


**TIRZEPATIDA E SAÚDE GINECOLÓGICA: REPERCUSSÕES SOBRE O CICLO
MENSTRUAL E PARÂMETROS METABÓLICO-HORMONAIS**

**TIRZEPATIDE AND GYNECOLOGICAL HEALTH: REPERCUSSIONS ON THE MENSTRUAL
CYCLE AND METABOLIC-HORMONAL PARAMETERS**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.061-011>

Maria Carolina de Souza Ferraz
Medicina, UFOP

E-mail: carolinadesouzaFerraz@gmail.com

Julia Hasegawa

Medicina, Centro Universitário Campo Real

E-mail: julia.hasegawa@hotmail.com

Bárbara Eduarda Mezavilla do Amaral

Médica pela Universidade do Sul de Santa Catarina, UNISUL

E-mail: babimezavilla95@gmail.com

Júlia Ribeiro Borges

Medicina, UFMT

E-mail: Juliarb.uai@gmail.com

Yanna Carrelo Monari Pellarin

Medicina, FACERES

E-mail: Yanna.monari@hotmail.com

Nancy Bell Garcia

Médica

E-mail: nancybellgarcia@gmail.com

Jordan Josue Sánchez Saraguro

Universidad Técnica Particular de Loja

E-mail: sanchezjordan031@gmail.com

María Melissa Unuzungo Maza

Universidad Estatal de Guayaquil

E-mail: Mariamelissa1999unuzungomaza@gmail.com

RESUMO

A tirzepatida representa uma inovação terapêutica no tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2, atuando como agonista duplo dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP). Além dos benefícios metabólicos amplamente documentados, evidências recentes sugerem impacto significativo sobre a saúde reprodutiva feminina, especialmente em mulheres com obesidade, resistência à insulina e síndrome dos ovários policísticos

(SOP). Este artigo revisa os mecanismos fisiológicos envolvidos e discute as repercussões da tirzepatida sobre o ciclo menstrual, função ovulatória, perfil hormonal e fertilidade. Os resultados indicam que a melhora da sensibilidade à insulina e a redução ponderal promovidas pelo medicamento podem contribuir para a regularização menstrual, redução do hiperandrogenismo e restauração da função reprodutiva em mulheres metabolicamente comprometidas.

Palavras-chave: Tirzepatida; Saúde da Mulher; Ciclo Menstrual; Síndrome dos Ovários Policísticos; Resistência à Insulina; Hormônios Reprodutivos.

ABSTRACT

Tirzepatide represents a therapeutic innovation in the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus, acting as a dual agonist of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptors. In addition to its widely documented metabolic benefits, recent evidence suggests a significant impact on women's reproductive health, especially in women with obesity, insulin resistance, and polycystic ovary syndrome (PCOS). This article reviews the physiological mechanisms involved and discusses the effects of tirzepatide on the menstrual cycle, ovulatory function, hormonal profile, and fertility. The results indicate that the improved insulin sensitivity and weight reduction promoted by the drug may contribute to menstrual regulation, reduction of hyperandrogenism, and restoration of reproductive function in metabolically compromised women.

Keywords: Tirzepatide; Women's Health; Menstrual Cycle; Polycystic Ovary Syndrome; Insulin Resistance; Reproductive Hormones.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade representa uma doença crônica multifatorial de elevada prevalência global, reconhecida atualmente como uma das maiores ameaças à saúde pública devido à sua associação com aumento da morbimortalidade cardiovascular, metabólica e reprodutiva. No contexto da saúde feminina, o excesso de tecido adiposo promove alterações complexas na homeostase endócrina, contribuindo para resistência à insulina, hiperinsulinemia compensatória, inflamação crônica de baixo grau e disfunções do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Essas alterações podem resultar em irregularidades menstruais, anovulação crônica, infertilidade, abortamento recorrente e maior incidência de condições ginecológicas, especialmente a síndrome dos ovários policísticos (SOP), considerada a endocrinopatia mais frequente em mulheres em idade reprodutiva.

Nesse cenário, a tirzepatida, um agonista duplo dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), emergiu como uma importante inovação terapêutica para o tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2. Estudos clínicos de grande relevância demonstraram significativa redução ponderal, melhora do controle glicêmico, diminuição da resistência à insulina e benefícios cardiometabólicos superiores aos observados com diversas terapias convencionais e com alguns agonistas isolados do receptor de GLP-1.

