



Congresso Médico Acadêmico UniFOA 2025

Capacitação de Futuros Médicos para o Cuidado
Crítico em Emergências e Terapia Intensiva



Tratamento com tirzepatida para resistência à insulina em pacientes obesos: uma revisão de literatura

**Natália Rivoli Rossi¹; Aila Cordeiro de Oliveira Thuler¹; Kauan de Matos
Cardoso¹; Davi dos Anjos Sardemberg¹; Maria Eduarda Almeida de
Assis¹; Samara Caram Aniceto¹; Tássio de Faria Huguenin¹; Marcilene
Maria de Almeida Fonseca⁸**

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.

ntlrossi@gmail.com

0000-0003-1707-9651

aila.thuler@gmail.com

0009-0000-3494-6230

kauancmed@gmail.com

0009-0006-5546-1498

davisardemberg@gmail.com

0009-0007-5946-9769

dudalinaassis@gmail.com

0009-0001-1507-047X

samaracaram@hotmail.com

0000-0002-7238-3106

tassio.huguenin@unifoa.edu.br

0000-0001-9778-9842

marcileneafonseca@hotmail.com

0000-0001-8990-3756

Resumo: O Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou acima de 30 Kg/m² classifica o paciente como obeso, uma condição crônica e inflamatória que envolve diferentes fatores, incluindo a resistência à insulina, podendo levar ao desenvolvimento de doenças associadas à obesidade. A tirzepatida é uma incretina que está relacionada a peptídeos que influenciam a regulação do apetite e do peso corporal. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura sobre o tratamento com tirzepatida para resistência à insulina em pacientes obesos, destacando seus benefícios e eficácia. Foram realizadas buscas na base de dados PubMed, selecionando artigos em inglês publicados entre 2020 e 2025. As palavras-chave utilizadas foram "tirzepatide", "insulin resistance" e "obesity". Trinta e um artigos foram encontrados, sendo selecionados seis artigos após a leitura criteriosa de títulos e resumos. A tirzepatida apresentou efeitos positivos em diversos órgãos, como a redução dos riscos cardiovasculares, da resistência à insulina e da esteatose hepática, além de aumentar a secreção de insulina. Assim, o uso da tirzepatida é promissor, considerando os benefícios já relatados na literatura.

Palavras-chave: Tirzepatida. Resistência à insulina. Obesidade.



Congresso Médico Acadêmico UniFOA 2025

Capacitação de Futuros Médicos para o Cuidado
Crítico em Emergências e Terapia Intensiva



INTRODUÇÃO

O Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou acima de 30 Kg/m^2 enquadra o paciente em um quadro de obesidade, que se caracteriza por ser uma doença crônica e inflamatória que envolve diversos fatores. A população em geral teve taxas de sobrepeso (IMC acima de 25 Kg/m^2) e de obesidade continuamente crescentes. O sobrepeso e a obesidade aumentaram de 4% para 18% entre os anos de 1975 e 2016 (CORRAO et al., 2024). Doenças cardiovasculares, além de resistência à insulina, doença hepática gordurosa não alcoólica / doença hepática gordurosa associada ao metabolismo, osteoartrite, doença do refluxo gastroesofágico, problemas de saúde mental e doenças e agravos não transmissíveis (DANTs) como, por exemplo, diabetes mellitus são doenças que estão relacionadas à obesidade (CORRAO et al., 2024; FRÍAS et al., 2021; XIA et al., 2024).

Um estudo afirmou que a obesidade não só eleva o risco de dessas doenças, mas também serve como um impulsionador primário da resistência à insulina e distúrbios metabólicos (XIA et al., 2024). Somado a isso, foi relatado que as adipocinas, produzidas pelo tecido adiposo, são responsáveis pela disfunção endotelial, sendo elas pró-inflamatórias e vasoativas, como por exemplo, o angiotensinogênio, angiotensina II e aldosterona, juntamente com o aumento da resina plasmática e citocinas, que geram uma hipersecreção, elevando a inflamação crônica (CORRAO et al., 2024). Essa inflamação crônica de baixo grau induzida pela obesidade exacerba a resistência à insulina ao ativar macrófagos pró-inflamatórios e liberar mediadores inflamatórios (XIA et al., 2024). Foi relatado ainda que a gordura visceral em paciente obeso, sobrepeso, ou com peso normal, pode levar a uma resistência à insulina (PICHÉ; TCHERNOF; DESPRÉS, 2020). Somado a isso, a obesidade é frequentemente associada à inflamação do tecido adiposo, o que resulta em resistência sistêmica à insulina (XIA et al., 2024). Em 1930, o pesquisador Barre J. L. Campo, evidenciou a função das incretinas, um tipo de peptídeo que é capaz de estimular células β do pâncreas a liberar insulina, se tornando uma alternativa terapêutica.



