DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

Brazilian Medical Students Journal

REVISÃO DE LITERATURA

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA INFERTILIDADE EM MULHERES COM SOP: UMA REVISÃO DE ESCOPO

GLP-1 ANALOGUES IN THE TREATMENT OF INFERTILITY IN WOMEN WITH PCOS: A SCOPING REVIEW

Letícia Moreira Ribeiro[1]; *Maria Carolina Butzen*[1]; *Anna Gabriela W. Ledesma*[1] e *Maria Luísa R. Dadalt*[1].

1. Universidade do Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP), Caçador, Santa Catarina/SC, Brasil.

* malu_dadalt@hotmail.com

Editor Associado: Caroline Cristine Almeida Balieiro.
Recebido: 05/11/2025. **Aceito:** 31/07/2026. **Publicado:** 08/09/2026.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio endocrinológico que afeta milhares de mulheres, principalmente em idade fértil, impactando, sobretudo, sua própria fertilidade. Diante disso, o tratamento pode ganhar um excelente aliado principalmente no que se refere à infertilidade. O principal objetivo desta revisão foi avaliar a terapia utilizada atualmente com Metformina e, diante disso, buscar estudos que a comparassem a algum análogo do GLP-1, como a Liraglutida ou Exenatida, para observar se os análogos do GLP-1 são realmente uma terapia promissora para essas pacientes. **METODOLOGIA:** Este artigo é uma revisão de escopo da literatura sobre tratamentos da infertilidade em mulheres com SOP, incluindo artigos publicados de 1960 a 2025, em português e inglês, que abordassem o papel direto ou indireto dos análogos do GLP-1 no tratamento da infertilidade em mulheres com SOP. A pesquisa foi estruturada com base na ferramenta PICO e para busca dos artigos, foram utilizadas as bases de dados PubMED e Cochrane Library. Foram analisados estudos sobre as terapias convencionais e novas abordagens terapêuticas utilizando análogos GLP-1 e excluídos estudos em animais, cartas ao editor, ensaios clínicos em andamento, protocolos de estudo, ou que não correspondiam ao objetivo proposto. **RESULTADOS:** Foram encontrados 118 artigos. A revisão revelou que o tratamento farmacológico convencional isolado, seja com a metformina ou análogos GLP-1, é eficaz, mas limitado. Estudos que usaram terapias combinadas obtiveram melhores desfechos antropométricos, endócrinos e metabólicos. **DISCUSSÃO:** Os análogos de GLP-1, como liraglutida e exenatida, mostraram-se eficazes na perda de peso, melhora da resistência à insulina e dos parâmetros reprodutivos em mulheres com SOP, com impacto indireto positivo na fertilidade. Apesar dos resultados promissores, a heterogeneidade metodológica e o pequeno tamanho amostral dos estudos exigem cautela na interpretação. Assim, são necessários ensaios clínicos mais robustos e de longo prazo para consolidar sua aplicação na infertilidade associada à doença. **CONCLUSÃO:** Apesar de existirem tratamentos usuais para a infertilidade causada pela SOP, é essencial, por meio da continuidade das pesquisas, ampliar as opções terapêuticas para o melhor manejo das pacientes portadoras da síndrome que tenham o desejo de ter filhos.

PALAVRAS-CHAVE: *Síndrome do Ovário Policístico; Infertilidade feminina; Análogos GLP-1; Liraglutida; Metformina.*

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

ABSTRACT

INTRODUCTION: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrinological disorder affecting thousands of women, mainly of childbearing age, particularly impacting their fertility. Therefore, treatment can be a valuable tool, especially in addressing infertility. The main objective of this review was to evaluate the current therapy using Metformin and, consequently, to search for studies comparing it to GLP-1 analogs, such as Liraglutide or Exenatide, to observe whether GLP-1 analogs are truly a promising therapy for these patients. **METHODOLOGY:** This article is a scoping review of the literature on infertility treatments in women with PCOS, including articles published from 1960 to 2025, in Portuguese and English, that addressed the direct or indirect role of GLP-1 analogs in the treatment of infertility in women with PCOS. The search was structured using the PICO tool, and the PubMed and Cochrane Library databases were used to search for articles. Studies on conventional therapies and new therapeutic approaches using GLP-1 analogs were analyzed, and studies in animals, letters to the editor, ongoing clinical trials, study protocols, or those that did not correspond to the proposed objective were excluded. **RESULTS:** 118 articles were found. The review revealed that conventional pharmacological treatment alone, whether with metformin or GLP-1 analogs, is effective but limited. Studies that used combined therapies obtained better anthropometric, endocrine, and metabolic outcomes. **DISCUSSION:** GLP-1 analogs, such as liraglutide and exenatide, have been shown to be effective in weight loss, improving insulin resistance and reproductive parameters in women with PCOS, with a positive indirect impact on fertility. Despite the promising results, the methodological heterogeneity and small sample size of the studies require caution in interpretation. Thus, more robust and long-term clinical trials are needed to consolidate their application in infertility associated with the disease. **CONCLUSION:** Although there are usual treatments for infertility caused by PCOS, it is essential, through continued research, to expand therapeutic options for the better management of patients with the syndrome who wish to have children.

KEYWORDS: *Polycystic Ovary Syndrome; Female infertility; GLP-1 analogs; Liraglutide; Metformin.*

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), ou ainda, síndrome anovulatória crônica, é considerada possivelmente a patologia endocrinológica de maior prevalência no público feminino, acometendo 5-10% das mulheres em idade reprodutiva, manifestando-se comumente, com infertilidade[1] nessa população. Enquanto entidade clínica, é uma patologia heterogênea, que se define por combinar hiperandrogenismo, podendo se manifestar com hirsutismo, irregularidade menstrual e/ou disfunção ovariana, com oligo ou anovulação e/ou uma morfologia policística no ovário, por exclusão de outros diagnósticos[2].

Outro aspecto relevante da SOP, apesar de ainda não totalmente esclarecido, é sua correlação com a resistência insulínica (RI) e a hiperinsulinemia compensatória, permanecendo estes como elementos primordiais na etiopatogenia da SOP[3], independente de apresentar ou não obesidade[4].

O tratamento da síndrome é variado e depende de sua apresentação clínica. Contudo, para a infertilidade, medicamentos anti-hiperglicemiantes como a metformina já se estabeleceram como eficazes em reduzir o risco do desenvolvimento de Diabetes Mellitus (DM), melhorar a sensibilidade à insulina e as taxas de ovulação. Outros tratamentos vigentes, como os inibidores da aromatase e moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERM) também são utilizados, porém usados apenas com a finalidade de induzir a ovulação, não alterando metabolismo ou outras manifestações da SOP[2].