Embora seu uso tenha sido inicialmente direcionado ao controle metabólico, evidências recentes sugerem que a expressiva redução do peso corporal e a melhora da sensibilidade à insulina proporcionadas pela tirzepatida podem exercer efeitos indiretos e potencialmente benéficos sobre a função reprodutiva feminina. A restauração da ovulação, a regularização dos ciclos menstruais, a redução dos níveis de androgênios circulantes e a melhora de marcadores metabólico-hormonais têm sido observadas em pacientes com obesidade e SOP submetidas ao tratamento. Além disso, discute-se a possibilidade de que os receptores de GLP-1 e GIP desempenhem papel modulador em mecanismos neuroendócrinos relacionados ao eixo reprodutivo, embora essa hipótese ainda necessite de maior confirmação científica.

Outro aspecto relevante refere-se às alterações menstruais relatadas durante períodos de rápida perda ponderal, incluindo modificações na duração do ciclo, intensidade do fluxo menstrual e retorno da fertilidade em mulheres previamente anovulatórias. Tais observações ressaltam a importância do acompanhamento ginecológico e endocrinológico durante o tratamento, especialmente em pacientes com desejo reprodutivo ou em uso de métodos contraceptivos.

O seguinte artigo, torna-se fundamental compreender as repercussões da tirzepatida sobre o ciclo menstrual, os parâmetros metabólico-hormonais e a saúde reprodutiva feminina. A análise desses efeitos pode contribuir para a otimização do manejo clínico de mulheres com obesidade, síndrome dos ovários policísticos e outras condições associadas à disfunção metabólica, ampliando o entendimento sobre os benefícios e limitações dessa terapia inovadora na prática ginecológica contemporânea.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter qualitativo, realizada com o objetivo de analisar as repercussões da tirzepatida sobre o ciclo menstrual e os parâmetros metabólico-hormonais na saúde ginecológica feminina.

A busca bibliográfica foi realizada em janeiro de 2026 nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e Latindex, contemplando publicações dos últimos 15 anos. Foram utilizados os descritores “tirzepatida”, “obesidade”, “saúde da mulher”, “ciclo menstrual”, “síndrome dos ovários policísticos”, “resistência à insulina”, “hiperandrogenismo”, “fertilidade” e “saúde reprodutiva”, de forma isolada ou combinada.

Foram incluídos artigos científicos publicados em português, inglês e espanhol que abordassem os efeitos

metabólicos, hormonais e reprodutivos da tirzepatida, bem como sua relação com a obesidade e a síndrome dos ovários policísticos.

Foram excluídos estudos duplicados, dissertações, teses, editoriais e publicações que não apresentavam relação direta com o tema proposto.

Inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para seleção dos estudos potencialmente elegíveis. Em seguida, os artigos selecionados foram analisados na íntegra quanto aos seus objetivos, metodologia, principais resultados e conclusões.

A análise dos dados concentrou-se nos efeitos da tirzepatida sobre a perda ponderal, resistência à insulina, hiperandrogenismo, regularidade menstrual, função ovulatória, fertilidade e demais parâmetros metabólico-hormonais relacionados à saúde ginecológica feminina.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE E DAS ALTERAÇÕES MENSTRUAIS

O tecido adiposo é atualmente reconhecido como um órgão endócrino metabolicamente ativo, capaz de secretar uma ampla variedade de adipocinas, citocinas inflamatórias e mediadores hormonais que influenciam diretamente o metabolismo energético, a sensibilidade à insulina e a função reprodutiva feminina. Na obesidade, ocorre expansão do tecido adiposo associada a um estado de inflamação crônica de baixo grau, favorecendo importantes alterações metabólicas e endócrinas.

Entre as principais repercussões da obesidade sobre a saúde ginecológica e reprodutiva destacam-se a resistência à insulina, a hiperinsulinemia compensatória, o aumento da produção ovariana e adrenal de andrógenos, a redução dos níveis séricos da globulina ligadora dos hormônios sexuais (Sex Hormone-Binding Globulin – SHBG), a disfunção ovulatória, as irregularidades menstruais e a infertilidade. Essas alterações contribuem significativamente para o desenvolvimento e a progressão da síndrome dos ovários policísticos (SOP), uma das endocrinopatias mais prevalentes em mulheres em idade reprodutiva.

