

Efeitos do uso de incretinomiméticos em mulheres com sobrepeso/obesidade em planejamento familiar: uma revisão sistemática

Effects of using incretinomimetics in overweight/obese women on family planning: a systematic review

Efectos del uso de miméticos de incretina en mujeres con sobrepeso u obesidad sobre la planificación familiar: una revisión sistemática

Bruna Alves Olegário¹, Milena Nunes Alves de Sousa¹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança do uso dos agonistas do GLP-1 (GLP-1A) em mulheres com sobrepeso/obesidade que planejam uma gestação. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática, cujos ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram obtidos nas bases de dados National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, triados com os softwares Rayyan e avaliados pelo esquema proposto por Jadad et al. (1996). **Resultados:** Os ECRs que constituíram a amostra abordam desfechos metabólicos/reprodutivos acerca do uso de GLP-1A em mulheres com sobrepeso/obesidade no período que antecedeu a gestação. Apenas três estudos abordaram as reações adversas obstétricas. Nestes estudos, os GLP-1A foram descritos como seguros e associados a menor frequência de eventos adversos. Além disso, o uso de agonistas do GLP-1 demonstrou eficácia maior quando associada a outros medicamentos utilizados para melhora das funções metabólicas e reprodutivas nessa população. **Considerações finais:** Apesar da variedade terapêutica e dos indiscutíveis benefícios metabólicos e reprodutivos da terapia com GLP-1A em mulheres com sobrepeso/obesidade em planejamento familiar, o número de ECR que abordam os desfechos de segurança obstétricos é reduzido, e em sua maioria, possuem uma amostra pequena, mantendo o impasse na implementação desta terapia.

Palavras-chave: Gestação em pessoa obesa, Manejo da obesidade, Agonistas GLP1.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of using GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in overweight/obese women planning pregnancy. **Methods:** This is a systematic review, with randomized clinical trials (RCTs) obtained from the National Library of Medicine, Virtual Health Library, and Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials databases. The studies were screened using Rayyan software and assessed according to the Jadad et al. (1996) scale. **Results:** The RCTs included in the sample addressed metabolic and reproductive outcomes related to the use of GLP-1RAs in overweight/obese women prior to conception. Only three studies discussed obstetric adverse reactions. In these studies, GLP-1RAs were described as safe and associated with a lower frequency of adverse events. Furthermore, the use of GLP-1 receptor agonists demonstrated greater efficacy when combined with other

¹ Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB.

medications aimed at improving metabolic and reproductive functions in this population. **Final considerations:** Despite the therapeutic variety and the undeniable metabolic and reproductive benefits of GLP-1RA therapy in overweight/obese women planning pregnancy, the number of RCTs addressing obstetric safety outcomes is limited, and most have small sample sizes, maintaining the impasse in implementing this therapy.

Keywords: Pregnancy in obese women, Obesity management, GLP-1 receptor agonists.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del uso de agonistas del GLP-1 (GLP-1A) en mujeres con sobrepeso/obesidad que planean un embarazo. **Métodos:** Se trata de una revisión sistemática, cuyos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) fueron obtenidos en las bases de datos National Library of Medicine, Biblioteca Virtual en Salud y Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, filtrados con el software Rayyan y evaluados según el esquema propuesto por Jadad et al. (1996). **Resultados:** Los ECA que conformaron la muestra abordan desenlaces metabólicos/reproductivos sobre el uso de GLP-1A en mujeres con sobrepeso/obesidad en el período previo a la gestación. Solo tres estudios abordaron las reacciones adversas obstétricas. En dichos estudios, los GLP-1A fueron descritos como seguros y asociados a una menor frecuencia de eventos adversos. Además, el uso de agonistas del GLP-1 demostró una mayor eficacia cuando se asoció con otros medicamentos utilizados para mejorar las funciones metabólicas y reproductivas en esta población. **Consideraciones finales:** A pesar de la variedad terapéutica y de los indiscutibles beneficios metabólicos y reproductivos de la terapia con GLP-1A en mujeres con sobrepeso/obesidad en planificación familiar, el número de ECA que abordan los desenlaces de seguridad obstétrica es reducido y, en su mayoría, presentan una muestra pequeña, manteniendo el impasse en la implementación de esta terapia.

Palabras clave: Embarazo en persona obesa, Manejo de la obesidad, Agonistas GLP-1.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica definida por depósitos excessivos de gordura que podem levar ao aumento do risco de outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs). Na maioria dos casos, a obesidade é uma doença multifatorial devido a ambientes obesogênicos, fatores psicossociais e variantes genéticas. Em 2022, 2,5 bilhões de adultos com 18 anos ou mais estavam acima do peso, incluindo mais de 890 milhões de adultos que viviam com obesidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024).

Em 2019, o "Global Burden of 87 Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019" (GBD 2019 RISK FACTOR COLLABORATORS, 2020) estimou que o Índice de Massa Corporal (IMC) acima do ideal causou cerca de 5 milhões de mortes por DCNTs, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, câncer, distúrbios neurológicos, doenças respiratórias crônicas e distúrbios digestivos. Além de um impacto econômico de US\$ 3 trilhões por ano até 2030 e mais de US\$ 18 trilhões até 2060 (OKUNOGBE A, et al., 2022).

Em janeiro de 2025, *The Lancet Diabetes & Endocrinology* publicou sua Comissão sobre a definição e os critérios diagnósticos da obesidade clínica. A nova definição baseada em evidências distingue "obesidade clínica", um estado de doença crônica e sistêmica diretamente causado pelo excesso de adiposidade, da "obesidade pré-clínica", uma condição de excesso de adiposidade sem disfunção orgânica atual ou limitações nas atividades diárias, mas com aumento do risco futuro à saúde. Agora, outras medidas como circunferência da cintura, relação cintura-quadril ou relação cintura-altura, além do IMC, são utilizadas para definir o status de obesidade. O intuito da comissão é que os novos parâmetros possam ser aplicados em diferentes contextos, além de permitir a estratificação da obesidade clínica, o que deve permitir um melhor manejo e compreensão, consequentemente tornando o tratamento da obesidade mais acessível e eficaz.