Nesse contexto, os análogos do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) têm emergido como uma alternativa terapêutica promissora no manejo da síndrome dos ovários policísticos (SOP), especialmente em mulheres com sobrepeso e obesidade, com foco na redução ponderal e melhora metabólica. Esses fármacos atuam estimulando a secreção de insulina dependente de glicose e têm sido associados à diminuição do índice de massa corporal, melhora da sensibilidade à insulina e redução de níveis hormonais, como a testosterona, além de impacto positivo na taxa de ovulação. No entanto, apesar dos resultados promissores, e de revisões prévias já sugerirem resultados metabólicos e de saúde geral positivos nessa população, desconhecemos estudos que sintetizam o conhecimento atual quanto aos desfechos reprodutivos, especialmente com bom poder amostral e seguimento prolongado, em mulheres que sofrem com a síndrome[5].

Portanto, o objetivo do presente estudo foi revisar a eficácia dessa classe farmacológica no tratamento da infertilidade das mulheres com SOP, seja em conjunto com as terapias convencionais, ou usada de forma isolada em comparação com a terapia com metformina.

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de escopo, realizada de acordo com as diretrizes PRISMA – ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews), que não foi registrada em plataforma específica prévia à sua condução. A escolha da revisão de escopo fundamentou-se na natureza ampla da questão de pesquisa e no estágio ainda emergente das evidências sobre o uso de análogos do GLP-1 para infertilidade em mulheres SOP. Considerando a heterogeneidade dos delineamentos metodológicos disponíveis, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais e outras formas de investigação, bem como a diversidade dos desfechos avaliados, objetivou-se sintetizar de forma abrangente o conhecimento existente sobre o tema.

A pesquisa foi realizada durante os meses de janeiro a junho de 2025 e estruturada com base na ferramenta PICO (Quadro 1: anexo A). Para busca dos artigos, foram utilizadas as bases de dados PubMED e Cochrane Library, sendo incluídos estudos publicados no período de 1960-2025, nos idiomas português e inglês, que abordassem o papel direto ou indireto dos análogos do GLP-1 no tratamento da infertilidade em mulheres com SOP. Foram excluídos estudos em animais, cartas ao editor, ensaios clínicos em andamento, protocolos de estudo, textos incompletos, que não abordavam o assunto na íntegra ou que não correspondiam ao objetivo proposto.

Quadro 1. Estratégia PICO

Acrônimo	Descrição	Definição
P	Paciente	Mulheres com SOP
I	Intervenção	Uso dos análogos do GLP-1
C	Controle	Metformina
O	Desfecho	Infertilidade

Fonte: Os autores (2025)

A estratégia de busca foi organizada utilizando os termos “polycystic ovarian syndrome”, “liraglutide”, “Glucagon-like peptide 1 receptor agonists” e “pregnancy” como palavras-chave, baseados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e nos Medical Subject Headings (MeSH) inseridas na seção “All Fields” na plataforma Pubmed e “All Text” na plataforma Cochrane respectivamente. A associação dos descritores foi elaborada por meio dos operadores booleanos AND e OR nas bases de dados selecionadas, sendo a estratégia de busca descrita no Quadro 2 (anexo B).

Quadro 2. Estratégia de pesquisa na biblioteca de dados Pubmed

#1 polycystic ovarian syndrome [Mesh] OR (Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Polycystic Ovarian syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic ovary syndrome OR Sclerocystic ovarian degeneration OR Ovarian degeneration, sclerocystic OR sclerocystic ovary syndrome OR Stein-leventhal syndrome OR stein leventhal syndrome OR syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic ovaries OR Ovary, sclerocystic OR Sclerocystic ovary)
#2 liraglutide [Mesh] OR (NN 2211 OR NN-2211 OR NN 2211 OR Victoza OR Saxenda OR semaglutide OR ozempic OR rybelsus OR wegovy)
#3 Glucagon-like peptide-1 receptor agonists [Mesh] OR (glucagon like peptide 1 receptor agonists OR GLP-1 agonists OR agonists, GLP-1 OR GLP 1 agonists OR GLP-1 receptor agonists OR GLP 1 receptor agonists OR GLP1 agonists OR Agonists, GLP1 OR GLP-1R Agonists OR agonists, GLP-1R OR GLP 1R agonists OR GLP1R agonists OR Agonists, GLP1R OR Incretin mimetics OR GLP-1 analogs OR GLP 1 analogs)

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

#4 Pregnancy [Mesh] OR (pregnant OR reproductive OR infertility OR fertility preconception OR ovulation OR IVF OR in vitro fertilization OR sterility, reproductive OR reproductive sterility OR sterility OR subfertility OR sub-fertility)
#1 AND #2 AND #3 AND # 4

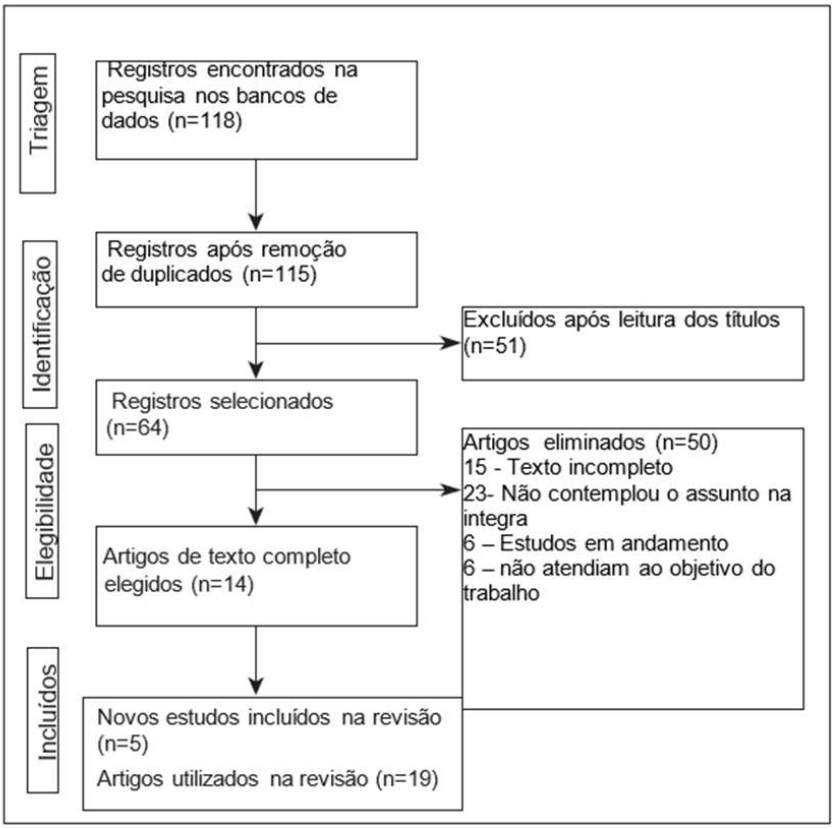
Fonte: Os autores (2025)

As pesquisas realizadas nas bases de dados seguiram três etapas, que incluíram: leitura de títulos e resumos e leitura completa dos artigos para a extração de dados e análise cautelosa de cada componente, sendo essas: autor, título, resumo, ano e conclusões. Buscou-se principalmente por desfechos como níveis de andrógenos, dosagem de FSH, frequência menstrual, taxa de ovulação, taxa de prenhez, efeitos colaterais e perfil antropométrico, metabólico e hormonal. Cada etapa foi realizada por 2 avaliadores independentes e em casos de discordância, um terceiro avaliador foi consultado. Esta revisão não realizou análise de risco de viés devido à heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos.

