021. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519
• Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity, 2022. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038
• Comparative effects of drugs for adults with overweight or obesity: systematic review and network meta-analysis, 2026. https://www.bmj.com/content/394/bmj-2026-372161

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.