Nas mulheres, a obesidade está associada à síndrome dos ovários policísticos (SOP), complicações de fertilidade (por exemplo, anovulação e endometriose), complicações da gravidez (por exemplo, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e perda gestacional recorrente) e aumento do risco de câncer de mama e útero, entre outros (GAMBINERI A, et al., 2019; YUMUK V, et al., 2015). É responsável por um risco aumentado de subfecundidade e infertilidade, principalmente relacionado ao comprometimento do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HPO), má qualidade do oócito e receptividade endometrial alterada (KASUM M, et al., 2018; RAMLAU-HANSEN CH, et al. 2007; VAN DER STEEG JW, et al., 2008). Isso porque o excesso de tecido adiposo é responsável pela aromatização de andrógenos em estrogênio, levando a um feedback negativo no eixo HPO e afetando a produção de gonadotrofinas (JUNGHEIM ES e MOLEY KH, 2010).

Segundo o The American College of Obstetricians and Gynecologists (2021), a obesidade é a condição médica mais comum em mulheres em idade reprodutiva e por isso as implicações relativas à gravidez muitas vezes são negligenciadas, devido à falta de tratamento específico baseado em evidências. Destarte, uma compreensão do manejo da obesidade antes e durante a gestação é essencial, com continuidade até o período pós-parto.

Para mulheres com sobrepeso/obesidade recomenda-se perder pelo menos 5% a 15% do peso corporal para melhorar o hiperandrogenismo, menstruações pouco frequentes, anovulação, resistência à insulina e hiperlipidemia, e pelo menos 10% de perda de peso para aumentar as chances de concepção e nascimento vivo (GARVEY W, et al., 2016). Apesar da inexistência de um tratamento específico, recomenda-se a intervenção no estilo de vida composta por modificação da dieta e aumento da atividade física, avançando para a farmacoterapia e evoluindo para a cirurgia metabólica e bariátrica (BAYS HE, et al., 2019; GARVEY W, et al., 2016).

Dentre os medicamentos, destaca-se o emergente uso de medicamentos antiobesidade como os análogos do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). O GLP-1 foi identificado em 1983 como parte da sequência gênica que codifica o gene do pré-proglucagon (BELL GI, et al., 1983). É expresso em células L no trato gastrointestinal, células pancreáticas alfa e no cérebro e medeia sua ação por meio de um receptor GLP-1 acoplado à proteína G (GLP-1R) (NAUCK MA e MEIER JJ, 2018). Alguns estudos recentes identificaram uma quantidade relevante de GLP-1 R também no sistema reprodutivo (NISHIYAMA Y, et al., 2018).

Por isso, tendo em vista a vulnerabilidade da população de mulheres com sobrepeso/ obesidade com desejo de engravidar e do emergente uso dos análogos de GLP-1 por estas, faz-se necessário comprovar a eficácia desta intervenção e a segurança materna e fetal. Sendo assim, esta revisão sistemática da literatura propõe reunir evidências científicas registradas por meio de ensaios clínicos randomizados buscando direcionar e assegurar a terapia com análogos do GLP-1 nesta população.

MÉTODOS

A revisão sistemática (RS) é uma fonte de pesquisa que utiliza a literatura científica como uma fonte de dados, relacionando estratégias de intervenção específica, mediante a aplicação de determinado método de busca. Dessa forma, reúne todas as evidências empíricas que se enquadram em critérios de elegibilidade pré-especificados, a fim de responder a uma questão de pesquisa específica (ASKIE L e OFFRINGA M, 2015).

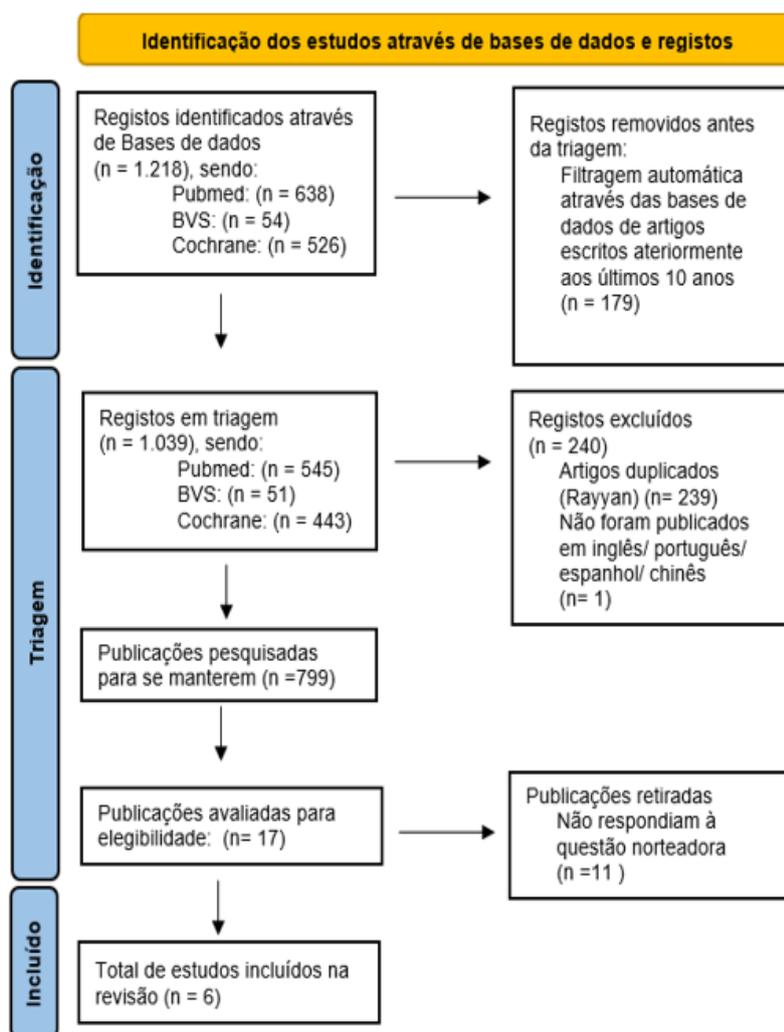
O primeiro passo para realizar uma RS é formular uma questão de investigação. Uma forma de definir a questão de pesquisa específica é dividir a questão de acordo com o modelo definido pelo acrônimo PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome. Dito isso, neste estudo, a questão será a seguinte: "Em mulheres com sobrepeso/obesidade que planejam uma gestação, o uso de análogos do GLP-1 antes da gestação é mais eficaz e seguro em comparação com não usar análogos do GLP-1 ou outras intervenções para reduzir o peso e melhorar os marcadores metabólicos sem causar efeitos adversos?". P (População): Mulheres com sobrepeso/obesidade que planejam uma gestação; I (Intervenção): Uso de análogos do GLP-1 antes da gestação; C (Comparação): Não uso de análogos do GLP-1 ou outras intervenções (como outros

