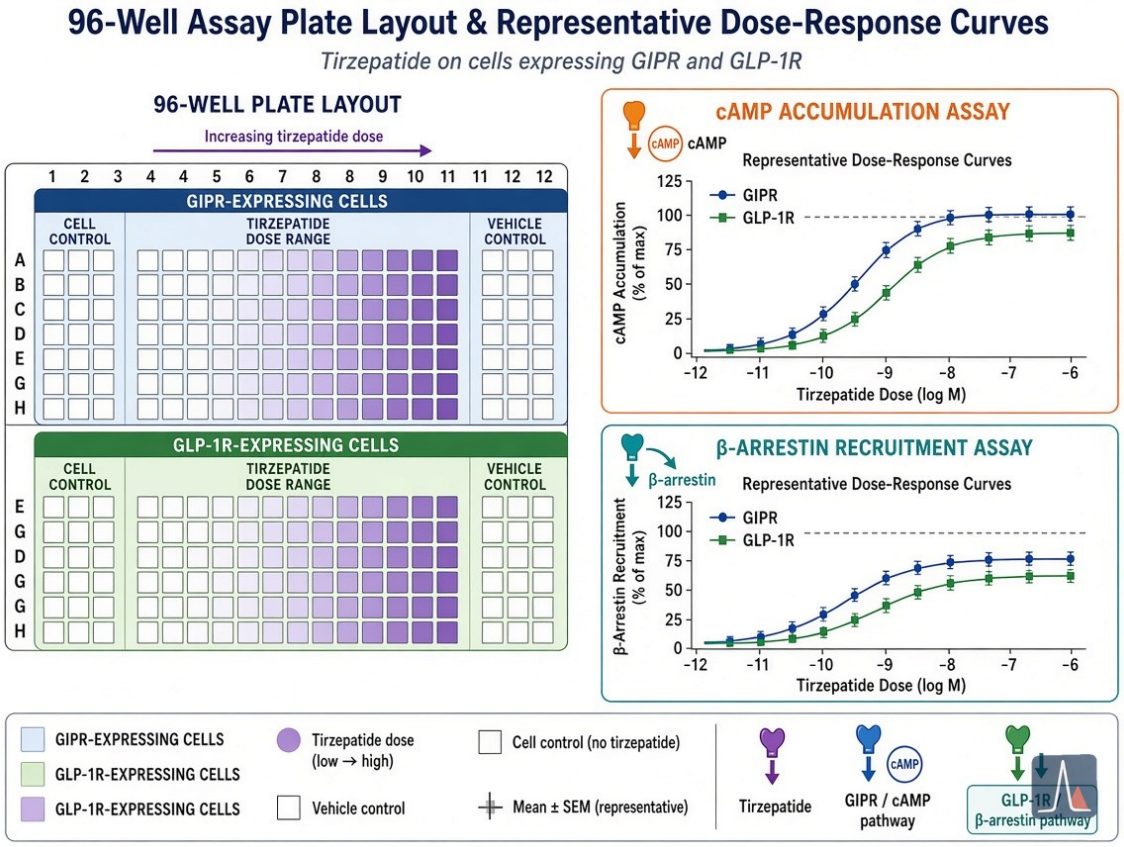
Tirzepatida em estudos indexados

5 de novembro de 2026

Estudos indexados, sobretudo o programa SURPASS na diabetes tipo 2 e o programa SURMOUNT na obesidade ou no excesso de peso, referem que a tirzepatida produz reduções da massa corporal dependentes da dose (15–21% com doses mais elevadas em

Tirzepatida em estudos indexados

A entrada do catálogo aberto relativa à Tirzepatide disponibiliza um péptido linear sintético de 39 aminoácidos ($C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$, CAS 2023788-19-2, massa molecular aproximada de 4813 Da), concebido como agonista duplo dos recetores do polipéptido insulinotrópico dependente da glucose (GIP) e do péptido semelhante ao glucagon-1 (GLP-1). Incorpora substituições por ácido aminoisobutírico (Aib) nas posições 2 e 13 para resistência à dipeptidil peptidase-4, amidação C-terminal e acilação específica no Lys20 com um diácido gordo C20, através de um espaçador de ácido γ-glutâmico e de dois ligantes de ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (AEEA), de modo a favorecer a ligação à albumina e uma farmacocinética prolongada. O material é fornecido como pó liofilizado de elevada pureza para investigação laboratorial em regulação metabólica, farmacologia de recetores e sistemas in vitro ou modelos animais relacionados. Todos os materiais do sítio destinam-se apenas a investigação laboratorial e não são medicamentos.