A hiperinsulinemia desempenha papel central na fisiopatologia dessas alterações. Níveis elevados de insulina estimulam diretamente as células da teca ovariana a aumentar a síntese de andrógenos, especialmente testosterona e androstenediona, além de potencializarem a ação do hormônio luteinizante (LH). Simultaneamente, a redução da produção hepática de SHBG aumenta a fração livre dos andrógenos circulantes, intensificando o quadro de hiperandrogenismo clínico e bioquímico.

Além disso, a obesidade está associada a alterações na secreção pulsátil de gonadotrofinas, desregulação dos mecanismos centrais de controle do apetite e da reprodução, aumento da aromatização periférica de andrógenos em estrogênios e comprometimento da qualidade folicular. Tais mecanismos podem resultar em oligomenorreia, amenorreia, anovulação crônica e redução da fertilidade espontânea.

Do ponto de vista reprodutivo, mulheres com obesidade apresentam maior risco de infertilidade, complicações gestacionais, abortamento espontâneo, diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia e desfechos obstétricos adversos. Dessa forma, intervenções terapêuticas capazes de promover redução ponderal, melhora da resistência à insulina e restauração do equilíbrio hormonal assumem papel fundamental na preservação da saúde ginecológica e metabólica feminina.

3.2 MECANISMO DE AÇÃO DA TIRZEPATIDA

A tirzepatida é um agonista duplo dos receptores do polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), representando uma nova classe terapêutica denominada coagonistas incretínicos. Sua ação simultânea sobre essas duas vias metabólicas potencializa os efeitos observados com os agonistas isolados do receptor de GLP-1, promovendo benefícios expressivos no controle glicêmico e na redução ponderal.

A ativação dos receptores de GLP-1 e GIP desencadeia múltiplos mecanismos fisiológicos, incluindo redução do apetite por meio da modulação de centros hipotalâmicos relacionados ao controle da fome, retardo do esvaziamento gástrico, aumento da sensação de saciedade e diminuição da ingestão calórica. Adicionalmente, a tirzepatida melhora a secreção de insulina dependente da glicose, reduz a secreção inadequada de glucagon, aumenta a captação periférica de glicose e promove significativa melhora da sensibilidade à insulina.

Como consequência desses efeitos metabólicos, observa-se expressiva redução do peso corporal, diminuição da adiposidade visceral e melhora de diversos marcadores cardiometabólicos, incluindo hemoglobina glicada, perfil lipídico, pressão arterial sistêmica e parâmetros inflamatórios. Estudos clínicos demonstraram reduções ponderais superiores a 20% do peso corporal em parcela significativa dos pacientes, aproximando-se dos resultados observados após algumas modalidades de cirurgia bariátrica.

No contexto da saúde feminina, tais efeitos assumem relevância particular, uma vez que a resistência à insulina constitui um dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas disfunções reprodutivas associadas à obesidade e à síndrome dos ovários policísticos (SOP). A melhora da sensibilidade insulínica reduz o estímulo hiperinsulinêmico sobre as células da teca ovariana, contribuindo para a diminuição da produção excessiva de andrógenos e para a restauração progressiva do equilíbrio hormonal.

Além disso, a perda ponderal induzida pela tirzepatida está associada ao aumento dos níveis séricos de globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), redução das concentrações de testosterona livre e melhora da função ovulatória. Esses mecanismos podem favorecer a regularização dos ciclos menstruais, o retorno da ovulação espontânea e a melhora da fertilidade em mulheres com obesidade e distúrbios metabólico-endócrinos.

Embora os benefícios observados pareçam decorrer principalmente da melhora metabólica e da redução do peso corporal, estudos recentes têm investigado possíveis efeitos diretos das vias incretínicas sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Entretanto, os mecanismos exatos dessa interação ainda permanecem em investigação, exigindo estudos adicionais para elucidar plenamente o impacto da tirzepatida sobre a fisiologia reprodutiva feminina.

3.3 IMPACTO SOBRE O CICLO MENSTRUAL

3.3.1 Regularização Menstrual

A resistência à insulina constitui um dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas alterações menstruais e reprodutivas observadas em mulheres com obesidade e síndrome dos ovários policísticos (SOP). A hiperinsulinemia compensatória decorrente desse estado metabólico exerce efeitos diretos sobre os ovários, estimulando a produção excessiva de andrógenos pelas células da teca e potencializando a ação do hormônio luteinizante (LH). Simultaneamente, promove redução da síntese hepática da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), aumentando a fração biologicamente ativa dos andrógenos circulantes e agravando o hiperandrogenismo.