RESULTADOS

Um total de 118 artigos foi encontrado. O fluxograma com as etapas de seleção está exposto na figura 1. Após a exclusão das duplicatas, 115 permaneceram, sendo 51 removidos após leitura de títulos e resumos, restando 64 artigos para leitura na íntegra. Após essa etapa, restaram 19 artigos, sendo destes, 5 incluídos por referência cruzada. Os outros 50 artigos foram excluídos pelos seguintes motivos: 15 deles não estavam disponíveis em texto completo, 23 não contemplavam o tema na íntegra, 6 deles ainda eram estudos em andamento e 6 não atendiam ao objetivo do trabalho.

Figura 1. Fluxograma para obtenção de artigos



Fonte: Os autores (2025)

Os resultados foram agrupados de maneira padronizada no quadro 3, onde estão descritos o autor e ano, participantes, intervenção, desfechos avaliados e resultados encontrados, em ordem cronológica de publicação.

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

Quadro 3. Características dos estudos				
Autor e Ano	**Participantes**	**Tipo de estudo/ Intervenção**	**Desfechos avaliados**	**Resultados encontrados**
Livadas S et al. 2020	5 com HAIR-AN	Série de casos/ Liraglutida na dose de 1,8 mg/dia por um período médio de 14 ± 4 meses.	Níveis andrógenos, ciclicidade menstrual e grau de hirsutismo	Melhora significativa do padrão do ciclo menstrual e grau de hirsutismo (p < 0,05 para todas as comparações). Além disso, uma mulher engravidou durante o tratamento com liraglutida, dando à luz uma criança saudável. A liraglutida foi descontinuada quando a gravidez foi certificada.
Malin Nylander et al. 2017	65 mulheres com SOP	Ensaio clínico duplo-cego e randomizado/ para intervenção com o análogo do GLP-1, liraglutida, ou placebo (1,8 mg/dia), na proporção de 2:1. Por 26 semanas	Padrão de sangramento, os níveis de hormônios sexuais (SHBG) e gonadotrofinas	A taxa de sangramento melhorou com liraglutida: 0,28 (IC 95% 0,20 a 0,36, P < 0,001); placebo: 0,14 (IC 95% 0,02 a 0,26, P < 0,05); diferença entre os grupos: 0,14 (IC 95% 0,03 a 0,24, P < 0,05). No grupo liraglutida, a SHBG aumentou em 7,4 nmol/L (IC 95% 4,1 a 10,7) e a testosterona livre diminuiu em 0,005 nmol/L (IC 95% -0,009 a -0,001).
Cena H et al. 2020	72 mulheres com SOP	Série de casos/ liraglutida 1.8mg/dia ou placebo numa proporção de 2:1, de forma randomizada	Taxa de androgênios, níveis de hormônio anti-mulleriano, hormônios sexuais (SHBG).	Após 26 semanas, o grupo da liraglutida mostrou superioridade ao placebo em relação a

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

				perda de peso, com diminuição de 5,2 kg em média comparado ao placebo (p< 0,01), redução da testosterona livre em 19% (*P* = 0,054), e um aumento do SHBG (*P* = 0,03)./
Siamashvili M, et al 2021	28 mulheres inférteis com obesidade e SOP, na primeira ou segunda tentativa de fertilização in vitro	Ensaio clínico randomizado para intervenção no grupo (1) metformina: 1000 mg duas vezes ao dia (n = 14) e grupo (2) combinado de: metformina 1000 mg BID + liraglutida 1,2 mg sc (n = 14)	Peso, IMC, SHBG e taxa de gravidez;	Perda de peso, aumento significativo de SHBG em ambos os grupos; Taxa de gravidez com fertilização in vitro no grupo combinado aumentou em 86% em comparação a metformina sozinha 29% (p = 0.03).
Bader S et al. 2024	488 mulheres, obesas/sobrepeso com SOP	Ensaio clínico randomizado em intervenção com Liraglutida 3mg, vs Metformina e Liraglutida vs metformina e placebo	Dosagem de androgênios, SHBG	Melhora na SHBG (Lira isolada p= 0,018 e combi p=0,43) e diminuição de androgênios na terapia combinada (p= 0,023 em comparação com a liraglutida isolada (P=0,065).
Papaetis GS 2020	36 mulheres obesas com SOP	Ensaio clínico randomizado/ Liraglutida 1.2mg diariamente (n=11), Metformina 1g BID(n=14) ou a combinação de liraglutda 1.2mg com 1g de metformina BID.	Dosagem de androstenediona e frequência menstrual.	Redução em níveis de androstenediona (2.2 ± 3.7 nmol/L), enquanto a liraglutida e metformina isoladamente promoveram um aumento de (1.9 ± 4.2 and 0.8 ± 1.70 nmol/L, respectivamente).

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

				Frequência menstrual não teve mudanças significativas em nenhum grupo.
Zhou L et al. 2023	840 pacientes com SOP	Revisão da literatura/ Análogo GLP 1	Taxa de gravidez, frequência menstrual, sensibilidade á insulina (HOMA IR), SHBG.	Melhora a taxa de gravidez natural (RR: 1,72, IC de 95% 1,22 a 2,43, I^2 = 0%, P = 0,002), a ciclicidade menstrual, a sensibilidade á insulina, a antropometria e os índices hormonais (teste de Harbord-Egger, P = 0,874,P = 0,214, respectivamente) ;
Xing C et al. 2022	52 pacientes com SOP fenótipo B	Metformina (MET) ou MET + liraglutida (COMB) por 12 semanas	Medidas antropométricas, ciclicidade menstrual, perfil gonadal.	Terapia combinada foi superior na melhora de anormalidades reprodutivas com 88,00% de melhora da ciclicidade no grupo metformina (P < 0,01) e 92,59% no grupo combinado (P < 0,01), hiperandrogenicas com 0,84 +/- 0,25 de TT para grupo MET e 0,79 +/- 0,20 com grupo combinado (p=0,408). LH (P < 0,01), FSH (P < 0,01), Progesterona (P < 0,01) e TT (P < 0,01) melhoraram significativamente apenas no grupo COMB;

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

Salamun V et al. 2018	28 pacientes obesas e inférteis com SOP	Estudo prospectivo, randomizado e aberto / Grupos Metformina (MET) 1000 mg duas vezes ao dia ou MET 1000 mg duas vezes ao dia combinado com liraglutida em baixa dose 1,2 mg uma vez ao dia (COMBI), por 12 semanas.	A taxa de prenhez (PR) na fertilização in vitro foi definida como o número de gestações clínicas confirmadas pela visualização ultrassonográfica da atividade cardíaca fetal, dividido pelo número total de ciclos realizados ou transferências de embriões (TE). A PR espontânea foi acompanhada por 12 meses.	A taxa de prenhez por transferência de embriões foi significativamente maior no grupo combinado (85,7%) em comparação com o grupo Metformina (28,6%) (p = 0,03). A taxa de prenhez cumulativa no período de 12 meses foi de 69,2% no grupo combinado, em comparação com 35,7% no grupo metformina.
Sever MJ et al. 2014	40 mulheres obesas com SOP, pré-tratadas com metformina por pelo menos 6 meses	Ensaio clínico randomizado em metformina (MET) 1000 mg BID, liraglutida (LIRA) 1,2 mg uma vez ao dia (sc) ou combinação de MET 1000 mg BID e LIRA (COMBI) 1,2 mg uma vez ao dia (sc). A intervenção no estilo de vida não foi ativamente promovida.	Frequência menstrual,	Não obtiveram alterações estatisticamente relevantes em relação a frequência menstrual,
Yang Q et al. 2016	1 paciente com infertilidade por SOP.	Relato de caso/ Exenatida foi iniciado para intervenção por 2 meses	Fertilidade	O tratamento com exenatida foi bem-sucedido na melhora da RI; depois disso, a mulher infértil com SOP engravidou.
Zheng-Rong Ye et al. 2023	785 pacientes com SOP	Revisão sistemática com meta-análise/ 385 receberam exenatida e 400 receberam metformina.	Taxa de gravidez, taxa de ovulação.	Comparado com a metformina, o exenatida foi significativamente mais eficaz no tratamento desses

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

				pacientes, aumento da taxa de gravidez (risco relativo (RR) = 1,93, intervalo de confiança (IC) de 95% 1,28 a 2,92, P = 0,002), maior taxa de ovulação (RR = 1,41, IC de 95% 1,11 a 1,80, P = 0,004)
Zheng, S. et al. 2017	82 mulheres com SOP comsobrepeso ou obesidade;	Ensaio clínico randomizado em exenatida 10 µg BID por via subcutânea, n = 41) ou metformina (1000 mg BID por via oral, n = 41) por 12 semanas	Peso, SHBG, frequência menstrual;	O tratamento com Exenatida foi superior ao tratamento com Metformina na perda de peso, enquanto a SHBG aumentou significativamente com ambos os tratamentos sem diferença significativa entre os dois grupos O tratamento com Exenatida foi superior ao tratamento com Metformina na redução da PCRus com ambos os tratamentos levando a um aumento significativo. Os períodos menstruais, a pontuação mFG e a pontuação de Rosenfield não foram significativamente diferentes antes e depois do tratamento para nenhum dos grupos.
Hu Y et al. 2023	1.059 mulheres com SOP	Exenatida vs metformina	Taxa de gravidez, SHBG, FSH	Exenatida foi superior á metformina em taxa

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

			(hormônio folículo estimulante), Testosterona	de gravidez (RR 1.85 [95% CI 1.19,2.86] P = 0.006), SHBG ([95% CI 3.82,6.18] P < 0.001), FSH (MD 0.82 [95% 0.41,1.24] P < 0.001) e TT SMD -0.43 [95% CI -0.84, -0.03] P = 0.04).
Karen Elkind-Hirsch et al. 2008	42 oligo ovulatórias com sobrepeso e SOP	3 grupos: Metformina [1000 mg duas vezes ao dia (BID)], Exenatida (10 µg BID) ou a combinação das medicações (Metformina 1000 mg BID e exenatida 10 µg BID) por 24 semanas.	Ciclicidade menstrual, taxa de ovulação, androgenios, sensibilidade á insulina, peso e circunferência abdominal.	A terapia combinada foi superior à monoterapia com EX ou metformina na melhora da ciclicidade menstrual, da taxa de ovulação, do índice de andrógenos livres e das medidas de sensibilidade à insulina, além da redução de peso e gordura abdominal.
Lamos EM 2017	60 mulheres com SOP em sobrepeso	Metfromina 1 g (BID), Exenatida 10 µg BID ou combinação de Metformina 1 g BID com Exenatida 10 µg BID por 2 meses;	Peso, IMC, frequência menstrual e ovulatória, HOMA IR, peptídeo C, colesterol total e triglicerídeos;	Terapia combinada foi superior em todos os parâmetros (p < 0.01). A taxa de ovulação foi de 86% no grupo combinado e comparação a 50% no grupo com exenatida e 29% com metformina isolada;
Renyuan Li et al. 2022	160 pacientes com SOP, sobrepeso ou obesidade e infertilidade	Exenatida ou metformina por 12 semanas. Posteriormente, todas foram tratadas apenas com metformina até a confirmação da gravidez e	Taxa de gravidez	Na semana 24, 29,2% das mulheres no grupo exenatida conceberam espontaneamente, enquanto 14,7% no grupo metformina (p = 0,03). Na semana 64, as taxas totais de

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

		acompanhadas até o parto.		gravidez foram de 79,2% no grupo exenatida e 76% no grupo metformina, sem diferença significativa (p = 0,65).
Xin Liu et al. 2017	136 mulheres com sobrepeso/ obesidade (SO/OB) e SOP	Estudo clínico prospectivo, randomizado e aberto/ Exenatida 10 µg duas vezes ao dia (n = 88) ou MetforminaT 1.000 mg duas vezes ao dia (n = 88) durante as primeiras 12 semanas. Os parâmetros metabólicos foram observados no início do estudo e após 12 semanas. Durante as 12 semanas seguintes, todas as participantes receberam apenas MET, e a taxa de gravidez natural foi monitorada.	Funções reprodutivas e metabólicas como resistência à insulina, frequencia menstrual, taxa de gravidez.	O grupo Exenatida apresentou melhoras mais significativas na resistência à insulina (HOMA-IR: 1,30 ± 0,58 vs. 0,59 ± 0,12) e aumento na frequência menstrual (0,62 ± 0,12 vs. 0,37 ± 0,01). Durante as segundas 12 semanas, a taxa de gravidez natural foi significativamente maior no grupo tratado com Exenatida em comparação ao grupo tratado com Metformina (43,60% vs. 18,70%).
Liao M et al. 2023	60 mulheres com SOP com sobrepeso	Ensaio clínico prospectivo, aberto, randomizado e controlado/ Dois grupos na proporção de 1:1 para receber CPA/EE (2 mg/dia: 2 mg de acetato de ciproterona e 35 µg de etinilestradiol) + Metformina (1500 mg/dia) ou GLP-1 RA (liraglutida, 1,2-1,8	objetivo comparar a eficácia terapêutica do agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RA) + Metformina (Met) versus acetato de ciproterona/etinilestradiol (CPA/EE) + Met em mulheres com sobrepeso e SOP e	Tanto o tratamento com CPA/EE+Met quanto o tratamento com GLP-1RA+Met melhoraram as funções reprodutivas em mulheres com sobrepeso e SOP. O tratamento com GLP-1RA+Metformina foi mais eficaz do que o tratamento com CPA/EE+Metformina

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

		mg/dia) + Metformina (1500 mg/dia) por 12 semanas.	identificar potenciais biomarcadores proteômicos de risco da doença em mulheres com SOP.	na redução do peso corporal, IMC e cintura, e na melhora do metabolismo e da ovulação

Fonte: Os autores (2025)

LIRAGLUTIDA ISOLADA

Quanto ao uso da Liraglutida em monoterapia, 5 estudos[6,7,8,9,10] abordaram seu uso para tratamento de infertilidade em mulheres com SOP. Livadas et al. (2020)[6], em sua série de casos de pacientes com síndrome HAIR-AN, observou que a terapia com Liraglutida na dose de 1,8 mg/dia, por um período médio de 14 ± 4 meses, apresentou diminuição significativa do índice de resistência à insulina (HOMA-IR), níveis de andrógenos e diminuição expressiva da deposição de gordura, irregularidade do ciclo menstrual e grau do hirsutismo (p < 0,05). Ainda, uma paciente engravidou durante o tratamento em questão.

Em seu ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, Malin Nylander et al. (2017)[7] avaliaram 65 mulheres com SOP e observaram que, após 6 meses de intervenção, as mulheres do grupo Liraglutida apresentaram maior perda ponderal média (IC 95% 3,0 a 7,5, P < 0,0001), reduções médias na glicemia de jejum e hemoglobina glicada (IC 95% 0,05 a 0,43, P < 0,05), em comparação ao grupo placebo. A taxa de sangramento foi de 0,28 (IC 95% 0,20 a 0,36, p <0,001) no grupo Liraglutida e de 0,14 (IC 95% 0,02 a 0,26, p <0,05) no grupo placebo, com diferença estatisticamente significante entre grupos (IC 95% 0,03 a 0,24, p <0,05). Dentre os principais efeitos adversos relatados no grupo intervenção, náuseas e constipação foram mais frequentes.

Na comparação entre Liraglutida e placebo, quanto ao IMC, resistência insulínica e perda de peso, os estudos incluídos foram unânimes quanto à superioridade da Liraglutida[6,7,8,9,10] após uma média de 29 semanas de tratamento. Quanto aos parâmetros relacionados à fertilidade, os níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), volume ovariano e ciclicidade menstrual, também apresentaram melhora mais significativa nos grupos intervenção com Liraglutida. Percebeu-se ainda, alguns efeitos adversos como náuseas e vômitos, mas que cessaram após algum tempo do tratamento.

LIRAGLUTIDA COMBINADA COM METFORMINA X METFORMINA ISOLADA

Sete estudos[9,10,11,12,13,14,15] trouxeram a comparação entre o uso de Liraglutida combinada com metformina (COMB) versus metformina. Ainda, 3 destes, avaliaram o pregnancy rate (PR) das participantes[9,12,14].

Os 4 artigos demonstraram superioridade do braço COMB no que tange à perda de peso, aumento de secreção de SHBG e diminuição da testosterona livre. Xing C *et al*. (2022)[13], Zhou L *et al*. (2023)[12] e Salamun V *et al*. (2018)[14] avaliaram ainda, em seus trabalhos, o aumento da taxa de prenhez natural e *in vitro* obtendo 92,59% de superioridade no grupo que combinou Liraglutida + Metformina ($P < 0,01$), (PR: 1,72, IC de 95% 1,22 a 2,43, $I^2 = 0\%$, $P = 0,002$) e aumento de 69,2% cumulativo de 12 meses no grupo COMB, respectivamente, em cada um dos artigos.

Ainda, melhoras no perfil antropométrico, metabólico e hormonal também foram percebidos de forma unânime em todos os artigos, obtendo achados superiores sempre no grupo de terapia combinada, mesmo nos aumentos que não foram considerados significativamente relevantes[12,13,14].

LIRAGLUTIDA ISOLADA X METFORMINA ISOLADA X LIRAGLUTIDA COMBINADA COM METFORMINA

Sever, MJ *et al.*[15] e Papaetis Gs. *et al* 2020[11] foram os únicos estudos que propuseram a comparação da Metformina isolada (MET) versus Liraglutida (LIRA) versus a combinação de ambas as medicações (COMB) por 12 semanas. Em ambos os estudos não se observou alterações estatisticamente relevantes de parâmetros como frequência menstrual em nenhum dos grupos. A terapia COMB foi superior a LIRA e MET em perda de peso, IMC e circunferência abdominal; Houve um efeito significativo com COMB na diminuição dos níveis de androstenediona, variando de (-2,2 ± 3,7 nmol/l) enquanto LIRA e MET isoladas aumentaram (1,9 ± 4,2 e 0,8 ± 1,70 nmol/l, respectivamente) apesar disso, não foram encontradas alterações estatisticamente significativas na avaliação de alterações no padrão menstrual; Notou-se, um possível efeito aditivo da Metformina em relação ao análogo GLP-1[15].

Papaetis Gs. *et al* (2020)[11], obteve uma redução acentuada de androstenediona quando usou COMB em doses subótimas de Liraglutida isolada demonstrando melhora na frequência menstrual. Como descrito anteriormente, os efeitos adversos observados com uso da liraglutida foram os mesmos, tendo náusea e constipação como os mais relatados enquanto

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

com uso da metformina estiveram presentes no intervalo determinado, náuseas e diarreia, que cessaram com o aumento do tempo de uso.

EXENATIDA ISOLADA

Em relação ao uso de Exenatida isolada, Yang Q. *et al* (2016)[16] em seu relato de caso descreve uma paciente com sobrepeso e SOP, seu histórico médico inclui resistência à insulina, cistoadenomas mucinosos ovarianos do lado direito e teratoma do lado esquerdo. Havia realizado tratamento com cirurgia ovariana, citrato de clomifeno e gonadotrofinas, teve redução do peso e fez uso de metformina, medidas que foram eficazes para o desenvolvimento do folículo dominante, porém sem conseguir engravidar. A terapia com Exenatida foi iniciada para intervenção por 2 meses. O tratamento melhorou a resistência à insulina e a paciente, que havia tentado outras terapias sem sucesso, engravidou.

EXENATIDA X METFORMINA

Zheng-Rong Ye *et al.* 2023[17] comparou resultados das terapias feitas com Exenatida versus Metformina abrangendo 785 pacientes com SOP, onde o desfecho demonstrou superioridade no tratamento realizado com Exenatida por aumento da taxa de gravidez (risco relativo (RR) = 1,93, intervalo de confiança (IC) de 95% 1,28 a 2,92, P = 0,002), taxa de ovulação maior (RR = 1,41, IC de 95% 1,11 a 1,80, P = 0,004), redução do índice de massa corporal (diferença média = − 1,72 kg/m ^{2} , IC de 95% − 2,27 a − 1,18, P = 0,00001) além da melhora da resistência à insulina (diferença média padrão = − 0,62, IC de 95% − 0,91 a − 0,33, P < 0,0001).

Nos estudos Zheng, S. *et al.* 2017[18] e Hu Y *et al.* 2023[19], o tratamento com Exenatida isolada foi superior em perda de peso, aumento do SHBG e diminuição de andrógenos. Em[19], ainda, a exenatida foi estudada em relação a taxa de gravidez *(Pregnancy rate - PR)* e dosagem de FSH e testosterona livre, mantendo também a superioridade em comparação a metformina entretanto em Zheng, S. *et al* (2017)[18] o aumento de SHBG foi semelhante em ambos os grupos e a avaliação de períodos menstruais e pontuação de Rosenfield (sistema de avaliação do hirsutismo) não foram significativamente relevantes em nenhum grupo.

EXENATIDA X METFORMINA X COMBINAÇÃO EXENATIDA E METFORMINA

Os estudos de Elkind-Hirsch K et al.[20] e Lamos EM et al.[21] que trouxeram a comparação de Exenatida (EXE) ou Metformina (MET) isoladas com a combinação de ambas utilizando as dosagens de Metformina 1000 mg duas vezes ao dia (BID, *bis in die*), EX (10 µg BID) ou COM (MET 1000 mg BID, EX 10 µg BID)[20,21]. Obtiveram como desfecho superioridade na terapia combinada em parâmetros como melhora na ciclicidade menstrual, taxa de ovulação, níveis de andrógenos, sensibilidade à insulina, além da redução de peso e gordura abdominal. A diferença entre eles é que[20] os resultados foram referentes a 24 semanas de tratamento, enquanto[21] trouxe uma intervenção de 8 semanas.

EXENATIDA ISOLADA X METFORMINA ISOLADA E APÓS 12 SEMANAS APENAS METFORMINA

Dois estudos compararam o uso do análogo do GLP-1 isolado por 12 semanas e metformina isolada e após 12 semanas de intervenção ambas as pacientes receberam metformina isoladamente[22,23].

Renyuan Li *et al* (2022)[22] em seu ensaio clínico apresentou que na semana 24, no grupo Exenatida 29,2% das mulheres conceberam espontaneamente, enquanto no grupo Metformina apenas 14,7% (p = 0,03). Em contrapartida, na semana 64, os desfechos não tiveram diferença tão expressiva com o grupo Exenatida demonstrando 79,2% enquanto grupo Metformina 76% (p = 0,65). O resultado não traz diferenças estatisticamente significativas nos desfechos gestacionais entre os dois grupos (p > 0,05). Ao ser realizada uma revisão regressa por etapas, demonstrou-se que houve forte relação entre a gravidez espontânea e a redução de perda de peso, além da melhora do HOMA-IR em ambos os grupos.

Xin Liu *et al* (2017)[23] obteve resultados melhores na terapia com os análogos do GLP-1. Ao final das 12 semanas o grupo Exenatida apresentou redução de peso (4,29 ± 1,29 kg vs 2,28 ± 0,55 kg, p < 0,001) além da percentagem de gordura total (4,67 ± 0,09% vs 1,11 ± 0,32%, p < 0,001). Também observou melhora na resistência à insulina (1,30 ± 0,58 vs 0,59 ± 0,12, p < 0,001) e aumento de frequência menstrual (0,62 ± 0,12 vs 0,37 ± 0,01, p < 0,001). Em sua fase final a taxa de gravidez nas pacientes que receberam terapia Exenatida foi extremamente maior que a do grupo Metformina (43,60% vs 18,70%, p < 0,05). Outro resultado é que os níveis de proteína C-reativa hipersensível reduziram significativamente no grupo EXE (exenatida isolada) (p < 0,05), o que não aconteceu no grupo Metformina.

ACETATO DE CIPROTERONA E ETINILESTRADIOL + METFORMINA VERSUS LIRAGLUTIDA + METFORMINA

Apenas um artigo foi encontrado comparando uso de anticoncepcionais orais e metformina com liraglutida e metformina[24] e seu resultado trouxe que houve melhora estatisticamente significativa em ambos os grupos na função reprodutiva. O grupo que recebeu tratamento com o GLP-1 + Metformina teve resultados superiores na redução de peso, do IMC, além da melhora na taxa de ovulação. Já o tratamento com CPA/EE+Metformina se mostrou superior em relação a melhora dos sintomas de hiperandrogenismo.

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

DISCUSSÃO

Nesta revisão, abrangendo 4039 mulheres diagnosticadas com SOP, observa-se que o uso de alguns representantes dos análogos GLP-1, como liraglutida e exenatida, de forma isolada e/ou combinada, são eficazes na indução da perda de peso[6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24], melhoria nas taxas de menstruação e de ovulação[6,11,12,13,15,18,20,21,23] e resistência à insulina[6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24], podendo explicar, mesmo que indiretamente, uma possível melhora na fertilidade por atuar em fatores importantes para esse desfecho. Ainda, alguns autores avaliaram desfechos como taxa de fertilização, natural e in vitro, observando resultados positivos para os grupos dos análogos[9,12,14,17,19,22,23].

Apesar dos resultados promissores observados, ressalta-se que os estudos incluídos apresentam considerável heterogeneidade metodológica. Observam-se diferenças relevantes quanto ao delineamento (séries de casos versus ensaios clínicos randomizados), tamanho amostral, tempo de seguimento, critérios diagnósticos para SOP, presença de fenótipos específicos (como HAIR-AN), bem como variações nas doses empregadas e nos desfechos avaliados. Além disso, os estudos apresentam amostras relativamente pequenas e períodos de acompanhamento limitados, o que pode impactar a robustez e a generalização dos achados. Dessa forma, embora os análogos do GLP-1 demonstrem potencial terapêutico consistente, os resultados devem ser interpretados com cautela, sendo necessários ensaios clínicos com maior poder estatístico, padronização metodológica e avaliação de desfechos reprodutivos diretos, a longo prazo, para consolidação das evidências.

A relação entre anovulação e obesidade há muito já é discutida e isso ilustra a provável correlação entre infertilidade e a SOP, bem como, o interesse nos desfechos positivos de taxa de menstruação e gravidez dos estudos, pois essa população, em sua grande maioria, apresenta índice de massa corporal elevado, aumentando o risco de uma tolerância a glicose defeituosa, anormalidades endócrinas e patologias semelhantes às precipitadas pela obesidade sozinha[2]. Discute-se também a influência do sobrepeso na fertilidade feminina, ficando evidente que a curva de progesterona decresce de forma indiretamente proporcional ao aumento de peso, que por sua vez, aumenta em até duas vezes as chances de anovulação em mulheres inférteis com ciclos regulares sem diagnóstico prévio de SOP[25].

Diante disso, evidencia-se que, em pacientes sem diagnóstico da síndrome, a fertilidade já é significativamente afetada pelo excesso de peso, entre outros parâmetros endócrino-metabólicos, então as mulheres com sobrepeso somado à SOP possuem um agravante de risco de infertilidade. Nesse sentido, o uso dos análogos GLP-1 se mostrou uma alternativa promissora para compor, futuramente, se avaliado como seguro e eficaz, as alternativas terapêuticas para a infertilidade da SOP, considerando os resultados observados quanto à redução de peso e melhora metabólica.

Dentre os estudos que avaliaram o uso da liraglutida[6,7,8,9,10,11,12,13,14,15] ou da exenatida isolada ou combinada[16,17,18,19,20,21,22,23] em comparação à metformina isolada, observou-se alterações reprodutivas mais expressivas, mesmo em tempos de tratamento diferentes (variando de 8 a 14 meses), podendo isso se correlacionar a perda de peso mais significativa nos grupos dos análogos do GLP-1. Nesse contexto, a redução de peso promovida ocorre por sua ação tanto nas ilhotas pancreáticas, sobretudo nas células beta, aumentando a secreção de insulina, como também por sua ação neural, atrasando o esvaziamento gástrico e promovendo uma sensação de saciedade em pessoas diabéticas, magras ou obesas[26].

Sola-Leyva et al. (2024)[27], em seu estudo, traz que em pacientes obesas, o grande acúmulo de ácidos graxos livres gera desequilíbrio nas adipocinas, há aumento de leptina e diminuição de adiponectina, as quais são necessárias para manter o equilíbrio metabólico. Quando a leptina é cronicamente elevada, provoca maior secreção de fatores pró-inflamatórios como TNF-alfa e interleucinas e, associados ao estresse oxidativo, induzem inflamação sistêmica de baixo grau. Nas pacientes com SOP, essa combinação possivelmente acarreta disfunção ovariana e irregularidade no ciclo menstrual, além de receptividade endometrial a adiponectina diminuída e dificuldade na implantação[27].

De forma complementar, outras linhas de pensamento merecem destaque. Zhao et al. 2024[28] trouxeram em seu estudo que a liraglutida melhorou o desenvolvimento folicular na síndrome dos ovários policísticos ao inibir a secreção de CXCL10 em camundongos. Nesse ensaio, a liraglutida agiu reduzindo a secreção dessa quimiocina pró-inflamatória, que está envolvida em doenças metabólicas e inflamatórias. Após o uso do medicamento, a transcrição das células da granulosa da SOP mudou significativamente, regulando negativamente CXCL10 e diminuindo também outras citocinas pró-inflamatórias como IL6, IL1B e CXCL8[28].

E, por isso, acredita-se que os análogos GLP-1 possam melhorar, em algum nível, os distúrbios de crescimento folicular induzidos pelo excesso ou disfunção da desidroepiandrosterona (DHEA), do desenvolvimento folicular, da ovulação e, por conseguinte, a fertilidade[28]. Portanto, além dos benefícios antropométricos, metabólicos, hormonais e redutores do estado inflamatório crônico, destaca-se que os análogos de GLP-1 podem representar uma alternativa terapêutica potencialmente mais acessível, menos invasiva e redutora de desigualdades quando comparados a métodos de alta complexidade, como a fertilização in vitro[29]. Ao ampliar opções de tratamento para mulheres com SOP, especialmente em contextos de vulnerabilidade socioeconômica, seu uso se alinha às perspectivas de saúde pública e bioética, contribuindo para maior equidade no cuidado reprodutivo e para a promoção dos direitos sexuais e reprodutivos[30,31].

CONCLUSÃO

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

A SOP é uma doença de alta prevalência na população feminina em idade fértil e, quando há desejo de engravidar, pode ser um fator dificultador do processo. Ao analisar todos os estudos, a terapia com os análogos do GLP-1 isoladamente ou em combinação com a Metformina mostra-se uma promissora via de tratamento para essas mulheres. Cabe ressaltar a evidente heterogeneidade de metodologias, amostras e desfechos nos artigos encontrados, além dos níveis de evidência, que tornam necessário cautela ao compará-los entre si.

A grande maioria dos artigos analisados trouxe resultados já estabelecidos quanto à redução de peso e resistência insulínica, seja em terapia isolada ou combinada, além de parâmetros que se mostraram relevantes para resultados satisfatórios nos desfechos de frequência menstrual e ovulação, refletindo indiretamente na fertilidade dessas mulheres. As terapias para tratamento da infertilidade da SOP atualmente são limitadas, e as pesquisas, escassas. Por isso, alternativas medicamentosas devem ser mais estudadas adiante, com novos ensaios clínicos bem delineados e com foco nos desfechos reprodutivos primários.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse no desenvolvimento da pesquisa.

FINANCIAMENTO

Os autores declaram não haver financiamento no desenvolvimento da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 194: polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 2018 Jun;131(6):e157-e171. doi: 10.1097/AOG.0000000000002656. PMID: 29794677.

2. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2018 May;14(5):270-284. doi: 10.1038/nrendo.2018.24.

3. Santana LF, et al. Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008;30(4):201-209. doi: 10.1590/S0100-72032008000400008.

4. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev. 2015;36(5):487-525. doi: 10.1210/er.2015-1018. PMID: 26426951.