Esquema de ensaio de cAMP in vitro que ilustra a farmacologia da tirzepatida nos recetores de GIP e de GLP-1 (Willard et al., 2020).

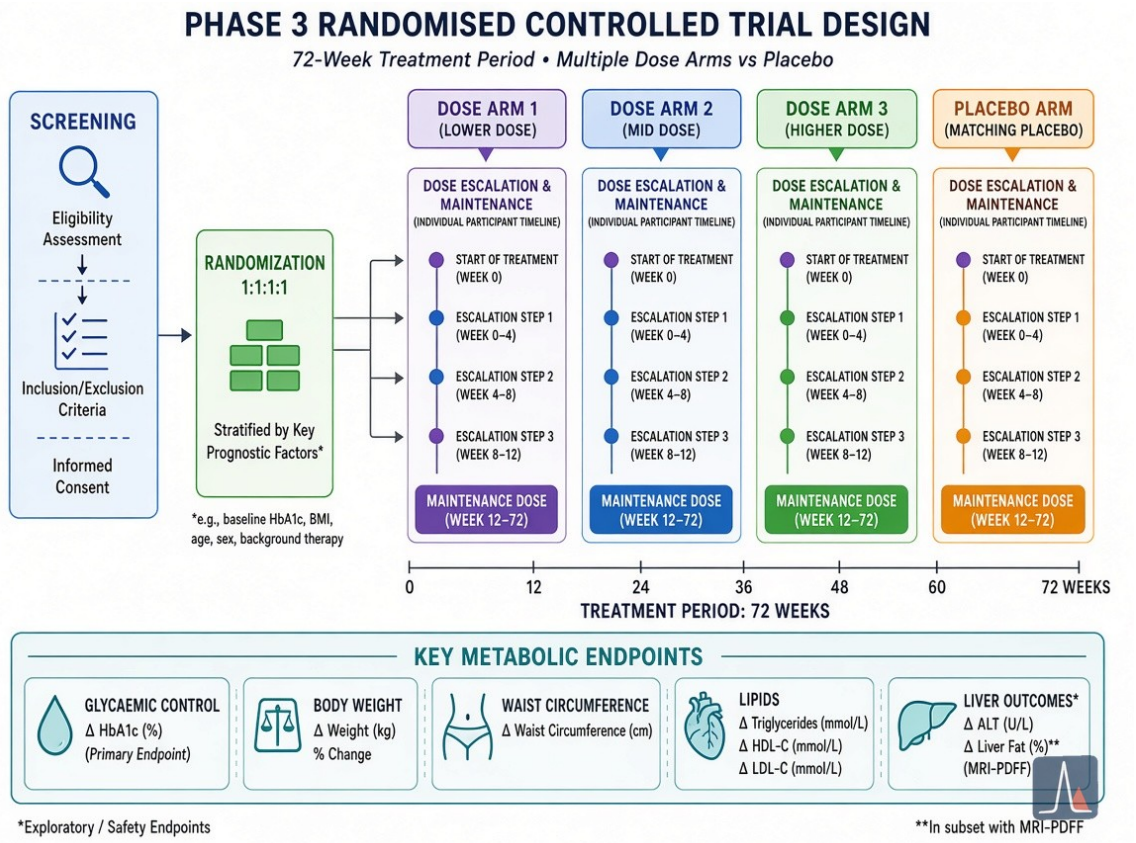
Identidade química e contexto de catálogo

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.

A literatura indexada caracteriza de forma consistente a tirzepatida como um agonista unimolecular duplo dos recetores de incretinas, distinto dos agonistas seletivos do recetor de GLP-1 ou dos péptidos nativos. O acompanhamento em catálogo como uma única entidade molecular definida apoia a sua utilização em investigações laboratoriais controladas das vias de sinalização dupla GIP/GLP-1, do tráfego de recetores, da repartição de nutrientes e do equilíbrio energético, sem a complexidade de extratos tecidulares ou de misturas indefinidas. A literatura primária do PubMed e de índices relacionados (aproximadamente 2018–2026) constitui a base de todas as afirmações desta síntese.