Congresso Médico Acadêmico UniFOA 2025

Capacitação de Futuros Médicos para o Cuidado
Crítico em Emergências e Terapia Intensiva



As incretinas incluem o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) (CORRAO et al., 2024). Fisiologicamente, as incretinas geram efeitos no esvaziamento gástrico e na motilidade gastrointestinal. São também liberadas pelo intestino logo após a ingestão de alimentos, sendo responsável pela regulação do apetite e do peso corporal, reduzindo a fome e, por consequência, a ingestão de nutrientes. Com o intuito de promover a perda de peso e de tratar o diabetes mellitus, foi descrito que os agonistas do receptor GLP-1 possuem uma finalidade terapêutica, sendo eles a liraglutida e a semaglutida (CORRAO et al., 2024). Porém, o agonista duplo tem conquistado maior espaço visto que age tanto no receptor de GLP-1 quanto no receptor de GIP, sendo que pode reduzir em mais de 20% o peso corporal, sendo denominado tirzepatida. Comparado a liraglutida e a semaglutida, a tirzepatida parece ter maior efeito no metabolismo de lipídios e lipoproteínas em humanos (WILSON et al., 2020). A Food Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos autorizou o uso da tirzepatida no mês de maio de 2022 para o tratamento de diabetes mellitus do tipo 2 e em novembro do ano seguinte para o tratamento da obesidade (CORRAO et al., 2024), porém seu uso no Brasil ainda não é realidade, visto que sua aprovação para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi em 25 de setembro de 2023.

A secreção de insulina pelas células β pancreáticas pode ser potencializada pela administração do agonista duplo pois exerce um efeito positivo no metabolismo de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), o que promove um melhor controle dos níveis de glicose no sangue. Em consequência, o paciente diminui a ingestão de alimentos, gerando uma maior perda de peso em comparação a liraglutida e a semaglutida. Também melhora a sensibilidade à insulina e reduz a secreção de glucagon (CORRAO et al., 2024; XIA et al., 2024). Dessa forma, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre o tratamento com tirzepatida para resistência à insulina em pacientes obesos, destacando seus benefícios e eficácia.



Congresso Médico Acadêmico UniFOA 2025

Capacitação de Futuros Médicos para o Cuidado
Crítico em Emergências e Terapia Intensiva



METODOLOGIA

O trabalho é uma revisão de literatura narrativa descritiva, não envolvendo pesquisa em seres humanos, nem em animais. As buscas foram realizadas na base de dados do Pubmed, sendo selecionados artigos em inglês no período de 2020-2025. As palavras chaves utilizadas em inglês "tirzepatide", "insulin resistance" e "obesity". Para refinar as buscas foram utilizados os filtros "and", "or", "not". Os critérios de inclusão foram: revisão sistemática com meta análise e ensaios clínicos randomizados. Os artigos avaliaram os benefícios e a eficácia da tirzepatida no tratamento de resistência à insulina em pacientes obesos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

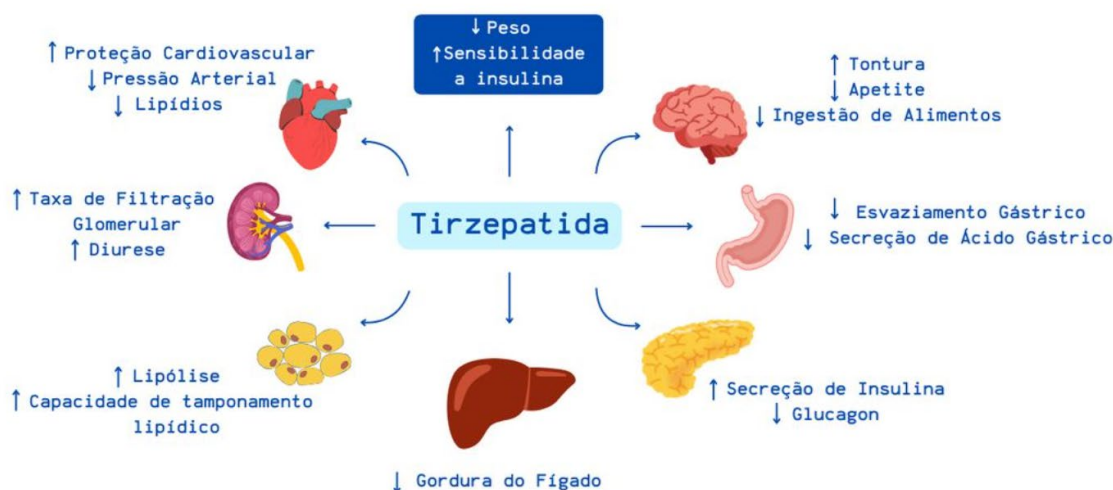
Após a aplicação dos critérios de busca, 31 artigos foram encontrados, sendo selecionados seis artigos após a leitura criteriosa de títulos e resumos.