5. Fragoso MSC, Martins FSR, Santos LNL, Rebouças LFO, Santos KS, Souza AGB, et al. Uso de análogos de GLP-1 no manejo da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP): uma revisão integrativa. Braz J Hea Rev. 2024;7(3):e70397. doi: 10.34119/bjhrv7n3-306.

6. Livadas S, Androulakis I, Angelopoulos N, Lytras A, Papagiannopoulos F, Kassi G. Liraglutide administration improves hormonal/metabolic profile and reproductive features in women with HAIR-AN syndrome. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2020 Jun 4;2020:19-0150. doi: 10.1530/EDM-19-0150. Epub ahead of print. PMID: 32554829; PMCID: PMC7354729.

7. Nylander M, Frøssing S, Clausen HV, Kistorp C, Faber J, Skouby SO. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. Reprod Biomed Online. 2017 Jul;35(1):121-127. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.03.023. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28479118.

8. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Aug 1;105(8):e2695-e2709. doi: 10.1210/clinem/dgaa285. PMID: 32442310; PMCID: PMC7457958.

9. Siamashvili M, Davis SN. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Sep;14(9):1081-1089. doi: 10.1080/17512433.2021.1933433. Epub 2021 May 27. PMID: 34015974.

10. Bader S, Bhatti R, Mussa B, Abusanana S. A systematic review of GLP-1 on anthropometrics, metabolic and endocrine parameters in patients with PCOS. Womens Health (Lond). 2024 Jan-Dec;20:17455057241234530. doi: 10.1177/17455057241234530. PMID: 38444070; PMCID: PMC10916466.

11. Papaetis GS, Filippou PK, Constantinidou KG, Stylianou CS. Liraglutide: new perspectives for the treatment of polycystic ovary syndrome. Clin Drug Investig. 2020 Aug;40(8):695-713. doi: 10.1007/s40261-020-00942-2. PMID: 32583294.

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

12. 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. PMID: 37940910.

13. Xing C, Zhao H, Zhang J, He B. Effect of metformin versus metformin plus liraglutide on gonadal and metabolic profiles in overweight patients with polycystic ovary syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Aug 17;13:945609. doi: 10.3389/fendo.2022.945609. PMID: 36060969; PMCID: PMC9428699.

14. Salamun V, Jensterle M, Janez A, Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. Eur J Endocrinol. 2018 Jul;179(1):1-11. doi: 10.1530/EJE-18-0175. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29703793.

15. Jensterle Sever M, Kocjan T, Pfeifer M, Kravos NA, Janez A. Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin. Eur J Endocrinol. 2014 Feb 7;170(3):451-9. doi: 10.1530/EJE-13-0797. PMID: 24362411; PMCID: PMC3922503.

16. Yang Q, Wang F. Successful pregnancy after improving insulin resistance with the glucagon-like peptide-1 analogue in a woman with polycystic ovary syndrome: a case report and review of the literature. Gynecol Obstet Invest. 2016;81(5):477-480. doi: 10.1159/000446951. PMID: 27300746.

17. Ye ZR, Yan CQ, Liao N, Wen SH. The effectiveness and safety of exenatide versus metformin in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Reprod Sci. 2023 Aug;30(8):2349-2361. doi: 10.1007/s43032-023-01222-y. PMID: 37002532; PMCID: PMC10354168.

18. Zheng S, Zhang Y, Long T, Lu J, Liu X, Yan J, et al. Short term monotherapy with exenatide is superior to metformin in weight loss, improving insulin resistance and inflammation in Chinese overweight/obese PCOS women. Obes Med. 2017;7:15-20. doi: 10.1016/j.obmed.2017.06.003.

19. Hu Y, Song X, Hamiti S, Ma Y, Yusufu M, Wang X, et al. Comparison of exenatide alone or combined with metformin versus metformin in the treatment of polycystic ovaries: a systematic review and meta-analysis. BMC Endocr Disord. 2023 Nov 16;23(1):250. doi: 10.1186/s12902-023-01497-x. PMID: 37974132; PMCID: PMC10652559.

20. Elkind-Hirsch K, Marrioneaux O, Bhushan M, Vernor D, Bhushan R. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jul;93(7):2670-8. doi: 10.1210/jc.2008-0115. Epub 2008 May 6. PMID: 18460557.

21. Lamos EM, Malek R, Davis SN. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017 Apr;10(4):401-408. doi: 10.1080/17512433.2017.1292125. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28276778.

22. Li R, Mai T, Zheng S, Zhang Y. 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. Arch Gynecol Obstet. 2022;306(5):1711-1721. doi: 10.1007/s00404-022-06700-3. PMID: 35829765.

23. Liu X, Zhang Y, Zheng SY, Lin R, Xie YJ, Chen H, et al. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2017 Dec;87(6):767-774. doi: 10.1111/cen.13454. PMID: 28834553.

24. 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 Jan;83(1):227-241. doi: 10.1007/s12020-023-03487-4. PMID: 37653215; PMCID: PMC10806039.

25. Giviziez CR, Sanchez EGM, Lima YAR, Approbato MS. Association of overweight and consistent anovulation among infertile women with regular menstrual cycle: a case-control study. Rev Bras Ginecol Obstet. 2021 Nov;43(11):834-839. doi: 10.1055/s-0041-1739464. PMID: 34872141; PMCID: PMC10183939.

26. Sánchez-Garrido MA, Brandt SJ, Clemmensen C, Müller TD, DiMarchi RD, Tschöp MH. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. Diabetologia. 2017;60(10):1851-1861. doi: 10.1007/s00125-017-4354-8. PMID: 28733905.

27. Sola-Leyva A, Pathare ADS, Apostolov A, Aleksejeva E, Kask K, Tammiste T, et al. The hidden impact of GLP-1 receptor agonists on endometrial receptivity and implantation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2025;104(2):258-266. doi: 10.1111/aogs.15010. PMID: 39696822.

CC BY

DOI: 10.53843/bms.v11i15.1432

28. Zhao M, Liao B, Yun C, Qi X, Pang Y. Liraglutide improves follicle development in polycystic ovary syndrome by inhibiting CXCL10 secretion. Reprod Biol Endocrinol. 2024;22:98. doi: 10.1186/s12958-024-01269-9. PMID: 39107809.

29. Inhorn, M. C.; Patrizio, P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global health. PMC, 2023.

30. Barbosa, A. S.; Ferreira, L. O. Bioética e reprodução humana assistida: desafios contemporâneos para a saúde pública. Revista Bioética, 2021.

31. Alves MRD, Diniz JSXA, Silva SL. Desafios e desigualdades nos direitos reprodutivos: a falta de acesso à fertilização in vitro (FIV) pelo SUS. Rev Bras Direito Justiça. 2023;7:e24227. doi: 10.5212/RBDJ.v.7.015.

CC BY