A tirzepatida, por meio da melhora significativa da sensibilidade à insulina e da redução da adiposidade corporal, atua sobre diversos mecanismos envolvidos na disfunção reprodutiva associada à obesidade. Entre os principais efeitos observados destacam-se a redução da hiperinsulinemia, a diminuição da produção ovariana de andrógenos, o aumento dos níveis séricos de SHBG e a consequente redução das concentrações de testosterona livre. Essas alterações contribuem para a restauração gradual da dinâmica folicular normal e da função ovulatória.

A melhora do ambiente metabólico e hormonal favorece a recuperação progressiva da ovulação espontânea, a regularização dos ciclos menstruais e a redução da frequência de oligomenorreia e amenorreia. Estudos envolvendo terapias incretínicas demonstram que a perda ponderal associada à melhora da resistência insulínica está correlacionada com maior previsibilidade dos ciclos menstruais, aumento da frequência de ciclos ovulatórios e melhora dos parâmetros reprodutivos em mulheres com obesidade e SOP.

Além dos efeitos sobre a ovulação, a redução do tecido adiposo visceral promove diminuição da inflamação sistêmica de baixo grau e melhora da secreção de adipocinas, como leptina e adiponectina, substâncias que desempenham papel relevante na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. A normalização parcial desses mecanismos neuroendócrinos pode contribuir adicionalmente para a restauração da função menstrual e reprodutiva.

Do ponto de vista clínico, mulheres submetidas a perdas ponderais significativas frequentemente relatam ciclos menstruais mais regulares, redução dos sintomas relacionados ao hiperandrogenismo, como acne e hirsutismo, e melhora da fertilidade espontânea. Consequentemente, o tratamento com tirzepatida pode

representar uma estratégia promissora não apenas para o controle da obesidade, mas também para a otimização da saúde reprodutiva em pacientes com distúrbios metabólico-hormonais associados.

3.3.2 Recuperação da Ovulação

A anovulação crônica representa uma das principais causas de infertilidade feminina associada à obesidade e à síndrome dos ovários policísticos (SOP). O excesso de tecido adiposo promove profundas alterações metabólicas e neuroendócrinas que comprometem a função do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, resultando em disfunção folicular, irregularidades menstruais e redução da capacidade reprodutiva. A resistência à insulina, a hiperinsulinemia compensatória, o hiperandrogenismo e o estado inflamatório crônico de baixo grau atuam de forma integrada na gênese dessas alterações.

A perda ponderal clinicamente significativa tem sido reconhecida como uma das intervenções mais eficazes para a restauração da função reprodutiva em mulheres com obesidade. A redução da adiposidade corporal promove melhora da sensibilidade à insulina, diminuição dos níveis circulantes de andrógenos e modulação de diversos mediadores hormonais envolvidos na regulação da fertilidade. Como resultado, observa-se recuperação progressiva da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), essencial para a adequada comunicação entre hipotálamo, hipófise e ovários.

A normalização da secreção de GnRH favorece o restabelecimento da produção fisiológica das gonadotrofinas, especialmente do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH), promovendo o retorno da maturação folicular adequada, o desenvolvimento de folículos dominantes e a retomada dos ciclos ovulatórios. Paralelamente, ocorre melhora da qualidade oocitária e do ambiente endometrial, fatores fundamentais para a concepção e manutenção da gestação.

Estudos clínicos demonstram que reduções relativamente modestas do peso corporal, frequentemente entre 5% e 10% do peso inicial, já podem estar associadas à melhora dos parâmetros reprodutivos. Perdas ponderais mais expressivas, como as observadas com terapias farmacológicas modernas para obesidade, incluindo a tirzepatida, tendem a produzir benefícios ainda mais relevantes sobre a função ovulatória e a fertilidade.

Além da restauração da ovulação espontânea, a redução do peso corporal está associada à melhora da receptividade endometrial, à diminuição do risco de abortamento precoce e à otimização dos resultados de técnicas de reprodução assistida. Dessa forma, a perda ponderal não apenas aumenta as taxas de concepção natural, mas também pode potencializar o sucesso de tratamentos reprodutivos quando estes se tornam necessários.

