AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 E METABOLISMO FEMININO: IMPACTOS SOBRE OBESIDADE, RESISTÊNCIA À INSULINA E FUNÇÃO REPRODUTIVA

GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND FEMALE METABOLISM: IMPACTS ON OBESITY, INSULIN RESISTANCE AND REPRODUCTIVE FUNCTION

Milena Vieira Feitosa[1], Noemi Maria Feitosa de Vasconcelos[1], Maria Isabel Jéssica da Silva Dantas[2], Fabricio Dalton Lima Souza[1], Wenno de Melo Cadete[1], Kenia Aparecida Vaz da Costa. Santos[1].

[1]Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns - AFYA;

[2]Professora do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns - AFYA.

E-mail do autor correspondente: keniiavaz@hotmail.com

Eixo 01 – Saúde

RESUMO

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RAs) têm ampliado seu papel no tratamento da obesidade e das alterações cardiometabólicas, com interesse crescente em mulheres em idade reprodutiva, particularmente naquelas com síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP). Esta revisão integrativa teve como objetivo sintetizar evidências recentes sobre os efeitos dos GLP-1 RAs sobre obesidade, resistência à insulina e função reprodutiva feminina. Foi realizada busca estruturada de estudos publicados nos últimos cinco anos nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus e Cochrane Library, priorizando ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises. As evidências demonstram efeito consistente dos GLP-1 RAs na redução de peso, índice de massa corporal e circunferência da cintura. Em mulheres com SOP e obesidade, observam-se também reduções de hiperandrogenismo e melhora de marcadores de sensibilidade à insulina em parte dos estudos, embora os resultados para HOMA-IR sejam heterogêneos. Quanto à função reprodutiva, há sinais de melhora da regularidade menstrual e da gravidez natural em mulheres com SOMP, mas a evidência é limitada por amostras pequenas, heterogeneidade e escassez de estudos com fertilidade como desfecho primário. Fora da SOP, os dados são muito mais escassos. Estudos observacionais recentes sobre exposição periconcepcional não demonstram aumento consistente de malformações maiores, mas não permitem estabelecer segurança definitiva. Conclui-se que os GLP-1 RAs apresentam evidência robusta para redução de adiposidade e benefício metabólico, enquanto os efeitos reprodutivos são promissores, porém ainda incertos, exigindo estudos prospectivos de maior porte.

Palavras-chave: Agonistas do Receptor de GLP-1. Obesidade. Resistência à Insulina. Síndrome dos Ovários Policísticos. Fertilidade.

ABSTRACT

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have expanded their role in the treatment of obesity and cardiometabolic abnormalities, with increasing interest in reproductive-age women, particularly those with

polycystic ovary syndrome (PCOS). This integrative review aimed to synthesize recent evidence on the effects of GLP-1 RAs on obesity, insulin resistance, and female reproductive function. A structured search of studies published during the last five years was conducted in PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, and the Cochrane Library, prioritizing randomized controlled trials, systematic reviews, and meta-analyses. Evidence consistently demonstrates reductions in body weight, body mass index, and waist circumference. In women with PCOS and obesity, reductions in hyperandrogenism and improvements in insulin sensitivity markers have also been reported, although findings for HOMA-IR are heterogeneous. Regarding reproductive function, there are signals of improved menstrual regularity and natural pregnancy in women with PCOS, but evidence is limited by small samples, heterogeneity, and the scarcity of studies with fertility as a primary outcome. Outside PCOS, data are substantially more limited. Recent observational studies of periconceptional exposure have not demonstrated a consistent increase in major congenital malformations, but they cannot establish definitive safety. In conclusion, GLP-1 RAs have robust evidence for reducing adiposity and improving metabolic health, whereas reproductive effects are promising but still uncertain, requiring larger prospective studies.

Keywords: GLP-1 Receptor Agonists. Obesity. Insulin Resistance. Polycystic Ovary Syndrome. Fertility.

