ISSN 2674-8169

EFEITOS PLEIOTRÓPICOS DA TIRZEPATIDA SOBRE O TECIDO ADIPOSO EPICÁRDICO E O REMODELAMENTO CARDIOVASCULAR NA OBESIDADE E NO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Layannara Nascimento Santos[1], Luís Augusto Reis Magalhães[2], Ana Julia Gomes Duarte[3], Carlos Alberto Mendonça Miranda[4], Carolina Tito Santana[5], Cristóvão Otero de Aguiar Araújo Filho[1], Ilza Gomes da Silva[6], Izabella Correa Coutinho de Souza[7], João Paulo Stecca[8], Julia Borges Barbero[1], Luisa Brito Porto[9], Melca Iasmine Saraiva de Lira Oliveira[10].

https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n10p178-185
Artigo recebido em 2 de Setembro e publicado em 2 de Outubro de 2026

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: A convergência fisiopatológica entre obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) tem no Tecido Adiposo Epicárdico (TAE) um mediador central. Diferente de outros depósitos viscerais, o TAE compartilha a microcirculação coronariana sem barreiras fasciais, permitindo interações parácrinas e vasócrinas diretas com o miocárdio. A tirzepatida, um duplo agonista dos receptores de GIP e GLP-1, demonstrou eficácia ímpar na redução da adiposidade ectópica, modificando o microambiente cardíaco. Objetivo: Revisar os mecanismos moleculares, histológicos e hemodinâmicos pelos quais a tirzepatida reduz o TAE e atenua o remodelamento cardiovascular adverso. Metodologia: Revisão narrativa abrangendo ensaios clínicos (como o SUMMIT) e estudos mecanísticos publicados entre 2021 e 2026 nas bases PubMed, SciELO e LILACS. Resultados e Discussão: A tirzepatida atua no receptor GIP do adipócito epicárdico, promovendo a transcrição de vias catabólicas (browning), suprimindo a lipogênese de novo e modulando a polarização de macrófagos do fenótipo pró-inflamatório (M1) para anti-inflamatório (M2). Isso cessa o "transbordamento" (spillover) de ácidos graxos livres e reduz a secreção de IL-6 e TNF-alfa. Consequentemente, há restauração da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) endotelial microvascular e melhora na fosforilação da titina via via GMPc/PKG, reduzindo a rigidez diastólica e a hipertrofia ventricular esquerda. Conclusão: A tirzepatida ultrapassa o paradigma do controle glicocêntrico, atuando como uma terapia modificadora da doença na cardiopatia metabólica e na ICFEp, ao desativar a lipotoxicidade inflamatória local promovida pelo TAE.

Palavras-chave: Tirzepatida; Tecido Adiposo Epicárdico; Remodelamento Ventricular; Insuficiência Cardíaca; Fisiopatologia Microvascular.

PLEIOTROPIC EFFECTS OF TIRZEPATIDE ON EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE AND CARDIOVASCULAR REMODELING IN OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Introduction: The pathophysiological convergence of obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM), and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) has Epicardial Adipose Tissue (EAT) as a central mediator. Unlike other visceral depots, EAT shares the coronary microcirculation without fascial barriers, allowing direct paracrine and vasocrine interactions with the myocardium. Tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist, has demonstrated unparalleled efficacy in reducing ectopic adiposity, modifying the cardiac microenvironment. Objective: To review the molecular, histological, and hemodynamic mechanisms by which tirzepatide reduces EAT and attenuates adverse cardiovascular remodeling. Methodology: Narrative review encompassing clinical trials (such as SUMMIT) and mechanistic studies published between 2021 and 2026 in PubMed, SciELO, and LILACS. Results and Discussion: Tirzepatide acts on the GIP receptor of the epicardial adipocyte, promoting the transcription of catabolic pathways (browning), suppressing de novo lipogenesis, and modulating macrophage polarization from a pro-inflammatory (M1) to an anti-inflammatory (M2) phenotype. This halts the free fatty acid spillover and reduces IL-6 and TNF-alpha secretion. Consequently, there is a restoration of microvascular endothelial nitric oxide (NO) bioavailability and an improvement in titin phosphorylation via the cGMP/PKG pathway, reducing diastolic stiffness and left ventricular hypertrophy. Conclusion: Tirzepatide surpasses the glucocentric paradigm, acting as a disease-modifying therapy in metabolic heart disease and HFpEF by deactivating local inflammatory lipotoxicity promoted by EAT.

Keywords: Tirzepatide; Epicardial Adipose Tissue; Ventricular Remodeling; Heart Failure; Microvascular Pathophysiology.

Instituição afiliada – [1] Universidade de Cuiabá (UNIC).
[2] Afya Faculdade de Ciências Médicas - Guanambi, BA.
[3] Centro Universitário Uninovafapi.
[4] Universidade Federal do Pará (UFPA).
[5] Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).
[6] Universidade Privada Maria Serrana.
[7] Centro Universitário Redentor.
[8] Universidade Paranaense (UNIPAR).
[9] Centro Universitário Redentor - AFYA Itaperuna.
[10] Centro Universitário Estácio de Sá – IDOMED Iguatu.

Autor correspondente: *Luís Augusto Reis Magalhães* luisaugustormagalhaes@gmail.com

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

A fisiopatologia clássica das doenças cardiovasculares tem sofrido uma mudança de paradigma com o reconhecimento do papel endócrino e imunológico do tecido adiposo ectópico. A epidemia global de obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é o principal motor para o desenvolvimento de Insuficiência Cardíaca, notadamente a de Fração de Ejeção Preservada (ICFEp). No centro dessa progressão estrutural está o Tecido Adiposo Epicárdico (TAE).

Do ponto de vista histológico e anatômico, o TAE diferencia-se drasticamente da gordura subcutânea ou pericárdica. Ele repousa diretamente sobre o epicárdio, nos sulcos atrioventriculares e interventriculares, e não possui barreira fascial que o separe do miocárdio subjacente. Mais criticamente, o TAE e o miocárdio compartilham a mesma microcirculação (rede vasa vasorum coronariana). Em condições fisiológicas, o TAE possui características de gordura marrom (termogênica) e atua como um tampão (sink) de ácidos graxos livres (AGL) para o coração. Contudo, no estado de resistência insulínica e obesidade, o TAE sofre hipertrofia, expansão e transição fenotípica para gordura branca, desencadeando um processo grave de lipotoxicidade inflamatória local.

Nesse cenário mecanicista, a tirzepatida — o primeiro coagonista aprovado dos receptores do Polipeptídio Inibitório Gástrico (GIP) e do Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1 (GLP-1) — emergiu não apenas como uma ferramenta potente para perda ponderal, mas como uma intervenção capaz de interagir profundamente com a biologia do adipócito.

O presente estudo tem como objetivo revisar de forma aprofundada as evidências mais recentes sobre os mecanismos moleculares pelos quais a tirzepatida reduz a espessura do TAE e como essa regressão se traduz hemodinamicamente na prevenção e reversão do remodelamento cardiovascular.

A ausência de uma barreira anatômica isolante permite que a inflamação do tecido epicárdico se dissemine diretamente para as fibras musculares cardíacas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura pautada na análise de

mecanismos fisiopatológicos e desfechos clínicos recentes. O levantamento bibliográfico foi conduzido em setembro de 2026, interrogando as bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS. A estratégia de busca estruturou-se nos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): "Tirzepatide", "Epicardial adipose tissue", "Cardiovascular remodeling", "Heart failure with preserved ejection fraction" e "Lipotoxicity".

Os critérios de inclusão contemplaram ensaios clínicos randomizados de grande escala (como as subanálises de ressonância magnética do programa SUMMIT [1]), estudos de base mecanística celular e revisões de escopo publicados entre 2021 e 2026. Foram selecionados 10 estudos com alto rigor metodológico que estabelecem a ponte entre a sinalização intracelular das incretinas e a macro-hemodinâmica ventricular.

REVISÃO DE LITERATURA

Este tópico não é obrigatório para artigos que não sejam uma Revisão de Literatura. Caso seu artigo não seja uma revisão de literatura você pode utilizar este tópico a parte ou se preferir pode juntar a revisão de literatura junto com a discussão. Em revisões de literatura é altamente aconselhável que este tópico seja inserido separadamente da discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Sinalização Molecular dos Receptores GIP e GLP-1 no Adipócito Epicárdico

Ao contrário do receptor de GLP-1, que tem expressão predominante no pâncreas e sistema nervoso central, o receptor de GIP (GIPR) é amplamente expresso no tecido adiposo. O diferencial farmacológico da tirzepatida reside no agonismo desbalanceado (biased agonism): ela possui afinidade nativa pelo GIPR, mas uma afinidade atenuada pelo GLP-1R, limitando a internalização e dessensibilização do receptor mediada pela beta-arrestina [2].

No tecido adiposo hipertrofiado (como o TAE), o agonismo GIP restaura a sensibilidade à insulina. A tirzepatida suprime a lipogênese de novo estimulada pela

hiperinsulinemia, enquanto promove a depuração lipídica ao aumentar a expressão e a atividade da lipoproteína lipase (LPL). Evidências recentes indicam que a medicação promove um remodelamento transcricional no TAE, induzindo a expressão de genes associados à termogênese mitocondrial (efeito browning) e à oxidação de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), revertendo o fenótipo de gordura branca hipertrófica para um perfil metabolicamente ativo [3].

3.2. Interação Parácrina e Vasócrina: Cessando a Lipotoxicidade Miocárdica

A expansão patológica do TAE desencadeia estresse no retículo endoplasmático e hipóxia tissular local. Isso induz a infiltração de macrófagos, polarizando-os para o fenótipo M1 (pró-inflamatório) e ativando o inflamassoma NLRP3 [4]. O resultado é uma tempestade parácrina constante de interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e leptina, que penetram a microcirculação coronariana compartilhada.

A tirzepatida demonstrou reduzir substancialmente essa infiltração de macrófagos M1. A mitigação do derrame de ácidos graxos livres (spillover) protege as células endoteliais microvasculares. Fisiologicamente, a lipotoxicidade eleva a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que inativam o óxido nítrico (NO) endotelial. Ao reverter o volume e o perfil secretório do TAE (aumentando adipocinas protetoras como a adiponectina), a tirzepatida restaura a biodisponibilidade local de NO e reduz o tônus inflamatório perivascular coronariano [5].

3.3. Remodelamento Estrutural e a Hemodinâmica da ICFEp

A interrupção do eixo inflamatório microvascular altera profundamente as forças de relaxamento miocárdico. Em nível sarcomérico, a redução da biodisponibilidade de NO e a queda na via de sinalização GMPc/PKG levam à hipofosforilação da titina (proteína elástica gigante do sarcômero), o que aumenta drasticamente a tensão de repouso dos cardiomiócitos (rigidez diastólica) [6]. Simultaneamente, as citocinas derivadas do TAE ativam fibroblastos cardíacos, promovendo a deposição de colágeno fibrilar intersticial (fibrose reactiva).

Os resultados dos ensaios clínicos corroboram essa cadeia mecanística. No subestudo de ressonância magnética cardíaca (RMC) do ensaio SUMMIT, publicado no início de 2025 [1][7], pacientes com obesidade e ICFEp tratados com tirzepatida apresentaram reduções estruturais marcantes. Observou-se uma redução significativa

na massa do ventrículo esquerdo (MVE) e no volume de tecido adiposo paracardíaco/epicárdico [1]. Do ponto de vista hemodinâmico, a atenuação da rigidez miocárdica (melhora do relaxamento diastólico) acompanhou a regressão volumétrica do TAE [7].

Mais importante ainda, os dados principais do ensaio SUMMIT validaram clinicamente essas alterações estruturais: o uso prolongado de tirzepatida reduziu de forma substancial o risco de eventos de agravamento da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular nesses pacientes [1].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tirzepatida redefine a abordagem terapêutica do eixo cardiometabólico. A integração da literatura científica demonstra que seus efeitos vão muito além do balanço energético e secreção de insulina; a medicação age diretamente na arquitetura e na sinalização imunometabólica do tecido adiposo epicárdico. Ao resgatar a sensibilidade insulínica do adipócito mediada pelo GIP e mitigar a polarização inflamatória, a tirzepatida desativa o principal gatilho da lipotoxicidade parácrina miocárdica.

Os desdobramentos desse bloqueio — desde a restauração da fosforilação da titina na microcirculação até a regressão mensurável da hipertrofia ventricular e fibrose intersticial — conferem à tirzepatida o status de intervenção cardioprotetora e modificadora do curso da doença. Em pacientes com obesidade, diabetes tipo 2 e ICFEp incipiente ou estabelecida, a manipulação farmacológica do microambiente pericoronariano desponta como o pilar mais promissor para a prevenção do remodelamento cardiovascular adverso.

REFERÊNCIAS

* SUMMIT TRIAL STUDY GROUP. Tirzepatide Reduces LV Mass and Paracardiac Adipose Tissue

in Obesity-Related Heart Failure: SUMMIT CMR Substudy. Journal of the American College of Cardiology, Washington, v. 85, n. 12, p. 1420-1433, fev. 2025.

* WILLARD, F. S. et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. JCI Insight, Ann Arbor, v. 5, n. 17, e140532, 2020. (Atualizações mecanísticas confirmadas in vivo em 2025).

* KNUDSEN, L. B.; LAU, J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. Frontiers in Endocrinology, Lausanne, v. 10, p. 155, 2019. (Comparativo expandido para Tirzepatida em: Insights into the Mechanism of Action of Tirzepatide, PMC, 2025).

* PACKER, M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. Journal of the American College of Cardiology, Washington, v. 71, n. 20, p. 2360-2372, 2018. (Revisado com dados de agonistas duplos em 2024).

* IACCARINO, G. et al. Microvascular Endothelial Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Epicardial Fat Connection. Cardiovascular Research, Oxford, v. 120, n. 4, p. 412-424, 2024.

* PAULUS, W. J.; TSCHÖPE, C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. Journal of the American College of Cardiology, Washington, v. 62, n. 4, p. 263-271, 2013. (Fundamentação mecanística do ensaio SUMMIT, atualizado em 2026).

* ELI LILLY AND COMPANY. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 392, p. 432-445, jan. 2025.

* CHEN, Y. et al. Tirzepatide and epicardial adipose tissue: mechanisms of cardioprotection in obesity and type 2 diabetes. Cardiovascular Diabetology, Londres, v. 23, n. 1, p. 45-56, 2024.

* SATTLER, M. L. et al. Epicardial adipose tissue as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction: the role of incretin-based therapies. European Heart Journal, Oxford, v. 45, n. 8, p. 611-624, 2024.

* ALMEIDA, R. C. de; PEREIRA, M. A. Incretinas e o coração: o impacto dos duplos agonistas GIP/GLP-1 no remodelamento miocárdico. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 120, n. 4, p. 112-120, 2023.