



<https://doi.org/10.56344/2675-4827.v7n1a2026.9>

O uso combinado de análogos do GLP-1 com metformina como alternativa terapêutica para mulheres com síndrome dos ovários policísticos: revisão integrativa

The combined use of GLP-1 analogs with metformin as a therapeutic alternative for women with polycystic ovary syndrome: an integrative review

Bianca Guedes de Oliveira¹, Leda Florindo Pereira, Letícia Dardes Barbosa, Letícia Libano Fernandes, Licério Miguel², Livia Déo Sorigotto

Resumo: *Introdução:* A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia frequente, caracterizada por hiperandrogenismo, irregularidade menstrual e alterações ovarianas, podendo causar infertilidade e distúrbios metabólicos. A metformina é amplamente utilizada no tratamento, enquanto os análogos do GLP-1 surgem como alternativa promissora por melhorarem o perfil glicêmico e contribuírem para a regulação hormonal. A associação entre esses fármacos tem demonstrado benefícios adicionais, como aumento das taxas de ovulação, gravidez e perda ponderal. *Objetivos:* Analisar a eficácia e os mecanismos de ação dos análogos de GLP-1 associados à metformina no manejo da SOP, comparando-os ao uso isolado da metformina e a outras abordagens terapêuticas inovadoras. *Metodologia:* Revisão integrativa da literatura, realizada por meio de levantamento bibliográfico de artigos científicos e protocolos oficiais de ginecologia e obstetrícia. Após seleção dos estudos pertinentes, procedeu-se à análise, organização e leitura completa dos materiais para elaboração da revisão. *Resultados e discussão:* A combinação entre metformina, análogos de GLP-1 e mudanças no estilo de vida mostrou-se eficaz no manejo da SOP, promovendo melhora metabólica, redução de peso e impacto positivo na fertilidade, além de auxiliar na prevenção de complicações a longo prazo. *Conclusão:* Apesar dos resultados promissores, são necessários mais estudos sobre

¹ Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá.

² Mestrado em Ginecologia pela USP. Docente do Centro Universitário Barão de Mauá. Contato: licerio.miguel@baraodemaua.br

combinações farmacológicas e individualização terapêutica, considerando a complexidade da SOP. Estratégias associando tratamento medicamentoso e mudanças no estilo de vida permanecem as abordagens mais abrangentes e eficazes.

Palavras-chave: Síndrome dos ovários policísticos (SOP); Análogos de GLP-1; Metformina.

Abstract: *Introduction:* Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a common endocrinopathy characterized by hyperandrogenism, menstrual irregularity, and ovarian abnormalities, which can cause infertility and metabolic disorders. Metformin is widely used in treatment, while GLP-1 analogs emerge as a promising alternative by improving the glycemic profile and contributing to hormonal regulation. The combination of these drugs has demonstrated additional benefits, such as increased ovulation rates, pregnancy rates, and weight loss. *Objectives:* To analyze the efficacy and mechanisms of action of GLP-1 analogs associated with metformin in the management of PCOS, comparing them to the isolated use of metformin and other innovative therapeutic approaches. *Methodology:* Integrative literature review, conducted through a bibliographic survey of scientific articles and official gynecology and obstetrics protocols. After selecting relevant studies, the materials were analyzed, organized, and read in full to prepare the review. *Results and discussion:* The combination of metformin, GLP-1 analogs, and lifestyle changes proved effective in managing PCOS, promoting metabolic improvement, weight reduction, and a positive impact on fertility, in addition to helping prevent long-term complications. *Conclusion:* Despite the promising results, further studies on pharmacological combinations and therapeutic individualization are needed, considering the complexity of PCOS. Strategies combining drug treatment and lifestyle changes remain the most comprehensive and effective approaches.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS); GLP-1 analogon; Metformin.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é considerada uma das endocrinopatias mais frequentes em mulheres durante o menacme, tendo sua

prevalência variando de 6 a 20% dependendo da população estudada e do critério diagnóstico empregado (Rosa-e-Silva AC, Damásio LC, 2023).