Farmacologia de recetores e estudos mecanísticos in vitro

Estudos in vitro com células HEK293 transfectadas com GIPR ou GLP-1R humanos demonstram que a tirzepatida apresenta agonismo desequilibrado, com potência e eficácia no GIPR comparáveis às do GIP(1-42) nativo, enquanto mostra uma afinidade aproximadamente cinco vezes inferior no GLP-1R relativamente ao GLP-1 nativo. Os ensaios de sinalização revelam um viés no GLP-1R que favorece a acumulação de cAMP em detrimento do recrutamento de β-arrestina, com menor internalização do recetor em comparação com o GLP-1. Propõe-se que estas propriedades contribuam para uma secreção de insulina aumentada em modelos de ilhéus, uma vez que a β-arrestina1 parece limitar as respostas ao GLP-1, mas não as respostas ao GIP ou à tirzepatida. Estruturas de crio-ME ilustram uma conformação em hélice α do péptido que interage com os domínios transmembranares do recetor. Estes dados mecanísticos provêm de sistemas celulares transfectados e podem não refletir plenamente a densidade nativa dos recetores, a heterodimerização ou o contexto tecidular. 1 1

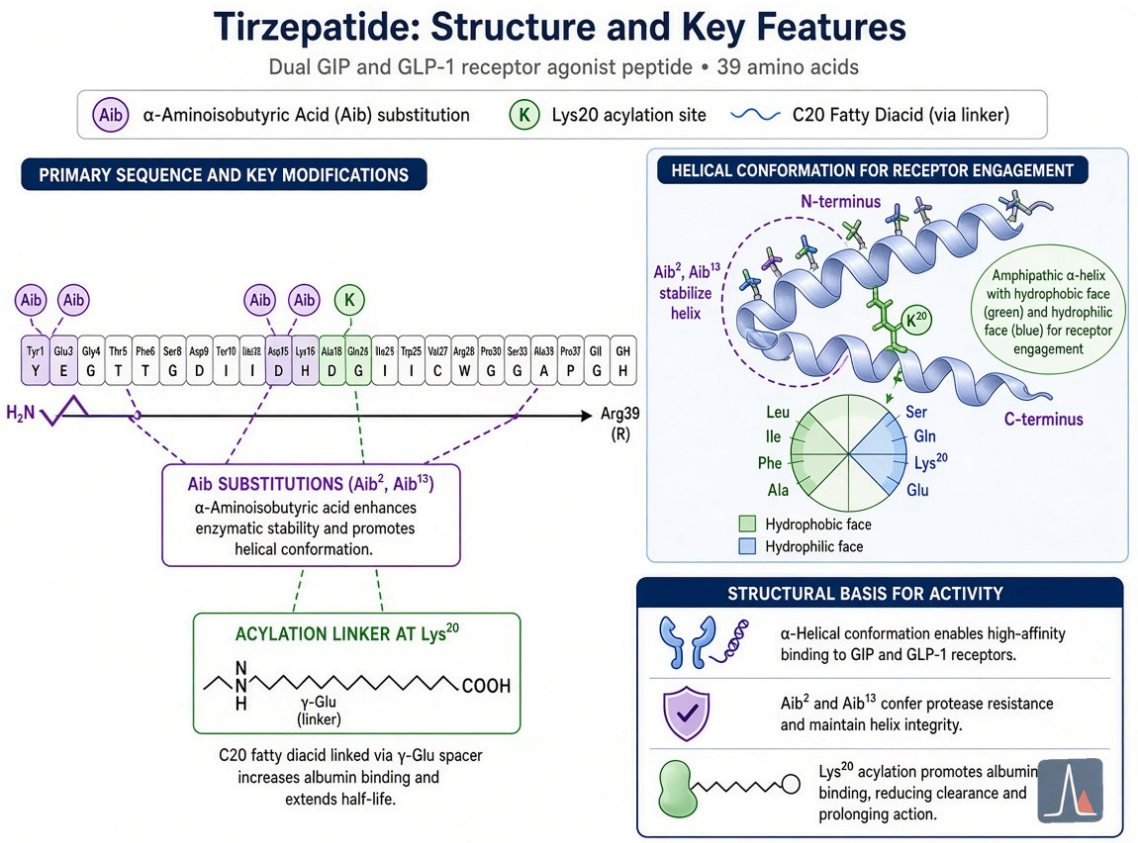


Esquema representativo do desenho de estudo do programa SURMOUNT na obesidade.

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

Estudos em roedores, em modelos murinos de obesidade induzida pela dieta e de diabetes, referem que a administração central ou periférica de tirzepatida reduz a ingestão alimentar e a massa corporal (predominantemente massa gorda) e melhora a sensibilidade à insulina e a tolerância à glucose em maior grau do que os agonistas seletivos do recetor de GLP-1. Experiências com animais alimentados em parelha indicam efeitos sobre o dispêndio energético e a utilização de substratos (aumento da oxidação de gordura, menor quociente respiratório), mediados pela inervação simpática do tecido adiposo e por alterações da atividade neuronal hipotalâmica e do rombencéfalo. Relatos adicionais descrevem uma redução da acumulação hepática de lípidos através da regulação negativa de transportadores de captação de ácidos gordos (Cd36, Fabp2/4), uma função mitocondrial-lisossómica reforçada (regulação positiva de Lamp1/2) e uma alteração do metabolismo do colesterol (Hnf4a, Abcg5/8). Estes achados provêm de modelos animais e não constituem resultados em pessoas. Em teoria, com base em dados pré-clínicos, o agonismo combinado do GIPR e o agonismo enviesado do GLP-1R poderão produzir benefícios metabólicos aditivos ou sinérgicos em seres humanos, mas isto permanece teórico. 2 3



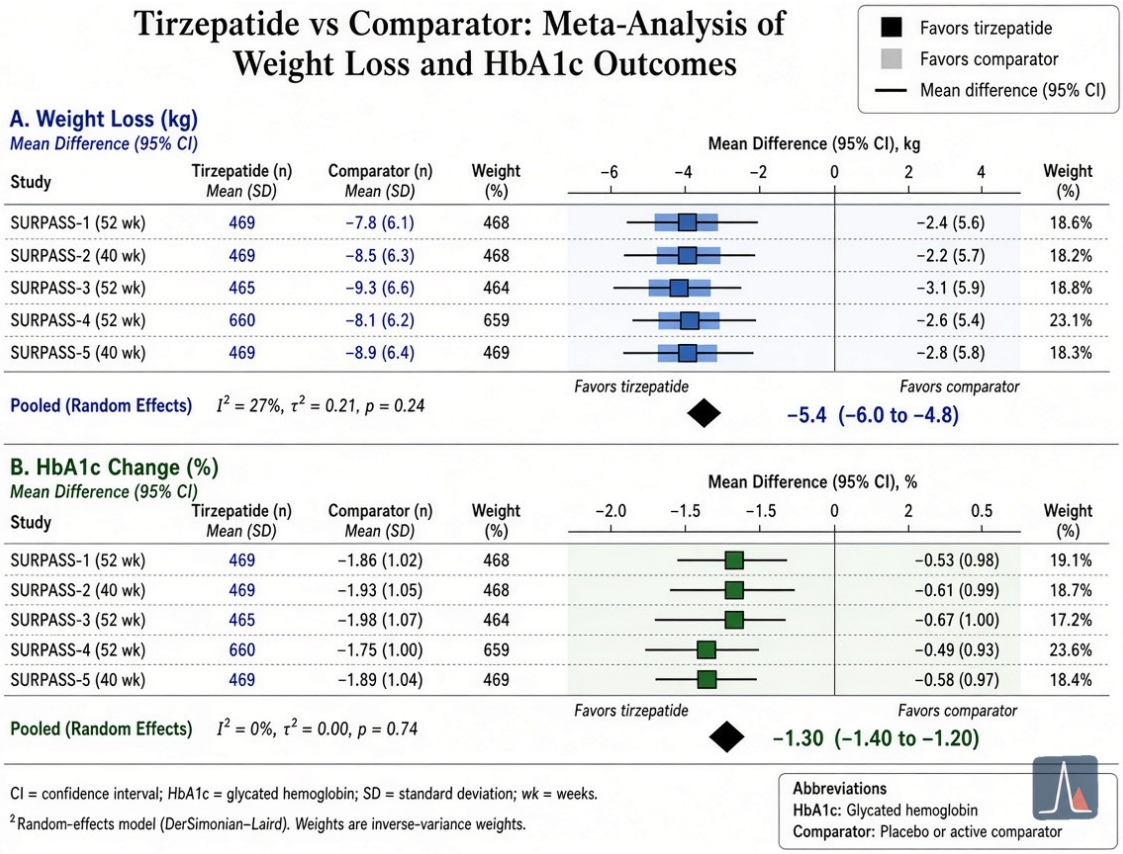
Características estruturais do péptido tirzepatida utilizado em estudos mecanísticos indexados.

Achados favoráveis dos ensaios aleatorizados SURPASS e SURMOUNT e de meta-análises

O programa SURPASS (ensaios aleatorizados de fase 3 na diabetes tipo 2) referiu reduções superiores da HbA1c (alterações médias estimadas de aproximadamente −2,0 a −2,5 pontos

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.

percentuais com doses de 5–15 mg) e da massa corporal (7–13 kg ou 8–15% em muitas coortes) em comparação com placebo, semaglutido 1 mg, insulina basal ou insulina prandial titulada. A superioridade direta face ao semaglutido 1 mg foi demonstrada tanto para o controlo glicémico como para a perda de peso (SURPASS-2). O programa SURMOUNT, em adultos com obesidade ou excesso de peso (com ou sem diabetes tipo 2), demonstrou reduções médias percentuais do peso de 15,0%, 19,5% e 20,9% com doses de 5, 10 e 15 mg, face a 3,1% com placebo às 72 semanas no SURMOUNT-1 (coorte sem diabetes). Proporções elevadas atingiram perdas de peso 15%ou 20%.O SURMOUNT-5 (comparação direta com semaglutido 2,4 mg) confirmou uma maior perda de peso (aproximadamente 20,2% face a 13,7%) e algumas melhorias em domínios da qualidade de vida. Os benefícios estenderam-se ao perímetro da cintura, à pressão arterial, aos lípidos, à apneia obstrutiva do sono (redução do índice de apneia-hipopneia) e aos sintomas de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Meta-análises de ensaios aleatorizados confirmam uma perda de peso dependente da dose (diferenças médias padronizadas ou razões de possibilidades para limiares de 5%, 10‰e 15‰substancialmente favoráveis à tirzepatida face ao placebo ou a comparadores ativos), a redução da HbA1c e melhorias em fatores de risco cardiometabólicos. O SURPASS-CVOT referiu não inferioridade face ao dulaglutido para eventos cardiovasculares adversos major de 3 pontos, com sinais exploratórios de benefício em critérios de avaliação de insuficiência cardíaca e em resultados renais. Meta-análises agrupadas e em rede (2024–2026) classificam a tirzepatida entre as terapias à base de incretinas com maior redução de peso e eficácia glicémica. [4] [5] [6]



Síntese ilustrativa de dados de eficácia dos programas SURPASS e SURMOUNT.

Resultados cardiovasculares, renais e outros resultados clínicos

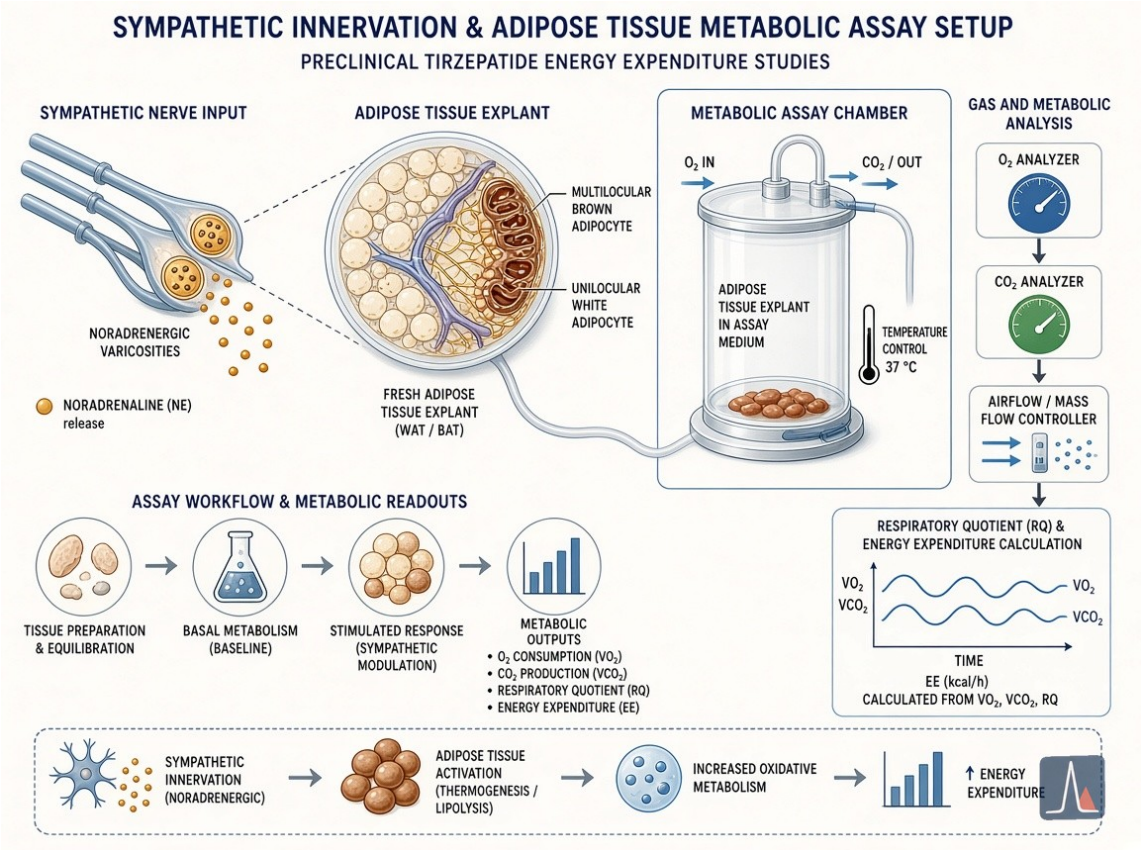
Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

Os dados indexados de resultados cardiovasculares do SURPASS-CVOT e de meta-análises indicam ausência de aumento e, em algumas análises agrupadas, reduções de eventos cardiovasculares adversos major (razões de risco de aproximadamente 0,8–0,9 em contextos exploratórios ou de meta-análise em rede), de hospitalizações por insuficiência cardíaca e de critérios compostos renais. São referidas melhorias em marcadores inflamatórios, em pontuações de função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde (em particular nos domínios físicos, em participantes com maior perda de peso). Benefícios na apneia obstrutiva do sono e em marcadores de doença hepática esteatósica associada a disfunção metabólica surgem em ensaios dedicados ou em subgrupos. Estes resultados derivam de ensaios clínicos aleatorizados e controlados de duração variável (40–176 semanas) e de perfis de risco distintos dos participantes.

Perfil de segurança, tolerabilidade e acontecimentos adversos

Ensaios aleatorizados e meta-análises identificam de forma consistente os acontecimentos adversos gastrointestinais (náuseas, vómitos, diarreia, obstipação) como os mais frequentes, ocorrendo de modo dependente da dose (incidência de aproximadamente 40–60% com doses mais elevadas, face a 20–30% com placebo ou inferior com alguns comparadores). Os acontecimentos são predominantemente ligeiros a moderados, atingem o pico durante o escalonamento da dose e atenuam-se com o tempo. A descontinuação devido a acontecimentos adversos é superior com tirzepatida (tipicamente 5–10%) do que com placebo, mas comparável ou por vezes inferior à do semaglutido em dados de comparação direta. Os acontecimentos adversos graves ocorrem com taxas semelhantes às do placebo ou dos controlos ativos (razões de possibilidades próximas de 1,0 nas meta-análises); a mortalidade por todas as causas e os eventos cardiovasculares major não mostram aumento significativo, embora algumas análises permaneçam com potência insuficiente (certeza muito baixa para a mortalidade). As taxas de perturbações relacionadas com a vesícula biliar e de pancreatite são baixas e não se encontram de forma consistente elevadas face aos controlos em todas as meta-análises, embora a perda rápida de peso seja um fator de risco conhecido da classe. A perda de massa magra constitui aproximadamente 25–30% do peso total perdido em subestudos de DXA (por exemplo, SURMOUNT-1), uma proporção semelhante à do placebo ou da restrição calórica, mas que produz uma redução absoluta maior de massa magra devido à maior alteração total do peso. Não é referido um efeito catabólico direto sobre células musculares esqueléticas humanas em trabalho in vitro de apoio. A farmacovigilância pós-comercialização (FAERS) mostra os sinais gastrointestinais e relacionados esperados, com algumas diferenças comparativas face ao semaglutido (por exemplo, menor notificação de certos acontecimentos de obstrução ou renais numa análise). Sinais de tumor de células C da tiroide observados em roedores motivaram advertências regulamentares, mas a incidência em seres humanos nos ensaios não mostrou um excesso claro. 7 8

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 de modelos pré-clínicos que examinam a utilização de gordura e o equilíbrio energético.

Resultados nulos, mistos, inconsistentes e metodologicamente limitados

Nem todos os critérios de avaliação cardiovasculares ou renais secundários atingiram significância estatística em ensaios individuais, e algumas meta-análises referem baixa certeza para a mortalidade ou para resultados específicos de arritmia devido à escassez de acontecimentos. A recuperação de peso está documentada após a descontinuação do tratamento (SURMOUNT-4), indicando que a administração continuada é necessária para a manutenção. A heterogeneidade nas meta-análises é elevada para alguns resultados antropométricos ou lipídicos (valores de I^2 frequentemente >50–90%). Os ganhos de qualidade de vida, embora estatisticamente significativos nos domínios físicos, nem sempre excedem as diferenças mínimas clinicamente importantes. A adesão no mundo real e os dados de resultados duros a longo prazo (>3 anos) permanecem limitados em coortes independentes. Os achados de composição corporal são mistos quanto às implicações funcionais da perda de massa magra, com alguns relatos a notar força preservada ou melhorada quando combinada com exercício, embora o risco de sarcopenia em populações vulneráveis seja discutido.

Sínteses de evidência, limitações recorrentes e implicações para o catálogo

Revisões sistemáticas, meta-análises e meta-análises em rede (2024–2026) sintetizam os programas SURPASS e SURMOUNT como estabelecendo a tirzepatida entre os agentes mais

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.

eficazes para a redução de peso e a melhoria glicémica na evidência aleatorizada indexada, com cobenefícios cardiometabólicos em grande parte atribuíveis à perda de peso e a efeitos diretos das incretinas. As limitações recorrentes incluem o patrocínio predominantemente industrial dos ensaios principais, taxas de abandono relacionadas com acontecimentos gastrointestinais que podem introduzir viés nas análises por protocolo, duração relativamente curta a intermédia para muitos critérios de avaliação secundários e de segurança, sub-representação de certos perfis demográficos ou de comorbilidade, e a necessidade de seguimento independente mais longo sobre acontecimentos raros, saúde óssea e durabilidade após a cessação. A certeza para a mortalidade ou para acontecimentos adversos graves específicos é frequentemente classificada como baixa ou muito baixa devido à imprecisão. Para investigadores de laboratório, estes estudos indexados fornecem um quadro farmacológico e fisiológico pormenorizado para conceber experiências com o material de investigação catalogado, salientando a importância de condições controladas, de um veículo adequado (por exemplo, água bacteriostática para reconstituição em trabalho in vitro ou animal), de intervalos de dose em sistemas modelo e da medição tanto de marcadores de eficácia como de sinais de tolerabilidade. Os dados sublinham a utilidade da tirzepatida como composto-ferramenta para interrogar a biologia das incretinas duplas, ao mesmo tempo que enfatizam que os relatórios de ensaios clínicos não equivalem a instruções para a aplicação humana ou veterinária do reagente laboratorial.

Fontes

• Willard FS, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020;5(17):e140532. doi:10.1172/jci.insight.140532. PMID: 32730231. (in_vitro)
• Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038. (SURMOUNT-1)
• Frías JP, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519. PMID: 34170647. (SURPASS-2)
• Multiple 2024–2026 meta-analyses of randomised trials on efficacy, safety, cardiovascular outcomes, and body composition (e.g., BMJ Open protocols, BMC Medicine TSA, Cochrane reviews, and journal-specific syntheses indexed in PubMed).
• Additional SURMOUNT and SURPASS primary publications, SUMMIT HFpEF data, and pharmacovigilance analyses (FAERS disproportionality, 2022–2026) available via PubMed and Europe PMC.

Todas as afirmações são extraídas exclusivamente de literatura primária indexada ou de revisões sistemáticas. Não são fornecidas doses, instruções de administração ou recomendações terapêuticas. Os materiais da Rierink Compounds destinam-se apenas a investigação laboratorial.

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.