Conseqüentemente, muitas mulheres com obesidade e anovulação crônica podem recuperar a fertilidade após a correção das alterações metabólicas subjacentes, sem necessidade imediata de intervenções específicas para indução da ovulação ou reprodução assistida. Esse fenômeno reforça a

importância do manejo multidisciplinar da obesidade como componente fundamental da abordagem da infertilidade feminina de origem metabólica.

3.4 EFEITOS SOBRE OS PARÂMETROS HORMONAIS

3.4.1 Andrógenos

A resistência à insulina desempenha papel fundamental na fisiopatologia do hiperandrogenismo feminino, especialmente em pacientes com obesidade e síndrome dos ovários policísticos (SOP). A hiperinsulinemia compensatória decorrente desse estado metabólico estimula diretamente as células da teca ovariana a aumentarem a produção de andrógenos, principalmente testosterona e androstenediona, além de potencializar a ação do hormônio luteinizante (LH).

Simultaneamente, a insulina reduz a síntese hepática da globulina ligadora dos hormônios sexuais (Sex Hormone-Binding Globulin – SHBG), aumentando a fração livre e biologicamente ativa dos andrógenos circulantes.

A melhora da sensibilidade à insulina promovida pela perda ponderal e por terapias metabólicas modernas, como a tirzepatida, contribui para a redução da hiperinsulinemia e para a atenuação dos estímulos que favorecem a hiperprodução ovariana de andrógenos. Como consequência, observa-se melhora progressiva do perfil hormonal feminino, com redução dos níveis séricos de testosterona total e livre, aumento das concentrações de SHBG e restauração mais adequada do equilíbrio endócrino.

Entre os principais benefícios clínicos decorrentes da redução do hiperandrogenismo destacam-se a diminuição do crescimento excessivo de pelos em áreas andrógeno-dependentes (hirsutismo), a redução da acne inflamatória, o controle da oleosidade cutânea e a melhora de manifestações dermatológicas frequentemente associadas à SOP, como a alopecia androgenética feminina.

Embora algumas dessas manifestações possam demandar meses para apresentar melhora significativa devido ao ciclo biológico dos folículos pilosos, a correção das alterações metabólicas subjacentes representa um passo fundamental para o controle duradouro dos sintomas.

Do ponto de vista reprodutivo, a redução dos níveis de andrógenos favorece o desenvolvimento folicular adequado, diminui a interrupção precoce da maturação dos folículos ovarianos e contribui para a recuperação da ovulação espontânea.

Esse processo está frequentemente associado à regularização dos ciclos menstruais, aumento da frequência de ciclos ovulatórios e melhora da fertilidade natural em mulheres previamente acometidas por anovulação crônica.

Adicionalmente, a diminuição do hiperandrogenismo pode repercutir positivamente sobre a qualidade de vida, a saúde mental e a autoestima das pacientes, uma vez que manifestações como hirsutismo, acne persistente e irregularidade menstrual frequentemente estão associadas a sofrimento psicossocial significativo. Dessa

forma, estratégias terapêuticas capazes de reduzir a resistência à insulina e restaurar o equilíbrio hormonal exercem papel central no manejo integrado das alterações metabólicas, dermatológicas e reprodutivas relacionadas à obesidade e à síndrome dos ovários policísticos.

3.4.2 SHBG

A globulina ligadora dos hormônios sexuais (Sex Hormone-Binding Globulin – SHBG) é uma glicoproteína sintetizada predominantemente pelo fígado, responsável pelo transporte e pela regulação da biodisponibilidade de hormônios sexuais circulantes, especialmente testosterona e estradiol. Em mulheres com obesidade, resistência à insulina e síndrome dos ovários policísticos (SOP), os níveis séricos de SHBG frequentemente encontram-se reduzidos, em grande parte devido ao efeito inibitório da hiperinsulinemia sobre sua produção hepática.

A diminuição da SHBG resulta em aumento da fração livre e biologicamente ativa dos andrógenos circulantes, particularmente da testosterona livre, favorecendo o desenvolvimento e a manutenção do hiperandrogenismo. Esse mecanismo contribui para diversas manifestações clínicas, incluindo hirsutismo, acne, alopecia androgenética, irregularidades menstruais e disfunção ovulatória.