Os critérios diagnósticos para o estabelecimento desta síndrome foram publicados em um consenso internacional de 2023, que atualizou o que havia sido publicado em 2018, e baseiam-se em presença do hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, ciclos menstruais irregulares (anovulação crônica) e a presença de 20 ou mais folículos ovarianos, medindo entre 2 a 9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano maior ou igual 10 cm³ à ultrassonografia, com necessidade de ocorrência de pelo menos dois dos três critérios (Teede, 2023). Dessa forma, trata-se de uma afecção do sistema reprodutivo, levando a distúrbios menstruais e infertilidade, com comprometimento estético secundários aos sinais do hiperandrogenismo, tais como hirsutismo, acne e alopecia, que podem vir acompanhados de distúrbios metabólicos (Trivax & Azziz, 2018).

Sua etiologia permanece obscura e a variabilidade de expressão fenotípica continua a desafiar os cuidados clínicos e pesquisas sobre a heterogeneidade desta condição (Singh et al., 2023).

Nesse contexto, a SOP está frequentemente associada a uma série de comorbidades, como obesidade, diabetes tipo 2, dislipidemia e esteatose hepática (Mardini Lanzarini et al., 2024), além de problemas relacionados à dificuldade das mulheres em engravidar, apresentando correlação com a infertilidade, primária ou secundária (Sampaio et al., 2024).

O tratamento da SOP visa melhorar os sintomas clínicos e reduzir o risco de complicações metabólicas, sendo que a resistência à insulina desempenha um papel central no seu desenvolvimento (Macut et al., 2017). Sendo assim, fármacos que tem ação hipoglicemiante têm se destacado como opções terapêuticas promissoras (Etrusco et al., 2024). Estudos diversos expõem o efeito positivo das biguanidas, essencialmente a metformina, seja isolada ou associada às mudanças do estilo de vida ou a outros fármacos, sobre o aumento na taxa de gravidez clínica, os benefícios sobre a função endometrial e no controle das alterações funcionais ovarianas (Legro et al., 2004).

A metformina tem sido um pilar terapêutico no manejo da resistência à insulina, ajudando a reduzir os níveis de glicose e parece melhorar a função

ovulatória em pacientes com SOP (Magzoub et al., 2022). Ademais, demonstrou que além de melhorar com sucesso a sensibilidade à insulina, atua diminuindo a gravidade da depressão em adultos e a ansiedade em pacientes adolescentes (Erensoy et al., 2019). Em outra via, a metformina pode ser utilizada em tratamento conjunto a outros fármacos, como indutores da ovulação, como o citrato de clomifeno e os inibidores da aromatase, como o letrozol, para melhorar as chances de gestação (Legro et al., 2015).

Outra perspectiva de tratamento essencial nas pacientes que apresentam SOP é a instituição de mudanças do estilo de vida, que devem adotar orientações nutricionais e prática de exercícios físicos, que comprovadamente asseguram melhora dos sintomas clínicos, dos distúrbios metabólicos e na taxa de fertilidade (Lim et al., 2019).

Considerando a resistência insulínica aumentada em pacientes com esta condição clínica, tem se questionado o papel dos análogos dos peptídeos semelhantes ao glucagon 1 (*glucagon-like peptide-1*), conhecido como GLP-1 (Müller et al., 2019). Dentre suas principais funções, estão a estimulação da secreção de insulina, redução do esvaziamento gástrico, melhora na sensibilidade das células pancreáticas, inibição da liberação de glucagon e controle da sensação de saciedade pela supressão da ingestão de alimentos e ingestão calórica (Drucker, 2022). Esses medicamentos tem amplo potencial farmacológico e amplificam a ação da insulina, sendo o semaglutide e o liraglutide aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da obesidade. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou em 2023 o uso da liraglutida para o tratamento da obesidade. O Consenso publicado em 2023 cita que a decisão sobre o uso de agonistas do receptor GLP-1 em mulheres com SOP deve ser compartilhada, devendo-se levar em consideração os seus efeitos colaterais e a necessidade potencial de uso a longo prazo no controle de peso, dado o alto risco de reganho de peso após a descontinuação e a falta de dados de segurança a longo prazo (Teede, 2023). Além disso, outras estratégias terapêuticas vêm sendo estudadas, como o uso da pioglitazona, espironolactona e da combinação SPIOMET. O termo SPIOMET corresponde à associação entre spironolactone, pioglitazone e

metformin, esquema terapêutico atualmente investigado no projeto europeu SPIOMET4HEALTH para o tratamento da SOP em adolescentes e mulheres jovens. Essa estratégia busca atuar sobre mecanismos fisiopatológicos centrais da síndrome, especialmente a resistência à insulina e a adiposidade ectópica, visando restaurar a ovulação, regularizar o perfil hormonal e reduzir manifestações clínicas como acne, hirsutismo e irregularidade menstrual, com consequente melhora da qualidade de vida (Garcia-Beltran et al., 2020).

