Relatórios publicados sobre a tirzepatida

25 de outubro de 2026

Artigos pré-clínicos e clínicos indexados descrevem a tirzepatida como um agonista duplo dos recetores GIP/GLP-1 estudado quanto a indicadores glicémicos e relacionados com o peso, distinto da literatura sobre incretina única, análogos de G

Tirzepatida destina-se apenas a investigação laboratorial. Relatar ensaios humanos publicados não constitui orientação para utilizar o material de investigação de qualquer forma específica.

Identidade química e contexto de catálogo

A tirzepatida (LY3298176) é um péptido linear sintético de 39 aminoácidos, concebido a partir da sequência nativa de GIP. Incorpora substituições por ácido α-aminoisobutírico (Aib) nas posições 2 e 13 para resistência à DPP-4, acilação da Lys20 com uma porção de diácido gordo C20 através de ácido γ-glutâmico e duas unidades de ligação de ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (AEEA), e amidação C-terminal. Estas modificações permitem a ligação à albumina que sustenta uma farmacocinética semanal, conferindo ao mesmo tempo agonismo duplo no recetor do polipéptido insulinotrópico dependente da glucose (GIPR) e no recetor do péptido semelhante ao glucagon-1 (GLP-1R).

No catálogo Rierink, a tirzepatida figura ao lado de outros materiais de investigação relacionados com incretinas, incluindo semaglutida, retatrutida, cagrilintida, mazdutida, survodutida, liraglutida e dulaglutida. É química e mecanisticamente distinta de análogos de GHRH, como a tesamorelina, e de péptidos de origem mitocondrial, como o MOTS-c ou o SS-31.

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

A literatura indexada sobre a tirzepatida começou com Coskun et al. (2018), que descreveram a engenharia da molécula a partir do esqueleto de GIP para obter um agonismo duplo relevante. Em células HEK293 que exprimem recetores humanos, a tirzepatida apresentou potência no GIPR comparável à do GIP nativo, mostrando ao mesmo tempo uma potência aproximadamente 5 a 13 vezes inferior no GLP-1R relativamente ao GLP-1 nativo. Estimulou a acumulação de AMPc em ambos os sistemas recetoriais e aumentou a secreção de insulina em ilhéus humanos. 1 2

Uma caracterização decisiva de 2020 na JCI Insight estabeleceu a tirzepatida como um agonista duplo *desequilibrado e enviesado*. A afinidade de ligação no GIPR igualava a do GIP nativo, mas a afinidade no GLP-1R era mais fraca; no GLP-1R exibia enviesamento para a sinalização Gαs-AMPc em detrimento do recrutamento de β-arrestina e da internalização do recetor, o que poderia contribuir para uma sinalização prolongada. Estruturas de crio-ME (2022) delimitaram ainda como a porção lipídica e as alterações de sequência influenciam o envolvimento recetorial de forma diferente no GIPR e no GLP-1R. Trabalho in vitro subsequente em adipócitos e ilhéus humanos confirmou efeitos mediados pelo GIPR no metabolismo de nutrientes e na secreção de glucagon que o agonismo isolado do GLP-1R não replica por completo. 3

Estes estudos celulares e estruturais forneceram a fundamentação mecanística para prosseguir o agonismo duplo, mas permanecem limitados a sistemas isolados que não captam a farmacocinética do organismo inteiro nem a fisiologia compensatória.

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.

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) e em modelos diabéticos db/db, a tirzepatida produziu reduções dependentes da dose no peso corporal (sobretudo massa gorda), na ingestão alimentar e na glucose plasmática, superiores às dos agonistas seletivos do GLP-1R. Estudos com inativação de recetores demonstraram que tanto o GIPR como o GLP-1R contribuem para a redução aguda da glucose, enquanto o agonismo do GIPR mediou melhorias da sensibilidade à insulina independentes do peso, em parte através de um catabolismo aumentado de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) no tecido adiposo castanho e da modulação do processamento lipídico nos adipócitos. 4

Estudos posteriores (2021–2026) alargaram estes achados à esteatose hepática, à inflamação de macrófagos do tecido adiposo, à preservação de células β e a indicadores neuroprotetores selecionados em modelos transgénicos. A tirzepatida reduziu a gordura hepática, marcadores de fibrose e a incidência de tumores em certos modelos murinos de MASLD/CHC. Efeitos no dispêndio energético, na depuração de triglicéridos das lipoproteínas e na neuroinflamação foram descritos como aditivos ou superiores ao monoagonismo do GLP-1R em alguns contextos. Contudo, a translação do metabolismo do roedor para o humano é imperfeita; os ratinhos exigem doses mais elevadas para um envolvimento comparável do GIPR, e alguns benefícios metabólicos parecem mais pronunciados em roedores do que o observado clinicamente. Efeitos nulos ou modestos em certos parâmetros de preservação da massa magra ou de dispêndio energético a longo prazo também foram registados em coortes DIO selecionadas. 5

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

O programa de fase 3 SURPASS avaliou a tirzepatida (5, 10 ou 15 mg uma vez por semana) em todo o espetro da diabetes tipo 2. No SURPASS-1 (monoterapia), as reduções da HbA1c atingiram –2,07% (15 mg) face a +0,04% com placebo às 40 semanas, com 20–68% dos participantes a alcançar uma perda de peso corporal 10%.Ensaios de comparação direta demonstraram superioridade relativamente à semaglutida 1 mg (SURPASS-2), à insulina basal titulada (SURPASS-3, -4) e à insulina lispro (SURPASS-5), tanto no controlo glicémico como na redução de peso. A normoglicemia (HbA1c <5,7%) foi atingida por até 62% dos participantes na dose mais elevada em estudos selecionados. 6

Os acontecimentos adversos gastrointestinais (náuseas, vómitos, diarreia) foram os mais frequentes, em geral ligeiros a moderados, dependentes da dose e atenuados com a titulação. As taxas de hipoglicemia foram baixas quando não havia associação a insulina ou sulfonilureias. Estes ensaios foram patrocinados pela indústria e incluíram predominantemente adultos de meia-idade com doença estabelecida; a generalização a populações mais amplas ou a uma utilização muito prolongada permanece limitada.