A perda ponderal significativa promove importante melhora do perfil metabólico, com redução da resistência à insulina, diminuição dos níveis circulantes de insulina e atenuação do estado inflamatório crônico associado à obesidade.

Como consequência, observa-se aumento progressivo da síntese hepática de SHBG, elevando suas concentrações séricas e reduzindo a disponibilidade de andrógenos livres nos tecidos-alvo.

O aumento dos níveis de SHBG está associado à redução da testosterona livre circulante, favorecendo a restauração do equilíbrio hormonal feminino e contribuindo para a melhora dos sinais clínicos de hiperandrogenismo.

Paralelamente, a normalização do ambiente endócrino promove condições mais favoráveis para o desenvolvimento folicular, a retomada da ovulação e a regularização dos ciclos menstruais.

Além de seu papel como transportadora hormonal, a SHBG é considerada um importante marcador metabólico. Concentrações reduzidas dessa proteína têm sido associadas a maior risco de resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Dessa forma, a elevação dos níveis de SHBG após a perda de peso não apenas reflete melhora do perfil hormonal reprodutivo, mas também pode indicar recuperação parcial da saúde metabólica sistêmica.

Estudos envolvendo terapias para obesidade, incluindo agonistas dos receptores de GLP-1 e coagonistas incretínicos como a tirzepatida, demonstram que o aumento da SHBG acompanha a redução da adiposidade visceral e a melhora da sensibilidade insulínica, reforçando a estreita interação entre metabolismo energético e função reprodutiva feminina. Consequentemente, a elevação da SHBG constitui um dos

mecanismos centrais pelos quais a perda ponderal contribui para a redução do hiperandrogenismo, a melhora da função ovulatória e a recuperação da fertilidade em mulheres com obesidade e SOP.

3.4.3 Estrógenos

O tecido adiposo exerce importante função endócrina na fisiologia hormonal feminina, participando ativamente da produção e do metabolismo dos esteroides sexuais. Entre suas principais funções destaca-se a expressão da enzima aromatase, responsável pela conversão periférica de andrógenos, como androstenediona e testosterona, em estrogênios, especialmente estrona. Em mulheres com obesidade, o aumento da massa adiposa está associado a maior atividade aromatásica, resultando em elevação sustentada dos níveis circulantes de estrogênios de origem extragonadal.

Essa produção estrogênica periférica torna-se particularmente relevante em pacientes com anovulação crônica, condição frequentemente observada na obesidade e na síndrome dos ovários policísticos (SOP). Nesses casos, ocorre exposição prolongada do endométrio a estímulos estrogênicos sem a adequada oposição da progesterona, uma vez que a ausência de ovulação impede a formação do corpo lúteo e a produção fisiológica desse hormônio. Como consequência, estabelece-se um estado de hiperestrogenismo relativo que favorece proliferação endometrial persistente.

A redução significativa da massa adiposa promove diminuição da atividade aromatásica periférica e da produção extragonadal de estrogênios, contribuindo para a restauração gradual do equilíbrio hormonal. Entre os principais benefícios decorrentes desse processo destacam-se a redução da exposição estrogênica crônica, a melhora da relação entre estrogênios e progesterona e a recuperação mais adequada da dinâmica hormonal do ciclo menstrual.

Do ponto de vista ginecológico, a diminuição da estimulação estrogênica contínua do endométrio está associada à redução do risco de hiperplasia endometrial, sangramento uterino anormal e desenvolvimento de lesões precursoras do carcinoma endometrial. Esse benefício assume especial importância em mulheres com obesidade, uma vez que a obesidade é reconhecida como um dos principais fatores de risco modificáveis para o câncer de endométrio.

Além dos efeitos sobre o endométrio, a redução da adiposidade corporal está associada à melhora da função ovulatória, à regularização dos ciclos menstruais e à normalização da secreção de gonadotrofinas, favorecendo um ambiente hormonal mais fisiológico. A diminuição do estado inflamatório crônico de baixo grau e a melhora da sensibilidade à insulina também contribuem para a restauração da homeostase endócrina e reprodutiva.

Dessa forma, a perda ponderal induzida por intervenções clínicas, comportamentais ou farmacológicas, incluindo terapias incretínicas como a tirzepatida, pode exercer efeitos benéficos não apenas sobre parâmetros metabólicos, mas também sobre a exposição hormonal crônica e a saúde

ginecológica a longo prazo, reduzindo fatores de risco associados a doenças endometriais e promovendo maior equilíbrio do eixo reprodutivo feminino.