INTRODUÇÃO

Obesidade feminina está associada a alterações metabólicas e reprodutivas, incluindo resistência à insulina, hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e redução da fertilidade. Entre as mulheres em idade reprodutiva, a síndrome dos ovários policísticos constitui importante contexto no qual obesidade, resistência à insulina e alterações menstruais coexistem. Os agonistas do receptor do GLP-1 ganharam relevância por atuarem sobre saciedade, ingestão alimentar, glicemia e peso corporal. Revisões sistemáticas recentes de ensaios clínicos randomizados demonstram reduções relevantes de peso, índice de massa corporal e circunferência da cintura, com resultados particularmente consistentes para semaglutida.[1–4]

Em mulheres com SOMP, estudos recentes sugerem melhora de parâmetros antropométricos, androgênicos, sensibilidade à insulina e regularidade menstrual, além de possível aumento da gravidez natural.[6–11] Entretanto, a literatura sobre fertilidade em mulheres sem SOMP é escassa, e os dados de exposição periconcepcional ou durante a gestação são predominantemente observacionais.[12–14]

Esta revisão teve como objetivo sintetizar as evidências recentes e de maior robustez metodológica sobre os efeitos dos GLP-1 RAs na obesidade, resistência à insulina e função reprodutiva feminina.

MÉTODO

Trata-se de revisão integrativa da literatura. A pergunta norteadora foi: quais são os efeitos dos agonistas seletivos do receptor de GLP-1 sobre obesidade, resistência à insulina e função reprodutiva em mulheres adultas?

A estratégia de busca foi estruturada para PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus e Cochrane Library, considerando publicações entre 24 de agosto de 2021 e 24 de agosto de 2026. Foram combinados os termos: (*"GLP-1 receptor agonist" OR semaglutide OR liraglutide OR exenatide) AND (women OR female) AND (obesity OR insulin resistance OR polycystic ovary syndrome OR fertility OR reproductive function OR menstrual*).

Foram considerados estudos em inglês, português ou espanhol, envolvendo mulheres adultas e agonistas seletivos do receptor de GLP-1, com desfechos antropométricos, metabólicos, hormonais ou reprodutivos. Foram priorizados ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises. Estudos observacionais de grande porte foram utilizados de forma complementar para segurança periconcepcional e gestacional, área na qual ensaios randomizados são eticamente limitados.

Foram excluídos estudos *in vivo* realizados em animais, relatos de caso, artigos de opinião, revisões narrativas sem método de busca explícito e estudos centrados exclusivamente em agonistas duais dos receptores GLP-1/GIP. A síntese dos achados foi organizada em quatro eixos temáticos: obesidade; resistência à insulina e metabolismo; função reprodutiva; e segurança no período reprodutivo.

RESULTADOS

No contexto da obesidade, evidências provenientes de uma metanálise de 47 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 23.244 participantes, demonstraram efeitos favoráveis do tratamento sobre parâmetros antropométricos, com redução média de 4,57 kg no peso corporal, 2,07 kg/m² no IMC e 4,55 cm na circunferência da cintura em comparação ao placebo.[1] Uma revisão sistemática de RCTs em adultos sem diabetes incluiu 26 ensaios e 15.491 participantes, 72% mulheres, encontrando perda de peso de até 13,9% com semaglutida 2,4 mg.[2] Uma metanálise específica de semaglutida, com 22.155 participantes, encontrou redução de 11,58 kg no peso absoluto e 4,15 kg/m² no IMC, com alta certeza da evidência.[3] A revisão Cochrane de 2025, que

incluiu 18 RCTs e 27.949 participantes, classificou como alta a certeza da evidência para redução de peso no médio prazo.[4] O STEP 5 demonstrou manutenção de perda ponderal de 15,2% em 104 semanas com semaglutida, em comparação a 2,6% com placebo; 77,6% dos participantes eram mulheres.[5]

No contexto da resistência à insulina e do metabolismo feminino, particularmente entre mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP) e obesidade, uma metanálise de quatro ensaios clínicos randomizados demonstrou reduções significativas no índice de massa corporal (IMC), na circunferência da cintura, nos níveis de triglicerídeos e na testosterona total. Entretanto, os achados referentes ao índice HOMA-IR foram inconclusivos, sugerindo que os efeitos sobre a resistência à insulina ainda não estão suficientemente estabelecidos.[7] Outra revisão sistemática e metanálise encontrou benefícios metabólicos com GLP-1 RAs em mulheres com SOP, mas destacou heterogeneidade e limitações da qualidade dos estudos.[8] Em um RCT específico, liraglutida 3 mg por 32 semanas reduziu o peso em 5,7% versus 1,4% com placebo e reduziu o índice de androgênios livres, além de melhorar parâmetros cardiometabólicos.[6]