O mecanismo de ação da tirzepatida, a droga se liga ao seu receptor levando à ativação da via de adenilil ciclase – AMPc – proteína quinase A (PKA), estimulando a glicólise e o ciclo de Krebs. Isso gera um aumento de adenosina trifosfato (ATP) intracelular, levando a um fechamento dos canais de potássio da membrana plasmática, despolarizando as células β pancreáticas. Com isso, os canais de cálcio dependentes de voltagem se abrem, havendo entrada desses íons na célula, estimulando sua liberação no retículo endoplasmático, sendo por fim, liberada a insulina na corrente sanguínea. A PKA ainda estimula a transcrição do gene que estimula a produção de insulina (CORRAO et al., 2024; WILLARD et al., 2020). Esse mecanismo foi esquematizado por Corrao et al (2024) na Figura 1.

Os efeitos da tirzepatida nos diversos órgãos do corpo foram descritos em alguns estudos (CORRAO et al., 2024; WILLARD et al., 2020). Esses efeitos se estendem na redução de estresse oxidativo, tendo implicações nas vias inflamatórias, reduzindo, então, riscos cardiovasculares, a resistência à insulina, a esteatose hepática e tendo repercussões renais na diurese, além de um aumento na secreção de insulina. Na figura 2 é possível observar um esquema didático com os efeitos (CORRAO et al., 2024).



Figura 2 – Efeitos da tirzepatida em vários órgãos.



Fonte: (CORRAO et al., 2024) adaptado.

Foi descrito que, quando administrada a tirzepatida, os níveis de triglicerídeos e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) no soro foram menores, e os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) foram maiores nos pacientes, quando comparados aos que utilizaram semaglutida. Em contrapartida, os níveis de colesterol total e de colesterol de lipoproteína de baixa densidade não diferiram significativamente entre os grupos de tratamento (FRÍAS et al., 2021). Esses achados justificam o uso e os benefícios tanto da tirzepatida, quanto da semaglutida, sendo a tirzepatida ainda superior.

Como os agonistas duplos aumentam respostas de seus alvos, já que envolve mecanismos complementares, quando comparado aos de ação única, torna-se o fármaco de escolha para tratar hipertensão, obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (WILLARD et al., 2020). Assim, por ser um fármaco de ação dupla, a tirzepatida torna-se uma opção segura para reduzir o regime polifarmacológico, onde muitos fármacos são administrados concomitantemente para auxiliar no controle da insulina, no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e no tratamento da obesidade.

Os benefícios da tirzepatida incluem redução da glicose, perda de peso, na



Congresso Médico Acadêmico UniFOA 2025

Capacitação de Futuros Médicos para o Cuidado
Crítico em Emergências e Terapia Intensiva



redução das concentrações de triglicerídeos circulantes em jejum e melhoria na sensibilidade à insulina, reduzindo a resistência à insulina (WILLARD et al., 2020). A hipótese dessa melhoria metabólica é pautada nas ações duplas, tanto nos receptores de GLP-1 quanto nos receptores da GIP, nas células β pancreáticas, o que geraria um aumento na secreção de insulina, incluindo melhorias na função do tecido adiposo branco, estimulando o efeito da perda de peso (WILLARD et al., 2020).

Além disso, a influência da albumina humana na diferença de potência da tirzepatida para ativar tanto o GIP quanto o GLP-1 é utilizada para determinar as concentrações da droga livre, permitindo estimativas da ocupação dos receptores pela tirzepatida em níveis clinicamente eficazes do fármaco, o que indica um perfil farmacológico único que sustenta as ações potentes (WILLARD et al., 2020). Somado a isso, o tratamento com agonismo duplo pode reduzir ou reverter danos ao fígado (inflamação lobular, esteatose hepática, danos às células hepáticas e fibrose) e disfunção metabólica, isso porque melhora a função mitocondrial dos hepatócitos, das enzimas hepáticas e no acúmulo de gordura hepática (CORRAO et al., 2024). Foi descrito ainda que a redução do percentual de gordura corporal melhora o controle glicêmico, reduzindo riscos de esteatose e fibrose hepática e melhorando a necroinflamação hepática (CORRAO et al., 2024).

Somado a esses efeitos, a eficácia desse fármaco é comprovada por suprimir a infiltração de macrófagos inflamatórios, essenciais para instigar a resistência à insulina e as subsequentes alterações metabólicas na obesidade (XIA et al., 2024). Ainda, o papel da tirzepatida no controle glicêmico pode envolver mecanismos dependentes e independentes do peso sugerido pelos efeitos inibitórios observado da tirzepatida em macrófagos inflamatórios dentro da gordura visceral (XIA et al., 2024).