3.5 TIRZEPATIDA E SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é considerada a endocrinopatia mais prevalente entre mulheres em idade reprodutiva, com prevalência estimada entre 6% e 20%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados. Trata-se de uma condição heterogênea e multifatorial, caracterizada por complexa interação entre predisposição genética, fatores ambientais, disfunções metabólicas e alterações neuroendócrinas.

Além de suas repercussões reprodutivas, a SOP está associada a importantes consequências metabólicas e cardiovasculares a longo prazo.

Os principais critérios diagnósticos incluem irregularidade ovulatória ou menstrual, hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e morfologia policística ovariana à ultrassonografia, sendo necessária a presença de pelo menos dois desses achados para o diagnóstico segundo os critérios de Rotterdam. Entre as manifestações clínicas mais frequentes destacam-se oligomenorreia, amenorreia, infertilidade anovulatória, hirsutismo, acne, alopecia androgenética e ganho ponderal.

A resistência à insulina representa um dos pilares fisiopatológicos da síndrome, estando presente em significativa parcela das pacientes, inclusive naquelas sem obesidade. A hiperinsulinemia compensatória contribui para o aumento da produção ovariana de andrógenos, redução da síntese hepática da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) e agravamento do hiperandrogenismo, perpetuando as alterações menstruais e reprodutivas características da doença.

Além dos distúrbios reprodutivos, mulheres com SOP apresentam maior risco de síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MASLD), hipertensão arterial sistêmica, apneia obstrutiva do sono e doença cardiovascular. A anovulação crônica também pode resultar em exposição prolongada do endométrio aos estrogênios sem adequada oposição da progesterona, aumentando o risco de hiperplasia endometrial e câncer de endométrio.

Embora a tirzepatida ainda não possua indicação formal específica para o tratamento da SOP, seus mecanismos de ação despertaram crescente interesse na comunidade científica devido à estreita relação entre resistência à insulina, obesidade e disfunção reprodutiva observadas nessa síndrome. Como agonista duplo dos receptores de GIP e GLP-1, a tirzepatida promove redução expressiva do peso corporal, melhora significativa da sensibilidade à insulina e redução da inflamação metabólica, atuando sobre importantes vias fisiopatológicas envolvidas na SOP.

Os benefícios potenciais observados em pacientes com SOP incluem redução da adiposidade visceral, melhora da resistência insulínica, diminuição dos níveis circulantes de insulina, aumento das

concentrações de SHBG e redução da testosterona livre. Essas alterações contribuem para a atenuação do hiperandrogenismo e para a restauração progressiva da função ovariana.

Do ponto de vista reprodutivo, a melhora do ambiente metabólico e hormonal pode favorecer o retorno da ovulação espontânea, a regularização dos ciclos menstruais e o aumento da fertilidade natural. Algumas pacientes também apresentam melhora de manifestações clínicas relacionadas ao excesso de andrógenos, incluindo hirsutismo, acne e alopecia androgenética, embora esses efeitos geralmente ocorram de forma gradual ao longo do tratamento.

Adicionalmente, a perda ponderal promovida pela tirzepatida pode contribuir para a redução dos fatores de risco cardiometabólicos frequentemente associados à SOP, ampliando os benefícios para além da esfera reprodutiva. Entretanto, apesar dos resultados promissores observados com terapias incretínicas, são necessários estudos prospectivos de longo prazo para determinar com maior precisão a eficácia, a segurança e o impacto da tirzepatida sobre os desfechos hormonais, reprodutivos e metabólicos específicos das pacientes com síndrome dos ovários policísticos.

3.6 IMPLICAÇÕES PARA FERTILIDADE

A restauração da função ovulatória constitui uma das consequências mais relevantes da melhora metabólica observada em mulheres com obesidade e síndrome dos ovários policísticos (SOP) submetidas à perda ponderal significativa. A redução da resistência à insulina, a diminuição do hiperandrogenismo e a recuperação da atividade fisiológica do eixo hipotálamo-hipófise-ovário podem resultar no retorno da ovulação espontânea, favorecendo o aumento das taxas de concepção natural e a recuperação da fertilidade previamente comprometida.