No que se refere à função reprodutiva, uma revisão sistemática e metanálise de 11 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 840 mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP), demonstrou aumento da taxa de gravidez natural (RR = 1,72; IC95%: 1,22–2,43) e melhora da regularidade menstrual, além de efeitos favoráveis sobre o índice HOMA-IR, o índice de massa corporal (IMC), a circunferência da cintura e os níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). Esses achados sugerem possíveis benefícios dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre aspectos metabólicos e reprodutivos em mulheres com SOP, embora a heterogeneidade dos resultados entre os estudos indique a necessidade de evidências adicionais para estabelecer a magnitude e a consistência desses efeitos.[9] Entretanto, não houve diferença significativa na taxa total de gravidez ou na gravidez após fertilização in vitro. Uma metanálise de sete RCTs e 330 mulheres publicada em 2026 encontrou aumento da frequência menstrual e melhora de HOMA-IR, IMC, LH e índice de androgênios livres com liraglutida, mas os desfechos de ovulação e gravidez não puderam ser agrupados por insuficiência de dados.[11]

Por fim, no contexto da fertilidade em mulheres sem síndrome dos ovários policísticos (SOP), a literatura ainda é limitada. Uma revisão de escopo identificou escassez de estudos primários que investigassem a relação entre o uso de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs) e desfechos relacionados à fertilidade nessa população, evidenciando uma importante lacuna de

conhecimento. Essa limitação reforça a necessidade de estudos que avaliem de forma mais sistemática os possíveis efeitos desses fármacos sobre a função reprodutiva e sua segurança em mulheres em idade fértil.[12] Em 2026, uma coorte multicêntrica retrospectiva com 1.936 mulheres com infertilidade associou o uso prévio de semaglutida a menores taxas de gravidez e nascimento vivo; entretanto, o desenho observacional não permite estabelecer causalidade e os próprios autores classificam os achados como preliminares.[14] Quanto à exposição periconcepcional, uma metanálise de coortes não identificou aumento estatisticamente significativo de malformações congênitas maiores, aborto espontâneo, natimorto ou prematuridade, mas classificou a certeza como baixa e ressaltou a possibilidade de confundimento residual.[13]

DISCUSSÃO

A síntese evidencia um gradiente de certeza conforme o desfecho. Para obesidade, a evidência é robusta, com revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos randomizados demonstrando reduções consistentes de peso, IMC e circunferência da cintura.[1–5] Para resistência à insulina, os resultados são menos uniformes, sobretudo em mulheres com SOP, nas quais diferentes sínteses apresentam resultados divergentes para HOMA-IR.[6–8]

Um aspecto metodológico importante é que parte da evidência sobre obesidade deriva de populações mistas, embora algumas análises tenham predominância feminina. Portanto, esses resultados sustentam a eficácia dos GLP-1 RAs em mulheres principalmente de forma indireta, enquanto os estudos específicos em mulheres com SOP fornecem evidência direta para o contexto metabólico-reprodutivo.

No eixo reprodutivo, a principal oportunidade científica está na SOP. A melhora da regularidade menstrual e da gravidez natural observada em algumas metanálises é biologicamente plausível, considerando a relação entre adiposidade, hiperinsulinemia, hiperandrogenismo e disfunção ovulatória.[9–11] Entretanto, não é possível afirmar que GLP-1 RAs sejam atualmente medicamentos para tratamento da infertilidade, pois os estudos têm amostras relativamente pequenas, seguimento limitado e poucos desfechos reprodutivos clínicos.

Outro ponto crítico é separar efeito direto de efeito mediado pela perda de peso. Os estudos disponíveis não permitem estabelecer com segurança quanto da melhora menstrual, hormonal ou

reprodutiva decorre de uma ação específica do GLP-1 sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovário e quanto resulta da redução da adiposidade e da hiperinsulinemia. A evidência fora da SOP permanece especialmente limitada.[12–14]

O uso em mulheres que desejam engravidar exige planejamento. Os dados periconcepcionais disponíveis são predominantemente observacionais e insuficientes para estabelecer segurança definitiva durante a gestação.[13–14] Assim, os dados atuais não sustentam a utilização de GLP-1 RAs como tratamento estabelecido da infertilidade nem permitem recomendar sua manutenção durante a gestação.