medicamentos ou placebo, por exemplo); O (Outcome): Eficácia (por exemplo, redução de peso, melhora de marcadores metabólicos, perda de peso, redução da resistência à insulina e/ou aumento da fertilidade) e segurança (ausência de efeitos adversos, impactos na fertilidade ou no início da gestação).

Em seguida, foi desenvolvida a estratégia de busca, na qual foram feitas combinações dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) associados aos operadores booleanos (AND), em inglês, da seguinte forma: ("glucagon-like peptide-1 receptor agonists" OR "glucagon like peptide 1 receptor agonists" OR "glp 1 analogs" OR "incretin mimetics" OR "liraglutide" OR "exenatide" OR "sitagliptin phosphate") AND ("women" AND "pregnancy" AND "obesity" OR "overweight"). Os artigos e resumos foram selecionados e triados após a busca nas bases de dados eletrônicas: National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, como exposto na **Figura 1**, representada pelo fluxograma recomendado pelo PRISMA 2020.

Após definir a questão de pesquisa, a estratégia de busca e as bases fontes de consulta, registrou-se o protocolo através do National Institute for Health and Care Research - PROSPERO, disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251043644>.

Figura 1- Fluxograma de seleção dos estudos conforme Recomendação Prisma.



Fonte: Olegário BA e Sousa MNA, 2025.

RESULTADOS

No **Quadro 1**, verifica-se que os 6 ECRs incluídos no presente estudo onde estão descritos os nomes dos autores, o idioma original, os locais de publicação e o tipo de estudo dispostos em ordem alfabética.

Dentre os estudos, a maioria (83,33%; n= 5) foi escrita na língua inglesa. A publicação mais recente é do ano de 2025, publicada pela American Journal of Obstetrics & Gynecology. Ademais, não houve repetição de ano, nem de periódicos entre as publicações.

Quadro 1- Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores (Ano)	Idioma	Periódico	Tipo de Estudo
FOGHSGAARD S, et al. (2024)	Inglês	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>	Ensaio clínico randomizado
IMBROANE MR, et al. (2025)	Inglês	<i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i>	Ensaio clínico randomizado
LI R, et al. (2022)	Inglês	<i>Archives of Gynecology and Obstetrics</i>	Ensaio clínico randomizado
LIU X, et al. (2017)	Inglês	<i>Clinical Endocrinology</i>	Ensaio clínico randomizado
SALAMUN V et al. (2018)	Inglês	<i>European Journal of Endocrinology</i>	Ensaio clínico randomizado
ZHANG S (2020)	Chinês	<i>Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy</i>	Ensaio clínico randomizado

Fonte: Olegário BA e Sousa MNA, 2025.

Na **Tabela 1** estão descritas as características metodológicas dos estudos incluídos nesta RS. Assim como o **Quadro 1**, os estudos estão dispostos em ordem decrescente de acordo com o ano de publicação. Em relação à composição das amostras, as populações variaram entre 8.534, 104, 160, 89, 28 e 176 participantes. Em 100% dos estudos, as amostras foram compostas por mulheres com sobrepeso/obesidade expostas à uma avaliação acerca dos efeitos dos agonistas do GLP-1 no período antecedente à gestação. Entretanto, além desta classificação de acordo com Índice de Massa Corporal (IMC), incluíram também, em aproximadamente 66,66% (n= 4) mulheres diagnosticadas com Síndrome do Ovário Policístico e disfunção reprodutiva, em 16,66 % (n= 1) mulheres com história prévia de Diabetes Mellitus Gestacional (pDMG) e 16,66 % (n= 1) mulheres com histórico de DM2, hipertensão primária ou pré-diabetes.

Nesta RS, 100% (n= 6) dos estudos incluídos utilizaram pelo menos um medicamento análogo do GLP-1 como comparativo na intervenção, estando presentes a Liraglutida em 50% (n= 3); Exenatida em 33,33% (n= 2); e em 16,66% (n= 1) qualquer análogo do GLP-1. Da amostra total, 66,66% (n= 4) um análogo de GLP-1 foi associado a outro medicamento como intervenção, sendo eles: Metformina (n= 3), Citrato de Clomifeno (n= 1); em 16,66% (n= 1) o GLP-1A foi comparado ao placebo e em 16,66% (n= 1) foi comparado o uso de qualquer GLP-1A vs. espaço não uso de GLP-1A.

De acordo com a análise dos resultados dos estudos, apenas 50% (n= 3) abordou a presença de reações adversas durante a intervenção; 83,33% (n= 5) avaliou o parâmetros metabólicos como a tolerância à glicose, HbA1c, níveis de colesterol total, LDL e HDL no sangue e peso corporal; 66,66% (n= 4) abordou a taxa de concepção; 33,33% (n= 2) discorrer sobre as chance de progressão para diabetes mellitus gestacional; 33,33% (n= 2) abordou a ocorrência de parto prematuro e taxas de parto cesáreo; e apenas 16,66% (n=1) referiu as taxas de aborto espontâneo, nascidos vivos, ganho de peso gestacional materno e peso neonatal ao nascer.

Tabela 1- Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autores (Ano)	Amostra	Intervenções	Tempo de seguimento	Método avaliativo	Desfecho Clínico
FOGHGAAR D S, et al. (2024)	104 mulheres com sobrepeso / obesidade diagnosticadas com DMG prévio.	Investigar o efeito do tratamento de 52 semanas com liraglutida, na tolerância à glicose e no efeito da incretina em mulheres com diabetes mellitus gestacional prévio (pDMG).	52 semanas	Mulheres com sobrepeso / obesidade e pDMG foram randomizadas para liraglutida subcutânea 1,8 mg uma vez ao dia (n=49) ou placebo (n=55) por 52 semanas.	O número de mulheres com pré-diabetes foi reduzido de 64% para 10% com liraglutida vs. 50% com placebo [razão de chances ajustada 0,10 (0,03-0,32), p = 0,002].
IMBROANE MR, et al. (2025)	8.534 mulheres maiores de 18 anos que receberam cuidados de saúde com codificação de gravidez, estado de gravidez, supervisão de gravidez de alto risco, ou gravidez positiva. Seleccionadas por idade, raça, etnia, história de DM2, sobrepeso e obesidade, hipertensão primária e pré-diabetes (4.267 em cada coorte)	Avaliar a associação entre resultados obstétricos adversos e uso antecedente de agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon usando um banco de dados nacionalmente representativo.	24 meses	Foi utilizado o <i>US Collaborative Network no TriNetX</i> . A coorte de exposição foi composta por indivíduos que receberam uma prescrição de agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 nos 2 anos anteriores à gravidez. A coorte não exposta foi composta por indivíduos com história de gravidez, mas sem história prévia de uso de agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1. As coortes foram pareadas por idade, raça, etnia e história de comorbidades.	As participantes que receberam algum agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 eram menos propensas a desenvolver diabetes mellitus gestacional (18,2% vs. 15,2%, respectivamente; razão de chances, 0,81; intervalo de confiança de 95%, 0,72-0,91) e distúrbios hipertensivos da gravidez (22,8% vs. 19,9%, respectivamente; razão de chances, 0,84; intervalo de confiança de 95%, 0,76-0,94); tiveram parto prematuro (4,4% vs. 3,0%, respectivamente; oddsratio, 0,68; intervalo de confiança de 95%, 0,54-0,85) e foram submetidos a parto cesáreo (19,7% vs. 17,6%, respectivamente; oddsratio, 0,89; intervalo de confiança de 95%, 0,87-0,97).
LI R, et al. (2022)	160 mulheres chinesas com SOP com sobrepeso ou obesidade e infertilidade	Comparar a eficácia da metformina e da exenatida na taxa de gravidez espontânea, na taxa geral de gravidez após o tratamento com tecnologia de reprodução assistida (TRA) e nos resultados da gravidez na SOP com sobrepeso ou infertilidade obesa.	64 semanas	Mulheres chinesas com SOP associada a sobrepeso ou obesidade e infertilidade foram randomizadas para tratamento com exenatida ou metformina por 12 semanas. Posteriormente, todos foram tratados apenas com metformina até a confirmação da gravidez e acompanhados até o parto. Se as pacientes falharem na gravidez espontânea durante as primeiras 12 semanas, a terapia de reprodução assistida pode ser oferecida até o final de 64 semanas. O desfecho primário foi a taxa de gravidez espontânea.	Na semana 24, 29,2% das mulheres no grupo com exenatida conceberam espontaneamente, enquanto 14,7% no grupo com metformina. Na semana 64, as taxas de gravidez total foram de 79,2% no grupo exenatida e 76% no grupo metformina sem diferença significativa. Entre os dois grupos, não houve diferença significativa dos desfechos da gestação. A gravidez espontânea foi positivamente associada à redução do peso corporal e à melhora do HOMA-IR em ambos os grupos.

Autores (Ano)	Amostra	Intervenções	Tempo de seguimento	Método avaliativo	Desfecho Clínico
LIU X, et al. (2017)	176 mulheres com diagnóstico de SOP e sobrepeso/obesidade	Avaliar os efeitos da exenatido (EXE) na função reprodutiva e metabólica em SOP com sobrepeso/obesidade.	24 semanas	As mulheres foram randomizadas para receber EXE 10 µg BID (n = 88) ou metformina (MET) 1000 mg BID (n = 88) nas primeiras 12 semanas. Em seguida, todos os pacientes foram tratados apenas com MET durante as últimas 12 semanas. Por fim, após observar os parâmetros metabólicos em 0 e 12 semanas e, foi rastreada a taxa de gravidez durante as segundas 12 semanas.	Após as primeiras 12 semanas de intervenção, em comparação com o MET, os indivíduos que receberam EXE reduziram o peso, melhoraram a resistência à insulina e aumentaram a razão de frequência menstrual. Durante as últimas 12 semanas, a taxa de gravidez natural de pacientes tratadas com EXE foi significativamente maior do que as pacientes tratadas com MET (43,60% vs 18,70%, P < 0,05).
SALAMUN V et al. (2018)	28 pacientes obesas inférteis com SOP	Avaliar o impacto da liraglutida em baixa dose em combinação com metformina em comparação com a metformina isolada na taxa de gravidez de fertilização in vitro (FIV) e cumulativamente FIV (fertilização in vitro e espontânea) em mulheres obesas inférteis com SOP que anteriormente respondiam mal à redução de peso com modificação do estilo de vida e resistentes a tratamentos reprodutivos de primeira linha.	12 semanas	As pacientes foram designadas para metformina (MET) 1000 mg BID ou MET combinada 1000 mg BID e liraglutida em baixa dose 1,2 mg QD s.c. (COMBI) por 12 semanas. O protocolo de estimulação ovariana foi iniciado após um período de 4 semanas sem medicação.	Todas as intervenções terapêuticas resultaram em redução significativa do tecido adiposo visceral avaliado pela DXA e redução do HOMA-IR (p<0,001), sem diferença significativa em relação ao tratamento empregado. Após a intervenção, a FIV foi significativamente maior no COMBI (85,7%) em comparação com o MET (28,6%) (P=0,03).
ZHANG S (2020)	89 pacientes obesas com síndrome dos ovários policísticos e infertilidade	Investigar o efeito da liraglutida combinada com clomifeno nas alterações dos níveis hormonais séricos e na taxa de gravidez espontânea em mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos.	Abril de 2015 a março de 2016	Foram divididos aleatoriamente em grupo de observação (n = 45), tratado com liraglutida combinada com clomifeno. e grupo controle (n =44), tratado com clomifeno.	A liraglutida combinada ao clomifeno é capaz de reduzir o peso corporal, regular os lipídios no sangue, o metabolismo da glicose e os níveis de hormônios sexuais, além de melhorar a taxa de concepção natural dos pacientes e reduzir a incidência de reações adversas.

Fonte: Olegário BA e Sousa MNA, 2025.

No **Quadro 2**, os dois primeiros estudos destacam principalmente os desfechos obstétricos, enquanto os demais descrevem os aspectos metabólicos e/ou endócrinos observados nas mulheres. Ademais, apenas 50% (n = 3) dos estudos abordam as reações adversas e riscos da intervenção.

Quadro 2- Principais resultados dos estudos selecionados na revisão sistemática.

Autores (Ano)	Principais Resultados
FOGHSGAARD S, et al. (2024)	O tratamento com liraglutida por 52 semanas melhorou a tolerância à glicose, FPG, HbA1c e peso corporal em mulheres com sobrepeso/obesidade e pDMG. A progressão para pré-diabetes durante o uso do medicamento foi acentuadamente reduzida, mas após uma lavagem do medicamento de 1 semana, o efeito foi perdido.
IMBROANE MR, et al. (2025)	A prescrição de agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon dentro de 24 meses antes da gravidez foi associada a um risco reduzido de vários desfechos obstétricos adversos, incluindo diabetes mellitus gestacional, distúrbios hipertensivos da gravidez, parto prematuro e parto cesáreo. Isso sugere que o uso de agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon pode ser uma ferramenta poderosa para melhorar os resultados perinatais em populações de alto risco. No entanto, os autores sugerem pesquisas futuras para definir como essa classe de medicamentos é melhor incorporada clinicamente na otimização da saúde pré-concepcional.
LI R, et al. (2022)	Em chinesas com SOP, com sobrepeso ou obesidade e infertilidade, o tratamento com exenati da pré-gestacional de 12 semanas resultou em gravidez mais espontânea, provavelmente devido a uma maior redução de peso e melhora da resistência à insulina em comparação com o tratamento com metformina sem benefício óbvio na taxa geral de gravidez após terapia de reprodução assistida ou resultados de gravidez de mulheres concebidas bem-sucedidas. Além disso, as taxas de aborto espontâneo, nascido vivo, parto prematuro e incidência de diabetes gestacional e hipertensão foram semelhantes em ambos os grupos.
LIU X, et al. (2017)	A terapia EXE de curto prazo foi associada a perda de peso significativa e redução da adiposidade central, o que pode explicar ainda mais as melhorias na resistência à insulina, marcador inflamatório e ciclo menstrual, o que pode contribuir para aumentar as taxas de gravidez em mulheres com SOP, sobrepeso ou obesidade.
SALAMUN V et al. (2018)	A intervenção pré-concepcional de curto prazo com liraglutida em baixa dose como complemento à metformina foi superior à metformina isolada no aumento da FIV por TE e FIV cumulativa na obesa infértil com SOP, apesar da redução de peso comparável em ambos os braços.
ZHANG S (2020)	A liraglutida combinada ao clomifeno é capaz de reduzir o peso corporal, regular os lipídios no sangue, o metabolismo da glicose e os níveis de hormônios sexuais, além de melhorar a taxa de concepção natural dos pacientes e reduzir a incidência de reações adversas.

Fonte: Olegário BA e Sousa MNA, 2025.

De acordo com o **Quadro 1**, constatou-se a excelente qualidade metodológica dos estudos mencionados, determinada de acordo com o sistema esquematizado por Jadad AR, et al. (1996), uma vez que todos obtiveram escore máximo 5.

Tabela 2- Análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos na revisão sistemática conforme escala de Jadad.

Autores (ano)	O estudo foi descrito como randomizado?	A randomização foi descrita e é adequada	Houve comparações e resultados	As comparações e resultados foram descritos e são adequados	Foram descritas as perdas e exclusões	Total
FOGHSGAARD S, et al. (2024)	1	1	1	1	1	5
IMBROANE MR, et al. (2025)	1	1	1	1	1	5
LI R, et al.(2022)	1	1	1	1	1	5
LIU X, et al. (2017)	1	1	1	1	1	5
SALAMUN V et al. (2018)	1	1	1	1	1	5
ZHANG S (2020)	1	1	1	1	1	5

Fonte: Olegário BA e Sousa MNA, 2025.

DISCUSSÃO

De acordo com o presente estudo, apesar de atualmente existirem poucos ensaios clínicos randomizados sobre o assunto e em sua maioria, com uma pequena amostra, pode-se notar que existem diversos benefícios no uso de análogos do GLP-1 em mulheres com sobrepeso/ obesidade em idade fértil. Os estudos que estão disponíveis abordam diversos parâmetros metabólicos e reprodutivos e essa diversidade de efeitos se deve ao fato de que além do impacto neuroendócrino, o GLP-1A parece ter efeitos anti-inflamatórios e anti-fibróticos em diferentes tecidos reprodutivos periféricos, como ovários, endométrio, os quais podem ser lesados em condições como obesidade, diabetes e SOP (JENSTERLE M, et al., 2019).

É imprescindível destacar que um dos ECR apresentados foi composto por uma amostra de 8.534 mulheres (4267 indivíduos em cada grupo), e neste, a prescrição de agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon dentro de 24 meses antes da gravidez foi associada a um risco reduzido de vários desfechos obstétricos adversos, incluindo diabetes mellitus gestacional, distúrbios hipertensivos da gravidez, parto prematuro e parto cesáreo em comparação com indivíduos que não tinham prescrição para GLP-1 AR. Sugerindo assim que o uso de agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon pode ser uma ferramenta poderosa para melhorar os resultados perinatais em populações de alto risco (IMBROANE MR, et al., 2025).

Dentre os estudos, o GLP-1A mais utilizado como intervenção foi a liraglutida, agindo em parâmetros reprodutivos e/ou metabólicos. A liraglutida associada à Metformina foi comparada à metformina em monoterapia em uma amostra de 28 mulheres com obesidade, SOP e disfunção reprodutiva e constatou que aquelas que adicionaram 1,2 mg de liraglutida subcutânea (uma vez ao dia) à metformina 1000mg (duas vezes ao dia) por 12 semanas tiveram taxas de gravidez após a fertilização *in vitro* e taxa de gravidez por transferência de embriões (TE) significativamente mais altas. Além disso, a taxa geral de gravidez foi maior no grupo combinado de 9/13 (69,2%) pacientes vs. 5/14 (35,7%). Entretanto, não houve diferença significativa na perda de peso entre os dois grupos (SALAMUN V, et al., 2018).

Esta última associação de Liraglutida e Metformina também demonstrou superioridade no período pós-parto em uma amostra contendo 153 mulheres com sobrepeso/ obesidade e outras alterações metabólicas demonstrando melhora da glicemia média basal e dos índices de sensibilidade à insulina, bem como diminuição de triglicerídeos e colesterol e aumento de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) (ELKIND-HIRSCH KE, et al., 2020).

Um ECR avaliou a liraglutida combinada, porém neste, associada ao clomifeno, e o seu efeito nos níveis séricos de hormônios e na taxa de concepção natural em mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos e disfunção reprodutiva. Para isso, 89 pacientes foram tratadas no Primeiro Hospital Popular de Jinzhong, sendo selecionadas de abril de 2015 a março de 2016. Elas foram divididas aleatoriamente em Grupo de Observação tratado com liraglutida combinada com clomifeno ($n= 45$) e Grupo Controle tratado com citrato de clomifeno ($n= 44$) pelo método de randomização simples. Após o tratamento, a glicemia de jejum, a hemoglobina glicada (HbA_{1c}), o IMC, os níveis de FSH, LH, Testosterona, colesterol total (TC), triglicerídeos (TG) e lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) foram menores e os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), a taxa de ciclo menstrual, a taxa de ovulação normal e a taxa de concepção natural foram mais altas no grupo tratado com a combinação Liraglutida-Citrato de Clomifeno. Além disso, neste grupo, a taxa de mortalidade embrionária precoce foi de 6,67%, inferior a 27,27% do grupo tratado com citrato de clomifeno em monoterapia ($\chi^2 = 6,741$, $P < 0,05$) e a incidência total de reações adversas no grupo tratado com a combinação foi de 8,89%, inferior a 29,55% no grupo controle ($\chi^2 = 6,143$, $p < 0,05$) (ZHANG S, 2020).

Validando os benefícios reprodutivos e metabólicos da liraglutida, outras pesquisas demonstram resultados paralelos aos estudos citados anteriormente. Do ponto de vista reprodutivo, os resultados deste último estudo convergem a um ECR realizado com 72 mulheres diagnosticadas com SOP, no qual, foi descrita maior regularidade menstrual e redução dos níveis de andrógenos no grupo que recebeu 1,8 mg de liraglutida diária vs. placebo (NYLANDER et al., 2017).

Já do ponto de vista metabólico, um estudo investigou o efeito do tratamento com liraglutida subcutânea 1,8 mg uma vez ao dia ou placebo por 52 semanas, em uma amostra composta por mulheres com sobrepeso/ obesidade e diabetes mellitus gestacional prévio (pGDM). Ao final do estudo, os autores puderam constatar que a liraglutida melhorou a tolerância à glicose, a HbA_{1c} e o peso corporal em mulheres com sobrepeso/obesidade e a progressão para pré-diabetes durante o uso do medicamento foi acentuadamente reduzida. Entretanto, após o washout do medicamento de 1 semana, o efeito foi perdido (FOGHSGAARD S, et al., 2023).

Outro fármaco agonista do GLP-1 avaliado foi o Exenatida, sendo comparado à associação à Metformina ou à monoterapia com metformina. Outro ECR avaliou o efeito da exenatida na perda de peso, benefícios metabólicos e taxas de gravidez em pacientes com SOP com sobrepeso/ obesidade. Neste estudo prospectivo, 176 pacientes foram randomizados para tratamento com metformina 1000 mg duas vezes ao dia ou exenatida 10 mcg duas vezes ao dia por 12 semanas, seguido por 2 semanas de tratamento com metformina 1000 mg para todos os pacientes. O grupo tratado com exenatida e metformina mostrou aumento da perda de peso e gordura, bem como diminuição da resistência à insulina medida pelo HOMA IR. Além disso, estas mulheres tiveram uma taxa de frequência menstrual aumentada em 12 semanas de tratamento e uma taxa de gravidez espontânea mais alta em 12 semanas após a descontinuação do tratamento (43,6% vs. 18,7, $p < 0,05$) (LIU X, et al., 2017).

O acompanhamento do estudo supracitado foi estendido até 64 semanas e foi coordenado por outro autor. Após o período inicial de estudo de 24 semanas, as pacientes que não engravidaram receberam até três ciclos de indução da ovulação. Destas, as que ainda não conseguiram engravidar receberam um ciclo de fertilização in vitro e transferência de embriões (TE). É importante observar que neste ECR os autores sublinharam que a população era de 160 pacientes, sendo ligeiramente diferente daquela apresentada no artigo inicial, pois algumas mulheres recusaram a Terapia de Reprodução Assistida (TARV) ou tiveram TARV em uma instalação diferente. As taxas de gravidez final não diferiram significativamente entre os dois grupos, as taxas de aborto espontâneo, nascido vivo, parto prematuro e incidência de diabetes gestacional e hipertensão foram semelhantes em ambos os grupos. Outro dado obtido foi que não foi observada diferença significativa em relação ao ganho de peso gestacional materno e peso ao nascer neonatal (LI R, et al., 2022).

Em outros estudos, um GLP-1A que não foi citado nos ECRs desta RS, a sitagliptina, demonstrou exercer efeitos em fatores metabólicos e hormonais em pacientes com sobrepeso/obesidade e SOP. Um

ECR envolvendo 15 mulheres com IMC > 20 e diagnosticadas com SOP demonstrou o efeito terapêutico da sitagliptina comparado à metformina combinada ou em monoterapia e concluiu que a associação metformina-sitagliptina é mais eficaz em termos de ovulação do que os outros dois tratamentos isoladamente (PALMA JCP, et al. 2018). Convergindo a isso, outro estudo descreve que os níveis de DPP-4 são excessivamente reduzidos pela sitagliptina, o que pode reduzir indiretamente os níveis de andrógenos, sendo capaz de preservar o perfil androgênico (FERJAN S, et al., 2017).

Além dos estudos supracitados, estudos também demonstram que o efeito sinérgico da sitagliptina e da metformina combinadas pode ser mais eficaz, não apenas no controle das condições glicêmicas em pacientes, mas também no aumento dos oócitos maduros e da qualidade dos embriões em pacientes com SOP, diagnosticadas com DM tipo 2 e nunca tratadas (MODARRES SZ, et al., 2023).

De acordo com os resultados desta pesquisa, nota-se que a associação de agonista de GLP-1 a Metformina esteve presente em grande parte dos ECRs. Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2024, a metformina é um medicamento anti-hiperglicémico biguanida usado para melhorar a tolerância à glicose. Aumenta a sensibilidade de insulina no fígado reduzindo a produção hepática de glicose, aumenta a captação muscular de glicose melhorando a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos e é recomendado em mulheres com DMG sem controle glicêmico adequado com medidas não farmacológicas, como alternativa terapêutica, na inviabilidade do uso de insulina. Dito isso, a metformina apresenta diversas evidências de desfechos positivos acerca de parâmetros metabólicos e reprodutivos quando associada a um agonista do GLP-1 em mulheres com sobrepeso/ obesidade no período antecedente à gestação, tornando-se uma importante aliada nessa perspectiva.

Devido ao fato de os análogos do GLP-1 não serem aprovados durante a gestação, diferente da insulina, o número de estudos dispostos na literatura ainda é reduzido. Porém, um ECR refere segurança em casos de exposição inadvertida ao GLP-1A durante o primeiro trimestre da gravidez. Foram avaliadas 168 mulheres grávidas expostas a um GLP-1A durante o primeiro trimestre da gravidez, juntamente com dois grupos de referência (compreendendo mulheres grávidas diagnosticadas com diabetes mellitus e mulheres grávidas com sobrepeso/obesidade). Ao final, não foi identificado um padrão específico de defeitos congênitos. Além disso, a análise não revelou associação entre a exposição ao GLP-1A e um risco aumentado de defeitos congênitos importantes. Por fim, em comparação com a insulina, este estudo também não encontrou risco aumentado de malformações congênitas importantes para bebês expostos ao GLP-1A durante o período pré-concepcional (DAO K, et al., 2024).

Considerando as evidências abordadas nesta RS, os benefícios metabólicos e reprodutivos assertivos na implementação de análogos do GLP-1 em mulheres com sobrepeso/ obesidade que planejam uma gestação são indiscutíveis. Ademais, ponderando os 3 estudos incluídos na análise, as reações adversas em intervenções contendo um GLP-1A, pode-se notar que este uso está associado a um risco reduzido de vários desfechos obstétricos adversos como incidência de diabetes mellitus gestacional, distúrbios hipertensivos da gravidez, parto prematuro, parto cesáreo e taxa de mortalidade embrionária precoce. Entretanto, é indispensável rememorar que desfechos contendo benefícios maiores foram relatados quando o análogo do GLP-1 esteve associado, principalmente à metformina. Somado a isso, existem também evidências de que a exposição a GLP-1A, pelo menos no primeiro trimestre de gestação, é seguro e não foi relacionado a um risco aumentado de defeitos congênitos importantes.

Desta forma, a emergente implementação da terapia com análogos do GLP-1 em mulheres com sobrepeso/ obesidade em planejamento familiar traz consigo resultados promissores e seguros em relação a outras intervenções. Entretanto, entraves ainda necessitam ser superados, tendo em vista a vulnerabilidade desta população e os desafios para avaliar intervenções em grande escala por meio de ECRs em mulheres no período que antecede a gestação.