Programa SURMOUNT, comparação direta e ensaios cardiometabólicos mais amplos (ensaios clínicos e artigos de

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.

metanálise, 2022–2026)

Os ensaios SURMOUNT centraram-se em adultos com obesidade ou com excesso de peso e comorbilidades. O SURMOUNT-1 relatou perdas médias de peso de –15,0%, –19,5% e –20,9% com 5, 10 e 15 mg, face a –3,1% com placebo às 72 semanas; mais de 85% dos participantes com 10 ou 15 mg alcançaram uma perda 5%.O SURMOUNT-5 (publicação de 2025/2026) forneceu a primeira comparação direta com semaglutida 2,4 mg, demonstrando uma redução de peso superior (–20,2% vs –13,7%) e uma alteração do perímetro da cintura. Ensaios de manutenção mostraram uma recuperação substancial após a suspensão, sublinhando a necessidade de terapêutica continuada. 7 7

Estudos adicionais relataram benefícios na apneia obstrutiva do sono (SURMOUNT-OSA), na ICFEp relacionada com a obesidade (SUMMIT) e na gordura hepática. O SURPASS-CVOT (publicado em 2025) estabeleceu a não inferioridade da tirzepatida face à dulaglutida para MACE de 3 pontos em participantes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica; análises post hoc sugeriram sinais favoráveis para compostos cardiorrenais alargados e para a hospitalização por insuficiência cardíaca. Metanálises (2023–2026) classificam de forma consistente a tirzepatida entre os agentes mais eficazes para a perda de peso e a melhoria glicémica, com efeitos dependentes da dose, mas com maior probabilidade de acontecimentos gastrointestinais (náuseas OR cerca de 4–7, vómitos mais elevados). Efeitos nulos ou menores em certas subfrações lipídicas ou em critérios de avaliação da pressão arterial foram relatados em análises de subgrupos. 8 9

Revisões recentes, metanálises, contexto regulamentar e limitações recorrentes (artigos de revisão e de metanálise, 2022–2026)

Revisões sistemáticas e metanálises em rede (2023–2026) sintetizam uma perda de peso superior a curto e médio prazo (11–21% com 15 mg) e uma redução da HbA1c relativamente a agonistas seletivos do GLP-1R e à insulina, com tendências favoráveis em marcadores de risco cardiometabólico. Seguiram-se autorizações regulamentares (Mounjaro para a diabetes tipo 2 em 2022; Zepbound para a gestão crónica do peso pouco depois, em jurisdições importantes). Sínteses de segurança destacam efeitos de classe, incluindo intolerância gastrointestinal, acontecimentos relacionados com a vesícula biliar e um aviso em caixa sobre o risco de carcinoma medular da tiroide com base em dados de roedores. Persistem questões quanto à durabilidade a longo prazo, ao impacto na massa muscular esquelética e na saúde óssea, à malabsorção de nutrientes, à relação custo-eficácia e à adesão no mundo real. Muitos ensaios foram financiados pelo fabricante; os dados independentes a longo prazo ainda estão a amadurecer. 10

Contexto da evidência e limitações recorrentes

No conjunto, os registos indexados posicionam a tirzepatida como o agonista duplo dos recetores GIP/GLP-1 mais extensamente estudado, com evidência robusta de resultados glicémicos e de peso superiores aos dos agentes de incretina única em ensaios aleatorizados de comparação direta. O trabalho mecanístico pré-clínico sustenta papéis complementares do agonismo do GIPR na sensibilização à insulina e na função adipocitária que não são plenamente

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.

recapitulados pelo agonismo isolado do GLP-1R. Os benefícios clínicos estendem-se a comorbilidades cardiometabólicas em populações selecionadas.

As limitações recorrentes incluem o patrocínio predominantemente industrial, durações de ensaio relativamente curtas para uma condição crónica, sub-representação de certos grupos demográficos, dependência de critérios de avaliação substitutos em muitos estudos e a natureza transitória da tolerabilidade gastrointestinal durante o escalonamento da dose. A recuperação de peso após a descontinuação está bem documentada. Não existem ensaios confirmatórios independentes de grande escala do material exato de grau de investigação, e a translação do enviesamento recetorial pré-clínico ou dos efeitos específicos dos adipócitos para resultados humanos a longo prazo permanece teórica. Estudos independentes futuros e um seguimento alargado clarificarão melhor o posicionamento relativamente a agonistas triplos emergentes e a modalidades não incretínicas.

Fontes - Coskun T et al. (2018). Mol Metab. PMID: 30473097. - Willard FS et al. (2020). JCI Insight. doi:10.1172/jci.insight.140532, PMID: 32730231. - Rosenstock J et al. (2021). Lancet (SURPASS-1). - Jastreboff AM et al. (2022). NEJM (SURMOUNT-1). - Nauck MA et al. (2022). Cardiovasc Diabetol. doi:10.1186/s12933-022-01604-7. - Multiple 2023–2026 meta-analyses in Int J Obes, Expert Opin Drug Discov, and NEJM family journals. - Structural and mechanistic papers (PNAS 2022, Nat Commun 2022, Cell Metab 2024). (Full reference lists available via PubMed/Europe PMC searches for “tirzepatide SURPASS” or “tirzepatide SURMOUNT”.)

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.