CONCLUSÃO

Os agonistas seletivos do receptor de GLP-1 apresentam evidência robusta para redução de peso, IMC e circunferência da cintura, com benefícios metabólicos consistentes. Em mulheres com SOP, os dados sugerem benefícios adicionais sobre hiperandrogenismo, sensibilidade à insulina e regularidade menstrual, além de possível aumento da gravidez natural, embora a heterogeneidade e a limitação dos desfechos reprodutivos reduzam a certeza dessas conclusões.

A principal contribuição desta revisão é demonstrar que o benefício metabólico dos GLP-1 RAs está melhor estabelecido do que o efeito reprodutivo. Na prática, esses fármacos podem representar importante ferramenta para otimização metabólica de mulheres com obesidade e SOP, mas não devem ser considerados tratamento estabelecido da infertilidade. São necessários ensaios maiores, com seguimento prolongado e desfechos de ovulação, gravidez clínica, nascidos vivos e segurança periconcepcional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wong HJ, Sim B, Teo YH, Teo YN, Chan MY, Yeo LLL, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists on weight loss, BMI, and waist circumference for patients with obesity or overweight: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 47 randomized controlled trials. Diabetes Care. 2025;48(2):292-300. doi:10.2337/dc24-1678.

2. Moiz A, Filion KB, Toutounchi H, Tsoukas MA, Yu OHY, Peters TM, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss among adults without diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Ann Intern Med. 2025;178(2):199-217. doi:10.7326/ANNALS-24-01590.

3. Dorneles G, Algeri E, Lauterbach G, Pereira M, Fernandes B. Efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide in overweight or obese adults: a systematic review with meta-analysis. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2024;132(6):316-327. doi:10.1055/a-2303-8558.

4. Bracchiglione J, Meza N, Va Franco J, Escobar Liquitay CM, Novik A V, Vargas MO, et al. Semaglutide for adults living with obesity. Cochrane Database Syst Rev. 2025;10(10):CD015092. doi:10.1002/14651858.CD015092.pub2.

5. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022;28:2083-2091. doi:10.1038/s41591-022-02026-4.

6. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Storment J, Bellanger D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled phase 3 study. Fertil Steril. 2022;118(2):371-381. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.04.027.

7. Hollanda Morais BAAH, Prizão VM, Souza MM, Mendes BX, Defante MLR, Martins OC, et al. The efficacy and safety of GLP-1 agonists in PCOS women living with obesity in promoting weight loss and hormonal regulation: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Diabetes Complications. 2024;38(10):108834. doi:10.1016/j.jdiacomp.2024.108834.

8. Tong X, Song X, Zhang Y, Zhao Q. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Arch Physiol Biochem. 2024;130(6):1005-1011. doi:10.1080/13813455.2024.2380422.

9. Zhou L, Qu H, Yang L, Shou L. Effects of GLP1RAs on pregnancy rate and menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis and systematic review. BMC Endocr Disord. 2023;23(1):245. doi:10.1186/s12902-023-01500-5.

10. Liao M, Li X, Zhang H, Zhou L, Shi L, Li W, et al. Effects and plasma proteomic analysis of GLP-1RA versus CPA/EE, in combination with metformin, on overweight PCOS women: a randomized controlled trial. Endocrine. 2024;83(1):227-241. doi:10.1007/s12020-023-03487-4.

11. Lu YT, Chang PH, Chen HJ, Hsueh YW, Chang CW, Hsu HC, et al. Efficacy of liraglutide on metabolic and reproductive outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2026;28(4):2523-2535. doi:10.1111/dom.70452.

12. Maslin K, Alkutbe R, Gilbert J, Pinkney J, Shawe J. What is known about the use of weight loss medication in women with overweight/obesity on fertility and reproductive health outcomes? A scoping review. Clin Obes. 2024;14(6):e12690. doi:10.1111/cob.12690.

13. Uysal N, Horoz E, Gungor M, Timarci I, Sozmen MK, Karadas B, et al. Pregnancy outcomes following maternal GLP-1 receptor agonist exposure: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2026.

14. Wu YC, Hsu JC, Su ECY, Chen CH, Chang TH. Impact of semaglutide pretreatment on reproductive outcomes in women with overweight and obesity with infertility: a real-world multicenter cohort study. Reprod Biol Endocrinol. 2026;24(1):55. doi:10.1186/s12958-026-01549-6.