Quanto aos efeitos adversos da tirzepatida, foi relatado eventos gastrointestinais como náuseas e vômitos. Náusea foi relatada em até 22% dos pacientes que receberam tirzepatida e em 18% que receberam semaglutida, diarreia foi



Congresso Médico Acadêmico UniFOA 2025

Capacitação de Futuros Médicos para o Cuidado
Crítico em Emergências e Terapia Intensiva



relatada em até 16% para tirzepatida e 12% para semaglutida, vômitos em até 10% e 8% para semaglutida, e diminuição do apetite em até 9% para o primeiro fármaco e 5% para o segundo fármaco. A maioria dos casos de náusea, vômitos e diarreia foram leves a moderados em gravidade e transitórios e ocorreram durante o período de escalonamento de dose em todos os grupos (FRÍAS et al., 2021).

Um estudo relatou que a tirzepatida na dose de 5 mg, 10 mg ou 15 mg foi igualmente eficaz à semaglutida na dose de 1 mg, com relação a uma redução no nível de hemoglobina glicada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que estavam recebendo metformina (FRÍAS et al., 2021). Com relação a redução de peso corporal, o agonista duplo foi superior à semaglutida em mais de 7% em pacientes que atingiram a meta de hemoglobina glicada menor que 7%. Já a meta de uma hemoglobina glicada menor que 5,7% (normoglicemia) foi 27% maior em pacientes que receberam tirzepatida comparada a semaglutida (FRÍAS et al., 2021). Quando comparada a tirzepatida na dose de 15 mg e a semaglutida na dose de 1 mg, os pacientes que receberam o agonista duplo tiveram quase o dobro de perda de peso. Em ambos os tratamentos não foi encontrado um platô, condição de manutenção de peso, em nenhum dos grupos experimentais avaliados em um período de 40 semanas (FRÍAS et al., 2021). Contudo, os efeitos adversos foram descritos sendo o maior motivo para abandono do tratamento em ambas as drogas, efeitos esses mais comuns na tirzepatida do que na semaglutida (FRÍAS et al., 2021).

Em pesquisas experimentais com animais, o tratamento de camundongos obesos demonstrou a eficácia da tirzepatida em diminuir o acúmulo de gordura e melhorar a disfunção metabólica induzidos por dieta (XIA et al., 2024), o que confirmou o potencial terapêutico da droga frente as demais apresentações disponíveis de agonismo único. Assim, a tirzepatida se torna uma opção interessante de tratamento contra a resistência em insulina, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade, trazendo benefícios em relação a administração de liraglutida e semaglutida.



Congresso Médico **Acadêmico UniFOA 2025**

Capacitação de Futuros Médicos para o Cuidado
Crítico em Emergências e Terapia Intensiva





Congresso Médico Acadêmico UniFOA 2025

Capacitação de Futuros Médicos para o Cuidado
Crítico em Emergências e Terapia Intensiva



CONCLUSÕES

O uso da tirzepatida é promissor, em vista dos benefícios já relatados na literatura, com a redução da inflamação crônica gerada pela obesidade, a redução da resistência à insulina, e a elevação na secreção de insulina, bem como redução do risco de doenças cardiovasculares e de diabetes. Esses benefícios podem trazer uma melhora significativa na saúde do paciente, contribuindo para perda de peso, apesar dos estudos apontarem alguns efeitos adversos no seu uso quando comparado a semaglutida. Apesar disso, seu uso no Brasil ainda é restrito a importações, e sua comercialização será realizada a partir de junho de 2025.

REFERÊNCIAS

CORRAO, S. et al. Tirzepatide against obesity and insulin-resistance: pathophysiological aspects and clinical evidence. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1402583, 2024.

FRÍAS, J. P. et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 6, p. 503–515, 5 ago. 2021.

PICHÉ, M.-E.; TCHERNOF, A.; DESPRÉS, J.-P. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. **Circulation Research**, v. 126, n. 11, p. 1477–1500, 22 maio 2020.

WILLARD, F. S. et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. **JCI insight**, v. 5, n. 17, p. e140532, 140532, 3 set. 2020.

WILSON, J. M. et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 22, n. 12, p. 2451–2459, dez. 2020.

XIA, Y. et al. Tirzepatide's role in targeting adipose tissue macrophages to reduce



Congresso Médico Acadêmico UniFOA 2025

Capacitação de Futuros Médicos para o Cuidado
Crítico em Emergências e Terapia Intensiva



obesity-related inflammation and improve insulin resistance. **International Immunopharmacology**, v. 143, n. Pt 2, p. 113499, 25 dez. 2024.