Esse fenômeno apresenta especial importância clínica, uma vez que a melhora da capacidade reprodutiva pode ocorrer de forma relativamente precoce durante o tratamento, frequentemente antecedendo a completa regularização dos ciclos menstruais. Conseqüentemente, a ausência de ciclos menstruais regulares não deve ser interpretada como garantia de anovulação ou infertilidade persistente. Mulheres anteriormente consideradas subférteis ou inférteis podem recuperar o potencial reprodutivo à medida que ocorre a correção das alterações metabólicas e hormonais subjacentes.

Diante desse cenário, o aconselhamento reprodutivo deve integrar o acompanhamento clínico de pacientes em uso de tirzepatida. Mulheres em idade fértil que não desejam gestação devem receber orientação adequada sobre métodos contraceptivos eficazes antes do início do tratamento e durante todo o período de utilização do medicamento. Tal abordagem é particularmente relevante porque o retorno da fertilidade pode ocorrer de forma inesperada, aumentando o risco de gestações não planejadas.

Outro aspecto importante refere-se ao potencial efeito da tirzepatida sobre a absorção de contraceptivos hormonais orais. Em virtude do retardo do esvaziamento gástrico induzido pelo

medicamento, pode haver alteração transitória da farmacocinética dos contraceptivos administrados por via oral, especialmente após o início do tratamento e durante os períodos de escalonamento de dose. Por essa razão, recomenda-se avaliação individualizada da estratégia contraceptiva, podendo ser considerados métodos não orais ou métodos de barreira adicionais conforme as recomendações vigentes e as características clínicas de cada paciente.

No que se refere à gestação, a tirzepatida não é recomendada durante o período gestacional devido à limitada disponibilidade de dados sobre sua segurança fetal em seres humanos. Os estudos atualmente disponíveis são insuficientes para estabelecer com segurança seu perfil de risco durante a gravidez, motivo pelo qual sua utilização deve ser evitada em gestantes ou em mulheres que estejam planejando engravidar. Caso ocorra gestação durante o tratamento, recomenda-se reavaliação imediata da terapêutica e acompanhamento obstétrico adequado.

Além disso, o planejamento reprodutivo torna-se particularmente importante em mulheres que apresentam rápida recuperação da fertilidade após a perda ponderal. A integração entre endocrinologistas, ginecologistas e especialistas em medicina reprodutiva permite otimizar tanto os resultados metabólicos quanto os desfechos reprodutivos, garantindo maior segurança para pacientes que desejam engravidar e para aquelas que pretendem evitar uma gestação.

Dessa forma, embora a recuperação da ovulação e da fertilidade represente um benefício clínico significativo associado à melhora metabólica induzida pela tirzepatida, esse efeito deve ser acompanhado por adequada orientação contraceptiva e planejamento reprodutivo individualizado, assegurando o manejo seguro e eficaz das mulheres em idade fértil submetidas a essa terapia.

4 CONCLUSÃO

A tirzepatida representa uma importante alternativa terapêutica para o tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2, com potenciais benefícios que se estendem à saúde reprodutiva feminina. Por promover significativa perda ponderal e melhora da resistência à insulina, o medicamento pode contribuir para a redução do hiperandrogenismo, o aumento dos níveis de SHBG, a regularização dos ciclos menstruais e a recuperação da ovulação.

Esses efeitos são particularmente relevantes em mulheres com obesidade e síndrome dos ovários policísticos (SOP), nas quais as alterações metabólicas desempenham papel central na disfunção hormonal e reprodutiva. Além da melhora dos parâmetros metabólico-hormonais, a tirzepatida pode favorecer o retorno da fertilidade espontânea e reduzir fatores de risco associados à exposição estrogênica crônica e à anovulação prolongada.

Entretanto, embora os dados disponíveis sejam promissores, a tirzepatida ainda não possui indicação específica para o tratamento da SOP ou de distúrbios reprodutivos femininos. Dessa forma, são necessários

estudos clínicos de longo prazo para confirmar seus efeitos sobre a fertilidade, a função ovulatória e os desfechos ginecológicos, bem como para definir seu papel no manejo da saúde da mulher.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*.
2. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes.
3. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome.
4. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with PCOS.
5. Escobar-Morreale HF. Polycystic Ovary Syndrome: Definition, Aetiology, Diagnosis and Treatment.
6. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome.