Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 876-888, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

REVISÃO SISTEMÁTICA

Uso de agonistas GLP-1 em mulheres com SOP e obesidade: efeitos no perfil metabólico e na regularização do ciclo menstrual

Use of GLP-1 agonists in women with PCOS and obesity: effects on the metabolic profile and menstrual cycle regularization

Uso de agonistas del GLP-1 en mujeres con SOP y obesidad: efectos sobre el perfil metabólico y la regularización del ciclo menstrual

Maria de Fátima Silva Crispim[1]; Milena Nunes Alves de Sousa[2] & Fabrício Kleber de Lucena Carvalho [2]

1- Graduanda em Medicina no Centro Universitário de Patos, UNIFIP, Patos, Paraíba, Brasil
2- Docente no Centro Universitário de Patos, UNIFIP, Patos, Paraíba, Brasil

Autor Correspondente
Nome: Maria de Fátima Silva Crispim
E-mail: mariacrispim@med.fiponline.edu.br

Resumo: Introdução: a síndrome dos ovários policísticos (SOP) associa-se à obesidade, à resistência à insulina e à irregularidade menstrual, e os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) surgem como opção terapêutica. Objetivo: avaliar a eficácia dos GLP-1RAs, em comparação com placebo ou terapias convencionais, sobre o perfil metabólico e a regularidade menstrual de mulheres em idade reprodutiva com SOP e obesidade. Método: revisão sistemática conforme o PRISMA, registrada no PROSPERO (CRD420261341631), com busca no PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Cochrane Library, risco de viés pelo RoB 2 e síntese narrativa. Resultados: foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados publicados entre 2016 e 2022, com 289 mulheres randomizadas e 248 que concluíram o acompanhamento (4 a 32 semanas). Contra placebo, a liraglutida 3 mg reduziu 5,7% do peso (placebo: 1,4%), diminuiu o índice de andrógenos livres e elevou de 4,5 para 8,65 o número de menstruações por ano. Associada à metformina, a exenatida semanal e a liraglutida 1,2 mg reduziram mais o peso e a glicose do que a metformina ou a liraglutida isoladas em dois estudos, mas a regularização do ciclo foi semelhante à da metformina sozinha (92,6% *versus* 88%). Os efeitos adversos mais comuns foram digestivos, leves e passageiros. Nenhum estudo teve baixo risco de viés geral. Conclusão: os GLP-1RAs parecem reduzir o peso e melhorar o metabolismo de mulheres com SOP e obesidade; o benefício sobre o ciclo menstrual é promissor, porém ainda pouco comprovado, exigindo ensaios maiores, mais longos e com placebo.

Palavras-chave: Receptor do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon. Resistência à Insulina. Síndrome do Ovário Policístico.

Abstract: Introduction: polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with obesity, insulin resistance and menstrual irregularity, and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) have emerged as a therapeutic option. Objective: to evaluate the efficacy of GLP-1RAs, compared with placebo or conventional therapies, on the metabolic profile and menstrual regularity of reproductive-age women with PCOS and obesity. Methods: systematic review following PRISMA and registered in PROSPERO (CRD420261341631), with searches in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science and the Cochrane Library, risk of bias assessed with RoB 2, and narrative synthesis. Results: six randomized clinical trials published between 2016 and 2022 were included, with 289 women randomized and 248 completing follow-up (4 to 32 weeks). Versus placebo, liraglutide 3 mg reduced body weight by 5.7% (placebo: 1.4%), lowered the free androgen index and increased menstrual cycles from 4.5 to 8.65 per year. Combined with metformin, once-weekly exenatide and liraglutide 1.2 mg reduced weight and glucose more than metformin or liraglutide alone in two studies, but cycle regularization was similar to metformin alone (92.6% *versus* 88%). The most common adverse events were gastrointestinal, mild and transient. No study had an overall low risk of bias. Conclusion: GLP-1RAs appear to reduce weight and improve metabolism in women with PCOS and obesity; the benefit on the menstrual cycle is promising but still poorly established, requiring larger, longer, placebo-controlled trials.

Key words: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor. Insulin Resistance. Polycystic Ovary Syndrome.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 876-888, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Resumen: Introducción: el síndrome de ovario poliquístico (SOP) se asocia con obesidad, resistencia a la insulina e irregularidad menstrual, y los agonistas del receptor del GLP-1 (GLP-1RA) surgen como opción terapéutica. Objetivo: evaluar la eficacia de los GLP-1RA, en comparación con placebo o terapias convencionales, sobre el perfil metabólico y la regularidad menstrual de mujeres en edad reproductiva con SOP y obesidad. Método: revisión sistemática según PRISMA, registrada en PROSPERO (CRD420261341631), con búsqueda en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Cochrane Library, riesgo de sesgo evaluado con RoB 2 y síntesis narrativa. Resultados: se incluyeron seis ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2016 y 2022, con 289 mujeres aleatorizadas y 248 que completaron el seguimiento (4 a 32 semanas). Frente a placebo, la liraglutida 3 mg redujo 5,7% del peso (placebo: 1,4%), disminuyó el índice de andrógenos libres y aumentó de 4,5 a 8,65 el número de menstruaciones por año. Asociadas a la metformina, la exenatida semanal y la liraglutida 1,2 mg redujeron más el peso y la glucosa que la metformina o la liraglutida solas en dos estudios, pero la regularización del ciclo fue similar a la de la metformina sola (92,6% *frente a* 88%). Los efectos adversos más frecuentes fueron digestivos, leves y transitorios. Ningún estudio presentó bajo riesgo de sesgo global. Conclusión: los GLP-1RA parecen reducir el peso y mejorar el metabolismo de mujeres con SOP y obesidad; el beneficio sobre el ciclo menstrual es prometedor, pero aún poco comprobado, y requiere ensayos mayores, más largos y con placebo.

Palabras clave: Receptor del Péptido 1 Similar al Glucagón. Resistencia a la Insulina. Síndrome del Ovario Poliquístico.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma desordem endocrinometabólica de elevada prevalência entre mulheres em idade reprodutiva, caracterizada por hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e alterações na morfologia ovariana. Associa-se ainda à resistência à insulina, hiperinsulinemia, obesidade e dislipidemia, configurando uma condição sistêmica que ultrapassa a esfera ginecológica (Moran *et al.*, 2022; Teede *et al.*, 2023).

A relação entre SOP e obesidade é bidirecional: o excesso de adiposidade intensifica a resistência à insulina e o hiperandrogenismo, enquanto as alterações metabólicas e hormonais da síndrome dificultam a redução ponderal (Moran *et al.*, 2022). Consequentemente, a obesidade relaciona-se à piora do perfil hormonal e metabólico, à irregularidade menstrual e ao comprometimento da função ovulatória e reprodutiva (Shipilova *et al.*, 2023).

Nesse cenário, destacam-se os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RAs), inicialmente desenvolvidos para o diabetes mellitus tipo 2 (Forslund *et al.*, 2026). Esses fármacos aumentam a secreção de insulina dependente de glicose, suprimem o glucagon, atrasam o esvaziamento gástrico e aumentam a saciedade, reduzindo a ingestão alimentar e favorecendo a perda de peso e a melhora metabólica (Sola-Leyva *et al.*, 2024). Em mulheres com SOP, o uso de semaglutida por seis meses melhorou a regularidade menstrual e reduziu a testosterona livre em comparação com o grupo controle (Zhang *et al.*, 2024), e outros autores relataram melhora do perfil lipídico e da resistência insulínica (Lin *et al.*, 2025).

Contudo, as evidências permanecem heterogêneas: os benefícios metabólicos parecem mais consistentes, ao passo que os efeitos sobre o ciclo menstrual e outros desfechos reprodutivos são

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 876-888, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

menos uniformes (Yang *et al.*, 2025; Zhang *et al.*, 2024). Assim, objetivou-se avaliar, por meio de revisão sistemática, a eficácia dos agonistas do receptor de GLP-1, em comparação com placebo ou terapias convencionais, sobre o perfil metabólico e a regularidade do ciclo menstrual em mulheres em idade reprodutiva com SOP associada à obesidade.

2 MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida conforme o PRISMA (Page *et al.*, 2021) e com protocolo registrado no PROSPERO (CRD420261341631). A pergunta de pesquisa foi estruturada pelo modelo PICO: em mulheres em idade reprodutiva com SOP associada à obesidade (P), o uso de agonistas do receptor de GLP-1 (I), quando comparado a placebo, terapias convencionais ou avaliação pré e pós-intervenção (C), é eficaz na melhora do perfil metabólico e na regularização do ciclo menstrual (O)?

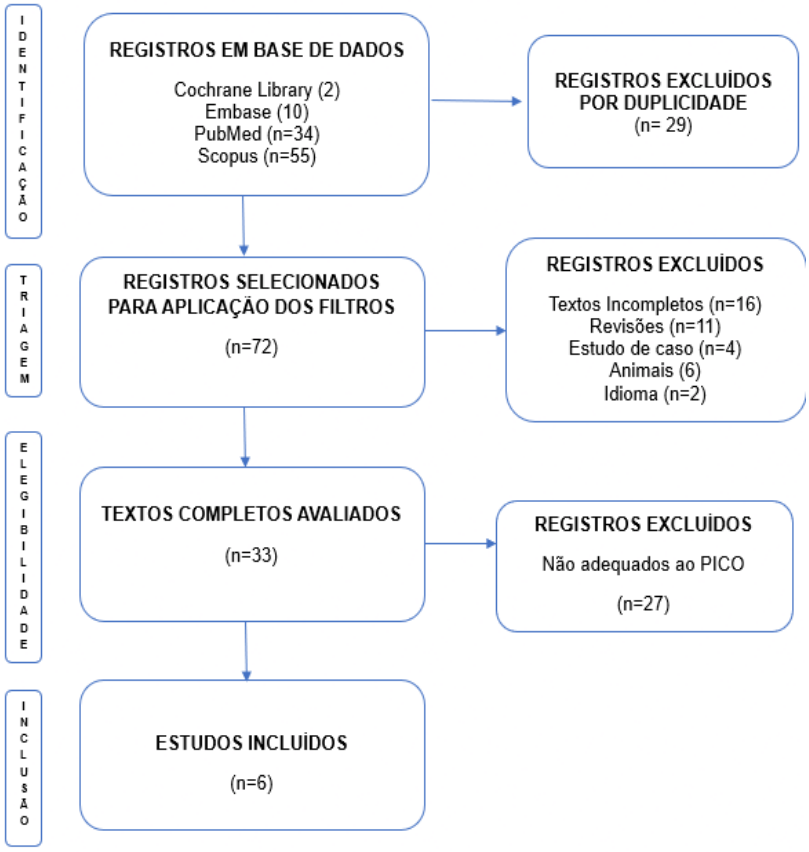
A busca foi realizada no PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Cochrane Library, sem restrição geográfica, com descritores controlados e termos livres relativos à SOP (*polycystic ovary syndrome*, PCOS), aos agonistas de GLP-1 (*liraglutide*, *semaglutide*, *exenatide*) e aos desfechos de interesse (obesidade, perda de peso, perfil metabólico, resistência à insulina, perfil lipídico, ciclo menstrual, amenorreia, oligomenorreia e ovulação), combinados pelos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos quase-experimentais e observacionais analíticos, publicados em inglês, português ou espanhol entre 2016 e 2026, que avaliaram agonistas de GLP-1 em mulheres com SOP, diagnosticada por critérios reconhecidos, e obesidade. Foram excluídos duplicatas, revisões, meta-análises, relatos e séries de casos, estudos em animais, editoriais e artigos que não abordaram os desfechos da pergunta PICO.

Dois revisores independentes realizaram a triagem por títulos e resumos e a leitura na íntegra, resolvendo as divergências por consenso ou por um terceiro revisor (Figura 1). Os dados foram extraídos em formulário padronizado (autores, ano, delineamento, população, intervenção, seguimento e desfechos) e submetidos a síntese narrativa. Os desfechos metabólicos foram a variação do índice de massa corporal, a resistência à insulina, a glicemia e o perfil lipídico; os reprodutivos, a regularidade menstrual, a ovulação e os hormônios relacionados ao hiperandrogenismo.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 876-888, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Figura 1. Fluxograma (PRISMA 2020) dos estudos incluídos na revisão sistemática.



Fonte: Adaptado de Page *et al.* (2021), a partir dos dados da pesquisa (2026).

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta RoB 2 (Sterne *et al.*, 2019), própria para ensaios clínicos randomizados, delineamento de todos os estudos incluídos; o ROBINS-I (Sterne *et al.*, 2016), previsto para estudos observacionais, não foi necessário. Por tratar-se de revisão de dados publicados, dispensou-se a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

3 RESULTADOS

3.1 Caracterização dos estudos

Foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados, todos em inglês e publicados entre 2016 e 2022, sendo um deles (Devin *et al.*, 2020) de delineamento cruzado, no qual a mesma mulher recebe

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 876-888, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

o medicamento e o placebo em períodos distintos (Quadro 1). Somadas, 289 mulheres foram randomizadas e 248 concluíram o acompanhamento, com 18 a 67 mulheres por estudo (Quadro 2).

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a revisão sistemática

Autores (Ano)	Título	Idioma	Periódico	Tipo de Estudo
Devin *et al.* (2020)	*Sitagliptin Decreases Visceral Fat and Blood Glucose in Women With Polycystic Ovarian Syndrome*	Inglês	*Clin Endocrinol Metab*	Ensaio Clínico Randomizado Cruzado
Elkind-Hirsch *et al.* (2022)	*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*	Inglês	*Fertility and Sterility*	Ensaio Clínico Randomizado
Jensterle *et al.* (2016)	*Metformin as an initial adjunct to low-dose liraglutide enhances the weight-decreasing potential of liraglutide in obese polycystic ovary syndrome: Randomized control study*	Inglês	*Experimental and Therapeutic Medicine*	Ensaio Clínico Randomizado
Jensterle *et al.* (2017)	*Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial*	Inglês	*BMC Endocrine Disorders*	Ensaio Clínico Randomizado
Ma *et al.* (2021)	*Short-term combined treatment with exenatide and metformin for overweight/obese women with polycystic ovary syndrome*	Inglês	*Chinese Medical Journal*	Ensaio Clínico Randomizado
Xing *et al*. (2022)	*Effect of metformin versus metformin plus liraglutide on gonadal and metabolic profiles in overweight patients with polycystic ovary syndrome*	Inglês	*Frontiers in Endocrinology*	Ensaio Clínico Randomizado

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

Quadro 2: Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autores (Ano)	Amostra	Intervenções	Tempo de seguimento	Método avaliativo
Devin *et al.* (2020)	23 randomizadas; 18 analisadas. Mulheres de 18 a 45 anos com SOP (Rotterdam) e IMC ≥ 25 kg/m² (média de 34,1).	Sitagliptina 100 mg/dia (inibidor da DPP-4) *versus* placebo, em delineamento cruzado, com intervalo de ≥ 8 semanas entre os períodos.	1 mês em cada período de tratamento (2 períodos).	TOTG de 75 g; DEXA (gordura visceral e corporal); função dos vasos por ultrassom da artéria braquial; coleta de hormônio do crescimento a cada 10 min por 12 h; GLP-1, insulina, IGF-1 e lipídios.
Elkind-Hirsch *et al.* (2022)	82 randomizadas (55 liraglutida; 27 placebo); 67 concluíram (44 e 23). Mulheres de 18 a 45 anos, sem diabetes, com SOP (critérios do NIH) e IMC ≥ 30 kg/m² (média de cerca de 42).	Liraglutida 3 mg/dia *versus* placebo (2:1), ambos com orientação de dieta (redução de 500–800 kcal/dia) e atividade física.	32 semanas.	Peso, IMC, cintura, relação cintura-quadril e DEXA; TOTG de 75 g; HOMA-IR e índice de Matsuda; testosterona total, SHBG, IAL e DHEAS; lipídios; número de menstruações por ano; eventos adversos.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 876-888, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Autores (Ano)	Amostra	Intervenções	Tempo de seguimento	Método avaliativo
Jensterle *et al.* (2016)	44 randomizadas (22 por grupo); 43 concluíram (21 liraglutida; 22 combinação). Mulheres com SOP fenótipo A, sem tratamento prévio, IMC ≥ 30 kg/m² (média de 37,2); idade média de 30,3 anos.	Liraglutida 1,2 mg/dia isolada *versus* liraglutida 1,2 mg/dia + metformina 2.000 mg/dia (estudo aberto, sem placebo).	12 semanas.	Peso, IMC e cintura; DEXA (gordura corporal e visceral); TOTG de 75 g; HOMA-IR; androstenediona, testosterona total e livre, SHBG, LH e FSH; síndrome metabólica; eventos adversos (semanas 4, 8 e 12).
Jensterle *et al.* (2017)	30 randomizadas (15 por grupo); 28 concluíram (14 por grupo). Mulheres com SOP fenótipo A e IMC ≥ 30 kg/m² (média de 38,3); idade média de 33,1 anos.	Liraglutida 3 mg/dia isolada *versus* liraglutida 1,2 mg/dia + metformina 2.000 mg/dia (estudo aberto, piloto).	12 semanas.	Peso, IMC e cintura; TOTG de 75 g; HOMA-IR; androstenediona, testosterona total e livre, SHBG; lipídios; eventos adversos (semanas 4, 8 e 12).
Ma *et al.* (2021)	50 randomizadas (25 por grupo); 40 concluíram (21 metformina; 19 combinação). Mulheres de 18 a 40 anos com SOP (Rotterdam) e IMC ≥ 25 kg/m² (média de cerca de 31).	Metformina 1.500 mg/dia *versus* metformina + exenatida 2 mg semanal. Todas usaram etinilestradiol + ciproterona (Diane-35).	12 semanas.	Peso, IMC, cintura e quadril; TOTG de 75 g; HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI e Matsuda; FSH, LH, estradiol, testosterona total e DHEAS; lipídios; PCR ultrassensível; eventos adversos.
Xing *et al.* (2022)	60 randomizadas (30 por grupo); 52 concluíram (25 metformina; 27 combinação). Mulheres de 18 a 40 anos com SOP (Rotterdam, fenótipo B) e IMC ≥ 24 kg/m² (média de 29,3).	Metformina 2.000 mg/dia *versus* metformina 2.000 mg/dia + liraglutida 1,2 mg/dia; mesma dieta e exercício para todas.	12 semanas (avaliações nas semanas 0, 4 e 12).	Recuperação do ciclo menstrual; peso, IMC e perímetro abdominal; glicemia e insulina de jejum, HOMA-IR; TOTG de 75 g (feito em 38 mulheres); LH, FSH, estradiol, progesterona, testosterona total, SHBG e IAL.

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.
Nota: DEXA = densitometria por raios X (medida de gordura e músculo); GLP-1 = peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1; HOMA-IR = índice que estima a resistência à insulina; IAL = índice de andrógenos livres (testosterona ativa no sangue); IMC = índice de massa corporal; SHBG = proteína que transporta a testosterona; SOP = síndrome dos ovários policísticos; TOTG = teste oral de tolerância à glicose.

A liraglutida foi o fármaco mais estudado (quatro estudos; 1,2 mg ou 3 mg por dia), seguida da exenatida semanal (Ma *et al.*, 2021). Devin *et al.* (2020) testaram a sitagliptina, que não é agonista de GLP-1, pois bloqueia a enzima que degrada o GLP-1 produzido pelo próprio organismo e aumenta seu efeito de forma indireta. Somente Elkind-Hirsch *et al.* (2022) usaram placebo; nos demais, a comparação foi com metformina ou com outra dose de liraglutida. O seguimento foi de 12 semanas em quatro estudos (66,7%), de 32 semanas em um (16,7%) e de quatro semanas por período no estudo

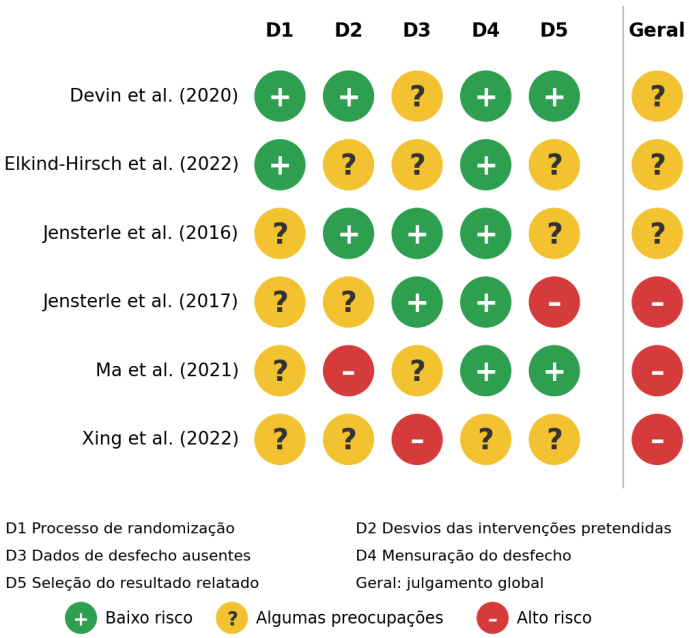
Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 876-888, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

cruzado (16,7%). Todos realizaram o teste oral de tolerância à glicose, mas apenas dois avaliaram diretamente a regularidade menstrual (Elkind-Hirsch *et al.*, 2022; Xing *et al.*, 2022). Três estudos (Devin *et al.*, 2020; Ma *et al.*, 2021; Xing *et al.*, 2022) aceitaram mulheres com sobrepeso (IMC a partir de 24 ou 25 kg/m²), e não apenas com obesidade.

3.2 Risco de viés

O RoB 2 examina cinco pontos em que um ensaio randomizado pode falhar: (D1) o sorteio das participantes; (D2) o cumprimento do tratamento planejado e a análise dos dados; (D3) a falta de dados; (D4) a medição dos resultados; e (D5) a seleção dos resultados relatados (Sterne *et al.*, 2019). O resultado está no diagrama tipo semáforo da Figura 2, em que o verde (+) indica baixo risco, o amarelo (?) algumas preocupações e o vermelho (–) alto risco.

Figura 2. Diagrama do risco de viés (RoB 2) dos estudos incluídos.



Fonte: Adaptado de Sterne *et al.* (2019), a partir dos dados da pesquisa (2026).

Nenhum estudo alcançou baixo risco geral: três apresentaram algumas preocupações (Devin *et al.*, 2020; Elkind-Hirsch *et al.*, 2022; Jensterle *et al.*, 2016) e três, alto risco (Jensterle *et al.*, 2017; Ma *et al.*, 2021; Xing *et al.*, 2022). O domínio mais seguro foi a medição dos resultados (D4), por tratar-se de medidas objetivas, como peso, cintura e exames de sangue. Os mais frágeis foram D2 e

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 876-888, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

D3: quatro estudos eram abertos, ou seja, profissionais e pacientes sabiam o tratamento em uso; Ma *et al.* (2021) analisaram apenas quem terminou o tratamento, com perda de 20% das participantes; e Xing *et al.* (2022) realizaram o teste de glicose em apenas 38 das 52 mulheres que concluíram. Em D5, Jensterle *et al.* (2017) registraram o estudo após sua realização, e Elkind-Hirsch *et al.* (2022) adotaram critério estatístico mais rígido ($P \leq 0,01$) após as perdas de participantes. Único estudo duplo-cego com placebo, Elkind-Hirsch *et al.* (2022) perdeu 18% das mulheres, mais no grupo da liraglutida, por causa de náuseas.

3.3 Desfechos metabólicos, hormonais, menstruais e de segurança

Os efeitos colaterais e os principais resultados de cada estudo estão no Quadro 3.

Quadro 3: Efeitos colaterais e principais resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autores (Ano)	Efeitos colaterais/segurança	Desfecho Clínico/Principais Resultados
Devin *et al.* (2020)	Uma mulher foi internada com pancreatite causada por pedra na vesícula após 2 doses de sitagliptina. Dor abdominal intermitente (1), tontura (2) e dor de cabeça (1) com sitagliptina; frequência cardíaca um pouco maior (67 → 71 bpm). Nenhuma hipoglicemia.	Reduziu o pico de glicose após o TOTG em 17 mg/dL ($P < 0,01$) e aumentou o GLP-1 e a insulina precoce. Reduziu a gordura visceral (1.142 → 1.055 g; $P = 0,02$), sem mudar peso ou IMC. Não aumentou o hormônio do crescimento médio da noite; não alterou função dos vasos, resistência à insulina nem hormônios masculinos. Colesterol total caiu (169 → 162 mg/dL; $P = 0,02$). Ciclo menstrual não avaliado.
Elkind-Hirsch *et al.* (2022)	Sintomas digestivos em 58,2% (liraglutida) *versus* 18,5% (placebo); náusea em 25,5% *versus* 11%. Reação no local da injeção em 5,5% (nenhuma no placebo). Abandonos: 11 com liraglutida (6 por náusea) e 4 com placebo. Duas gestações no grupo da liraglutida, com bebês saudáveis a termo.	Peso: −5,7% *versus* −1,4% ($P = 0,002$); perda ≥ 5%: 57% *versus* 22% ($P = 0,009$); perda ≥ 10%: 29,5% *versus* 8,7% ($P = 0,046$). Cintura, relação cintura-quadril, gordura corporal e gordura abdominal diminuíram mais com liraglutida. Índice de andrógenos livres: 6,9 → 5,98 (placebo: 5,6 → 6,4; $P = 0,006$). Menstruações por ano: 4,5 → 8,65 (placebo: 4,8 → 4,8; $P = 0,0001$). Glicose média no TOTG: 129 → 109 mg/dL (placebo: 127 → 126; $P = 0,009$); HOMA-IR melhorou ($P = 0,05$) e os triglicerídeos caíram ($P = 0,016$).
Jensterle *et al.* (2016)	Efeitos adversos em 38% (liraglutida) e 45% (combinação), leves e passageiros (resolvidos em até 4 semanas). Náusea: 6/21 *versus* 8/22; diarreia: 6/21 *versus* 5/22. Hipoglicemia: 1 caso (liraglutida) e 2 (combinação). Nenhum abandono por efeito adverso.	Peso: −6,2 kg (combinação) *versus* −3,8 kg (liraglutida; $P = 0,024$); IMC: −2,2 *versus* −1,4 ($P = 0,024$). Perda ≥ 5% do peso: 59,1% *versus* 42,9% (diferença não significativa). Glicose de 2 h no TOTG caiu mais com a combinação ($P = 0,031$). Androstenediona caiu só com a combinação (−2,3 *versus* 0,0 nmol/L; $P = 0,029$). Cintura e gordura visceral diminuíram nos dois grupos. Ciclo menstrual não avaliado.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 876-888, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Autores (Ano)	Efeitos colaterais/segurança	Desfecho Clínico/Principais Resultados
Jensterle *et al.* (2017)	Náusea: 8/14 (liraglutida 3 mg) *versus* 6/14 (combinação); diarreia: 5/14 *versus* 6/14. Dor de cabeça (2/14) e vômito (1/14) com liraglutida 3 mg; insônia (1/14) com a combinação. Uma hipoglicemia (liraglutida 3 mg) e sintomas de vesícula biliar em uma mulher com liraglutida 3 mg, uma semana após o fim do estudo. Efeitos leves a moderados; ninguém abandonou.	Peso: −6,3 kg (liraglutida 3 mg) *versus* −3,6 kg (combinação); diferença sem significância (P = 0,062). IMC: −2,2 *versus* −1,3 (P = 0,05); cintura: −4,2 *versus* −2,2 cm (P = 0,014). Perda ≥ 5% do peso: 57,1% *versus* 35,7% (sem diferença estatística). Glicose após o TOTG diminuiu nos dois grupos. Só a combinação reduziu a testosterona total (P = 0,023) e o LDL (P = 0,038 entre grupos); a liraglutida 3 mg aumentou o SHBG (P = 0,018). Ciclo menstrual não avaliado.
Ma et *al.* (2021)	Náusea: 40% (metformina) *versus* 44% (combinação); diarreia: 44% *versus* 36%; em geral leves a moderadas, nas primeiras 8 semanas. Com exenatida: coceira (48%) e endurecimento (44%) no local da injeção, sem abandono por isso. Dois abandonos por diarreia (um em cada grupo).	Peso: −3,8 kg (combinação) *versus* −2,1 kg (metformina; P = 0,045); IMC (P = 0,041); cintura: −4,6 *versus* −1,7 cm (P = 0,023). Perda ≥ 5% do peso: 36,8% *versus* 19,1% (sem diferença estatística). Glicemia de jejum e glicose e insulina de 2 h no TOTG caíram mais com a combinação (P < 0,05). Testosterona total caiu nos dois grupos, sem diferença (todas usavam anticoncepcional). Triglicerídeos e HDL subiram nos dois grupos. Ciclo menstrual não avaliado.
Xing et *al.* (2022)	Sintomas digestivos leves (náusea, azia, vômito, diarreia) nas primeiras 2 semanas, mais frequentes com a combinação. Duas mulheres tiveram um episódio de hipoglicemia; uma teve erupção na pele no local da injeção (combinação). Nenhuma desistência por intolerância. Três gestações (uma com metformina; duas com a combinação).	Ciclo menstrual regularizado em 12 semanas: 92,6% (combinação) *versus* 88% (metformina), sem diferença entre os grupos. Peso, IMC e circunferência abdominal caíram nos dois grupos, sem diferença entre eles. Glicemia, insulina e HOMA-IR de jejum melhoraram nos dois grupos; as áreas sob a curva do TOTG não melhoraram. A combinação foi melhor para LH (6,6 *versus* 9,8 mUI/mL; P = 0,036), progesterona (P = 0,020), testosterona total (P = 0,032), SHBG (P = 0,018) e índice de andrógenos livres (7,1 *versus* 12,7%; P = 0,004).

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

Os resultados apontam na mesma direção: os agonistas de GLP-1 ajudam a emagrecer. Contra placebo, a liraglutida 3 mg levou a perda média de 5,7% do peso, contra 1,4% (P = 0,002), e 57% das mulheres perderam pelo menos 5% do peso, contra 22% (Elkind-Hirsch *et al.*, 2022). Associada à metformina, a exenatida semanal produziu perda maior do que a metformina sozinha (3,8 kg *versus* 2,1 kg; Ma *et al.*, 2021). Entre a liraglutida e a liraglutida com metformina, os resultados variaram: a combinação foi melhor com a dose de 1,2 mg (6,2 kg *versus* 3,8 kg; Jensterle *et al.*, 2016), mas a liraglutida 3 mg isolada foi melhor em cintura e IMC (Jensterle *et al.*, 2017); em Xing *et al.* (2022), as duas estratégias reduziram o peso sem diferença entre elas. A sitagliptina não alterou o peso, embora tenha reduzido a gordura visceral (Devin *et al.*, 2020).

Houve melhora da glicose e da insulina em quase todos os estudos. Elkind-Hirsch *et al.* (2022) observaram queda da glicose média no teste de tolerância (de 129 para 109 mg/dL, contra 127 para

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 876-888, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

126 mg/dL no placebo) e melhora do HOMA-IR e dos triglicerídeos. Ma *et al.* (2021) e Jensterle *et al.* (2016) mostraram que a combinação baixou mais a glicose do que o tratamento isolado, ao passo que em Xing *et al.* (2022) e Jensterle *et al.* (2017) os grupos melhoraram de modo semelhante. A sitagliptina reduziu o pico de glicose após o teste em 17 mg/dL (Devin *et al.*, 2020).

Quanto aos hormônios masculinos, a liraglutida 3 mg reduziu o índice de andrógenos livres (de 6,9 para 5,98; no placebo, de 5,6 para 6,4; P = 0,006), principalmente por aumentar a SHBG, proteína que "segura" a testosterona no sangue (Elkind-Hirsch *et al.*, 2022). Xing *et al.* (2022) encontraram queda maior de testosterona total e do índice de andrógenos livres com a combinação do que com a metformina sozinha. Em Ma *et al.* (2021), a testosterona caiu igualmente nos dois grupos, o que pode ser efeito do anticoncepcional usado por todas.

O ciclo menstrual foi o desfecho com menos informação. Com liraglutida 3 mg, o número de menstruações subiu de 4,5 para 8,65 por ano, sem mudança no placebo (P = 0,0001), e duas participantes engravidaram durante o estudo (Elkind-Hirsch *et al.*, 2022). Em Xing *et al.* (2022), o ciclo se regularizou em 92,6% das mulheres com a combinação e em 88% com a metformina sozinha, sem diferença entre os grupos: a metformina isolada já foi eficaz.

O efeito colateral mais comum foi a náusea, geralmente leve e nas primeiras semanas. Com liraglutida 3 mg, 58,2% das mulheres tiveram sintomas digestivos, contra 18,5% no placebo, e seis das 55 abandonaram o tratamento por náuseas (Elkind-Hirsch *et al.*, 2022). A exenatida semanal causou coceira (48%) e endurecimento (44%) no local da injeção (Ma *et al.*, 2021). Houve ainda um caso de pancreatite por pedra na vesícula com sitagliptina (Devin *et al.*, 2020).

4 DISCUSSÃO

De modo geral, os achados vão na mesma direção de estudos que relataram melhora do ciclo, dos hormônios, do perfil lipídico e da resistência à insulina (Zhang *et al.*, 2024; Lin *et al.*, 2025) e acrescentam um efeito consistente sobre o peso. A perda de peso parece depender da dose: a liraglutida 3 mg produziu a maior perda contra placebo (Elkind-Hirsch *et al.*, 2022) e, em 12 semanas, tendeu a superar a combinação de liraglutida 1,2 mg com metformina (Jensterle *et al.*, 2017). Isso é relevante porque perder 5% do peso já costuma melhorar o quadro da SOP, como lembram Ma *et al.* (2021), e mais da metade das mulheres com liraglutida 3 mg alcançou essa meta.

O uso junto com a metformina rendeu resultados menos uniformes. Em Ma *et al.* (2021) e Jensterle *et al.* (2016), a combinação reduziu mais o peso e a glicose do que o tratamento isolado,

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 876-888, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

mas em Xing *et al.* (2022) as duas estratégias funcionaram de modo parecido, o que pode refletir doses e medicamentos distintos, acompanhamento curto, ausência de placebo e a população de Xing *et al.* (2022), com IMC médio de 29, menor do que o das mulheres dos estudos europeus (37 a 38). Os autores sugerem que a metformina pode aumentar o GLP-1 e a resposta a ele, o que explicaria um efeito somado, mas essa hipótese ainda não foi comprovada.

Sobre o metabolismo, a queda da glicose foi o achado mais constante, enquanto os índices de resistência à insulina variaram: melhoraram com a liraglutida 3 mg (valor limítrofe, P = 0,05) e em Xing *et al.* (2022), mas não diferiram entre os grupos nos demais estudos. A sitagliptina de Devin *et al.* (2020) baixou o pico de glicose sem alterar o peso, o que sugere que parte do efeito vem da insulina liberada mais cedo, e não só do emagrecimento; por não ser agonista de GLP-1, porém, seus resultados servem apenas como apoio indireto.

Sobre os hormônios e o ciclo menstrual, o quadro é promissor, porém menos sólido. A liraglutida 3 mg reduziu a testosterona ativa por elevar a SHBG e dobrou o número de menstruações por ano, com duas gestações no grupo tratado (Elkind-Hirsch *et al.*, 2022). Em contrapartida, Xing *et al.* (2022) mostraram que a metformina sozinha já regularizou o ciclo em 88% das mulheres, de modo que o ganho adicional do GLP-1RA sobre o ciclo não ficou demonstrado, embora a combinação tenha reduzido mais o LH, a testosterona e o índice de andrógenos livres. Apenas dois estudos avaliaram diretamente o ciclo, e em Ma *et al.* (2021) o anticoncepcional usado por todas dificulta a interpretação.

Quanto à segurança, os efeitos foram sobretudo digestivos, leves e passageiros, mas a tolerância tendeu a piorar com a dose: seis mulheres abandonaram a liraglutida 3 mg por náusea no estudo de 32 semanas (Elkind-Hirsch *et al.*, 2022), ao passo que nos estudos de 12 semanas ninguém abandonou por efeitos adversos, mesmo com 3 mg (Jensterle *et al.*, 2017), o que pode refletir o menor tempo de uso. A exenatida semanal exige atenção à pele no local da aplicação (Ma *et al.*, 2021). Dois estudos registraram gestações durante o tratamento (Elkind-Hirsch *et al.*, 2022; Xing *et al.*, 2022), o que torna necessário o uso de contracepção eficaz enquanto o medicamento é utilizado. Um caso de pancreatite (Devin *et al.*, 2020) e sintomas de vesícula biliar (Jensterle *et al.*, 2017) merecem vigilância, embora sejam poucos para tirar conclusões.

Por fim, é preciso cautela com a qualidade da evidência. Nenhum estudo teve baixo risco de viés, apenas um usou placebo e todos tiveram amostras pequenas e curto tempo de exposição, o que impede saber se os benefícios se mantêm após a suspensão do fármaco. As diferenças de dose, de medicamentos associados e de critérios de IMC inviabilizaram a meta-análise e justificam a síntese narrativa. Além disso, nenhum estudo avaliou a semaglutida ou a tirzepatida, de modo que os

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 876-888, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

resultados se aplicam sobretudo à liraglutida. Como limitações da revisão, destacam-se a restrição a três idiomas e a possibilidade de viés de publicação.

5 CONCLUSÃO

Os seis ensaios clínicos analisados indicam que os agonistas do receptor de GLP-1 são eficazes para reduzir o peso e melhorar o perfil metabólico de mulheres em idade reprodutiva com SOP e obesidade, com destaque para a liraglutida 3 mg, única comparada ao placebo, que também reduziu a testosterona ativa e aumentou o número de menstruações por ano. A associação com a metformina mostrou vantagem sobre o tratamento isolado no peso e na glicose em parte dos estudos, mas não na regularização do ciclo, que a metformina sozinha também alcançou. Os efeitos adversos, principalmente digestivos, foram em geral leves e transitórios, porém tenderam a ser mais frequentes com doses altas, e o uso exige contracepção eficaz.

Conclui-se que os GLP-1RAs são uma alternativa promissora no manejo da SOP com obesidade, sobretudo pelo benefício metabólico, mas a confiança nos resultados é limitada pelo tamanho pequeno, pela curta duração e pelo risco de viés dos estudos, e o efeito sobre o ciclo menstrual ainda precisa ser confirmado. Recomendam-se ensaios randomizados maiores, duplo-cegos, com placebo, seguimento mais longo, avaliação padronizada da menstruação e da ovulação e inclusão de outros agonistas, como a semaglutida.

REFERÊNCIAS

DEVIN, J. K. et al. Sitagliptin decreases visceral fat and blood glucose in women with polycystic ovarian syndrome. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Washington, v. 105, n. 1, p. 136-151, jan. 2020. DOI: 10.1210/clinem/dgz028.

ELKIND-HIRSCH, K. E. et al. 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. **Fertility and Sterility**, New York, v. 118, n. 2, p. 371-381, ago. 2022. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.027.

FORSLUND, M. et al. GLP-1 receptor agonist treatment in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Endocrinology**, v. 194, n. 3, p. S25-S39, 2026. DOI: 10.1093/ejendo/lvag033.

JENSTERLE, M. et al. Metformin as an initial adjunct to low-dose liraglutide enhances the weight-decreasing potential of liraglutide in obese polycystic ovary syndrome: randomized control study.

Experimental and Therapeutic Medicine, Athens, v. 11, n. 4, p. 1194-1200, 2016. DOI: 10.3892/etm.2016.3081.

JENSTERLE, M. et al. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. **BMC Endocrine Disorders**, London, v. 17, art. 5, 2017. DOI: 10.1186/s12902-017-0155-9.

LIN, S. et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists on weight management and metabolic parameters in PCOS women: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, p. 16512, 2025.

MA, R.-L. et al. Short-term combined treatment with exenatide and metformin for overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. **Chinese Medical Journal**, Beijing, v. 134, n. 23, p. 2882-2889, 2021. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001712.

MORAN, L. J. et al. Perspectives of allied health professionals on implementation of the lifestyle polycystic ovary syndrome guidelines: a qualitative study. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 122, n. 7, p. 1305-1316, 2022.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, London, v. 372, art. n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

SHIPILOVA, G. A. et al. Effectiveness and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in women with polycystic ovary syndrome and obesity. **Obstetrics and Gynecology**, n. 3, p. 45-51, 2026.

STERNE, J. A. C. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, London, v. 355, art. i4919, 2016. DOI: 10.1136/bmj.i4919.

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, London, v. 366, art. l4898, 2019. DOI: 10.1136/bmj.l4898.

TEEDE, H. J. et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, New York, v. 120, n. 4, p. 767-793, 2023. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.07.025.

XING, C. et al. Effect of metformin versus metformin plus liraglutide on gonadal and metabolic profiles in overweight patients with polycystic ovary syndrome. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, v. 13, art. 945609, 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.945609.

ZHANG, J. et al. Global burden and epidemiological prediction of polycystic ovary syndrome from 1990 to 2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. **PLoS One**, v. 19, n. 7, e0306991, 2024. DOI: 10.1371/journal.pone.0306991.