Por fim, este estudo é dotado de limitações advindas da heterogeneidade entre os ECRs (heterogeneidade e tamanho das amostras, tempo de seguimento, quantidade de fármacos avaliados, parâmetros observados), contudo, a partir da Escala de Jadad AR, et al. (1996) foi possível verificar que mesmo com as diferenças entre os ensaios clínicos selecionados, todos apresentaram qualidade metodológica alta, obtendo assim potenciais vieses reduzidos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos apresentados trazem dados absolutamente favoráveis ao uso dos agonistas de GLP-1, principalmente acerca de redução substancial no peso corporal, e em geral, melhora em outros parâmetros metabólicos, controle glicêmico, hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, hiperandrogenismo, função reprodutiva e redução de reações obstétricas e fetais em mulheres com sobrepeso/ obesidade que planejam uma gestação. Entretanto, apesar de existirem estudos que validam a eficácia e a segurança para implementação destes fármacos nesta população, ainda existem desafios a serem superados devido às limitações presentes nas pesquisas a respeito deste tema. Sendo assim, mais estudos clínicos são necessários a respeito das reações adversas desta terapêutica a curto e a longo prazos quando utilizada por mulheres que estão planejamento familiar, para que assim, o uso de análogos de GLP-1 seja utilizado para o benefício de mulheres com sobrepeso/ obesidade que desejam gestar de forma saudável e segura.

REFERÊNCIAS

1. ASKIE L, OFFRINGA M. Systematic reviews and meta-analysis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2015; 403-409.
2. BAYS HE, et al. Obesity algorithm eBook, presented by the Obesity Medicine Association, 2021.
3. BELL GI, et al. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature*, 1983; 304 (5924): 368-371.
4. DAO K, et al. Use of GLP1 receptor agonists in early pregnancy and reproductive safety: a multicenter, observational, prospective cohort study based on the databases of six Teratology Information Services. *BMJ open*, 2024; 14(4): e083550.
5. ELKIND-HIRSCH KE, et al. Postpartum treatment with liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy to improve metabolic status and reduce body weight in overweight/obese women with recent gestational diabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2020; 34(4): 107548.
6. FERJAN S, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin prevented weight regain in obese women with polycystic ovary syndrome previously treated with liraglutide: a pilot randomized study. *Metabolic syndrome and related disorders*, 2017; 15(10): 515-520.
7. FOGHSGAARD S, et al. Liraglutide treatment for the prevention of glucose tolerance deterioration in women with prior gestational diabetes mellitus: a 52-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2024; 26(1):201-214.
8. GAMBINERI A, et al. "Female infertility: which role for obesity?". *International journal of obesity supplements*, 2019; 9(1): 65-72.
9. GARVEY W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine Practice*, 2016; 22: 1-203.
10. GBD 2019 RISK FACTOR COLLABORATORS. Global Burden of 87 Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet*, 2020; 396: 1223–1249.
11. IMBROANE MR, et al. Preconception GLP-1 Receptor Agonist Use Associated with Decreased Risk for Adverse Obstetric Outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2025.
12. JADAD AR, et al. "Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?". *Control Clin Trials*, 1996; 17: 1-12.
13. JENSEN MD, et al. 2013 AHA/ACC/TOSS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*, 2014; 129(25): S102-S138.
14. JENSTERLE M, et al. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective. *Human reproduction update*, 2019; 25(4): 504-517.
15. JUNGHEIM ES, MOLEY KH. Current knowledge of obesity's effects in the pre-and periconceptional periods and avenues for future research. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2010; 203(6): 525-530.

16. KASUM M, et al. The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes. *Gynecological endocrinology*, 2018; 34 (3): 184-188.
17. LI R, et al. Effect of metformin and exenatide on pregnancy rate and pregnancy outcomes in overweight or obese infertility PCOS women: long-term follow-up of an RCT. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2022; 306(5): 1711-1721.
18. LIU X, et al. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*, 2017; 8 (6):767-774.
19. MODARRES SZ, et al. Comparative evaluation of metformin & sitaformin in classic PCOS patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: A randomized controlled pilot study. *Indian Journal of Medical Research*, 2023; 157(1): 66-73.
20. OUZZAN M, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*, 2016; 5:1-10.
21. PALMA JCP, et al. Comparative treatment between sitagliptin vs. metformin, alone or in combination, in patients with polycystic ovary syndrome. A clinical entity at high risk for developing diabetes mellitus and gestational diabetes: A pilot study. *Revista Medica del Hospital General de Mexico*, 2018; 81(1): 15-26.
22. NAUCK MA, MEIER JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2018; 20: 5-21.
23. NISHIYAMA Y, et al. Incretins modulate progesterone biosynthesis by regulating bone morphogenetic protein activity in rat granulosa cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2018; 178: 82-88.
24. NOMMSEN-RIVERS L, et al. Feasibility and acceptability of metformin to augment low milk supply: a pilot randomized controlled trial. *Journal of Human Lactation*, 2019; 35(2): 261-271.
25. OKUNOGBE A, et al. Economic Impacts of Overweight and Obesity. 2nd Edition with Estimates for 161 Countries. World Obesity Federation, 2022.
26. RAMLAU-HANSEN CH, et al. Subfecundity in overweight and obese couples. *Human reproduction*, 2007; 22 (6): 1634-1637.
27. SALAMUN V, et al. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *European journal of endocrinology*, 2018; 179 (1): 1-11.
28. VAN DER STEEG JW, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Human reproduction*, 2008; 23(2): 324-328.
29. YUMUK V, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obesity facts*, 2015; 8(6): 402-424.
30. ZHANG S. Effect of liraglutide combined with clomiphene on serum sex hormone levels and natural conception rate in obese women with polycystic ovary syndrome. *Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy*, 2020.