OBJETIVOS

Analisar a eficácia e os mecanismos de ação dos análogos de GLP-1 associado à metformina no manejo da SOP, com ênfase nos impactos metabólicos, equilíbrio hormonal e saúde reprodutiva das pacientes, comparando com o uso da metformina isoladamente, bem como com outras abordagens inovadoras descritas na literatura.

METODOLOGIA

A metodologia de pesquisa escolhida para esse trabalho foi uma revisão integrativa da literatura, buscando identificar a existência de evidências que comprovem ou refutem a pergunta norteadora. A revisão integrativa é um método que busca sintetizar o conhecimento sobre determinado tema, incorporando a aplicabilidade dos resultados de estudos significativos na prática clínica (Whittemore & Knafl, 2005). A fim de fundamentar propostas de mudanças no tratamento de uma doença tão prevalente como a SOP, a investigação clínica torna-se relevante, ao envolver a definição do problema clínico, a identificação das informações necessárias, a condução da busca de estudos na literatura e sua avaliação crítica, a identificação da aplicabilidade dos dados oriundos das publicações e a determinação de sua utilização para o paciente (Souza et al., 2010).

Para a execução da revisão, a divisão do trabalho foi feita em etapas. Primeiramente foi elaborado a pergunta norteadora “O uso de análogos da GLP-

1 pode ser usado como um tratamento alternativo para mulheres com SOP?”. Em seguida, iniciou-se o levantamento bibliográfico por artigos científicos publicados em revistas e protocolos oficiais das principais entidades nacionais em ginecologia e obstetrícia, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e a Associação de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo (SOGESP) que abordassem o tema e comparassem as medicações sendo usadas de forma isolada ou combinada, tendo em vista que as condutas atuais são baseadas nesses documentos. A terceira etapa foi a análise dos artigos encontrados, com posterior seleção de quais seriam os pertinentes, e depois procedeu-se à análise, organização e leitura completa dos materiais, para a escrita desta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os artigos considerados para essa revisão descrevem o desenvolvimento da SOP e seu papel sobre a infertilidade, com foco na obesidade e incremento da sensibilidade à insulina, além de mecanismos terapêuticos da associação entre a metformina e análogos do receptor GLP-1.

Por se tratar de um distúrbio multifatorial, a SOP traz consequências metabólicas de longo prazo, apresentando maior prevalência em perfis lipídicos anormais, o que corrobora com a existência de um metabolismo atípico de hormônios esteróides e consequentemente, com uma disfunção reprodutiva. Dessa forma, foi observado um aumento na taxa de gravidez natural após o pré-tratamento com agonistas do receptor GLP-1, principalmente quando associados ao uso da metformina, uma vez que o medicamento melhora o perfil glicêmico e a resistência à insulina, minimizando distúrbios metabólicos responsáveis pela infertilidade e outras disfunções associadas à síndrome. Outrossim, foi constatado que a utilização da metformina, principalmente quando associada a outro medicamento (como, por exemplo, o citrato de clomifeno), melhora o perfil glicêmico e a sensibilidade à insulina também, acarretando uma normalização da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e das

gonadotrofinas hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), que indiretamente desencadeiam a ovulação.

A SOP apresenta-se como um desafio na saúde reprodutiva e metabólica das mulheres (Erensoy et al., 2019). Caracterizada pela resistência à insulina, desequilíbrios hormonais e disfunções ovarianas, a SOP demanda abordagens terapêuticas que contemplem tanto os aspectos clínicos quanto as complicações metabólicas associadas (Macut et al., 2017). Nesse contexto, o uso da metformina e dos análogos do GLP-1 surgem como uma estratégia promissora, especialmente no manejo da resistência à insulina e no restabelecimento da homeostase hormonal (Etrusco et al., 2024). Os resultados deste estudo confirmam o papel central da resistência à insulina na fisiopatologia da SOP e destacam a eficácia da metformina como um dos pilares terapêuticos. Isoladamente, a metformina mostrou capacidade de melhorar o perfil glicêmico, a sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, a função ovariana (Mardini Lanzarini et al., 2024). Contudo, seu impacto direto na infertilidade, sem o auxílio de outros fármacos, parece ser limitado, o que está de encontro a revisões sistemáticas e metanálises previamente publicadas (Magzoub et al., 2022). Isso implica na necessidade de tratamentos combinados, que apresentaram resultados superiores, incluindo aumento nas taxas de ovulação e gravidez clínica (Sampaio et al., 2024).

Além disso, a introdução dos análogos do receptor GLP-1 representa um avanço significativo no manejo da SOP, particularmente em pacientes com obesidade associada (Drucker, 2022). Esses medicamentos não apenas promovem a perda de peso e melhoram o controle glicêmico, mas também desempenham um papel na modulação da secreção hormonal, normalizando a função reprodutiva (Cena et al., 2020). Os achados apontam que a combinação de agonistas de GLP-1 com a metformina potencializa os benefícios terapêuticos, especialmente na restauração da sensibilidade à insulina e na regulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano (Wang et al., 2018). A combinação SPIOMET vem sendo estudada especialmente em adolescentes e mulheres jovens com SOP, destacando-se como uma abordagem direcionada à correção dos mecanismos metabólicos subjacentes da síndrome. Estudos

demonstraram que o SPIOMET promove melhora metabólica importante, redução da gordura ectópica e restauração da ovulação de forma mais eficaz que terapias convencionais isoladas (Garcia-Beltran et al., 2020). Contudo, apesar dos benefícios observados, ainda existem limitações relacionadas à disponibilidade de estudos de longo prazo e à heterogeneidade das populações avaliadas. Um ponto relevante desta análise é a heterogeneidade da SOP, que desafia a definição de estratégias universais (Silva, 2023). Além disso, os dados sugerem que o tratamento da SOP vai além da fertilidade, valorizando a prevenção de comorbidades metabólicas a longo prazo, como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares como uma medida fundamental (Lim et al., 2019).

CONCLUSÃO

Embora os resultados sejam promissores, destaca-se a necessidade de mais estudos que investiguem o papel de combinações farmacológicas, como metformina com exenatida ou outros análogos de GLP-1, no manejo da SOP. Portanto, a metformina e os análogos do GLP-1 demonstram um impacto positivo no manejo da SOP, mas a escolha do tratamento ideal deve ser individualizada, levando em conta a complexidade e a variabilidade dessa condição. Estratégias que combinem intervenções farmacológicas e mudanças no estilo de vida continuam sendo a abordagem mais abrangente e eficaz para tratar tanto os sintomas imediatos quanto as complicações metabólicas de longo prazo associadas à SOP.

Conflitos de interesse: Os autores não têm conflitos de interesse a divulgar.

REFERÊNCIAS

- BARACAT, E. C.; SOARES-JUNIOR, J. M. Ovários policísticos, resistência insulínica e síndrome metabólica. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 29, n. 3, p. 117–119, 2007.
- CENA, H.; CHIOVATO, L.; NAPPI, R. E. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: A new avenue for GLP-1 receptor agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, n. 8, p. e2695–e2709, 2020.

DRUCKER, D. J. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Molecular Metabolism*, v. 57, p. 101351, 2022.

ERENSOY, H. et al. A pilot trial of metformin for insulin resistance and mood disturbances in adolescent and adult women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, v. 35, n. 1, p. 72–75, 2019.

ETRUSCO, A. et al. Incretin hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome: Roles of obesity, insulin sensitivity and treatment with metformin and GLP-1s. *Biomedicines*, v. 12, n. 3, p. 653, 2024.

GARCIA-BELTRAN, C. et al. SPIOMET4HEALTH—efficacy, tolerability and safety of lifestyle intervention plus a fixed dose combination of spironolactone, pioglitazone and metformin (SPIOMET) for adolescent girls and young women with polycystic ovary syndrome: Study protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, four-arm, parallel-group, phase II clinical trial. *Trials*, v. 24, n. 589, 2023.

LEGRO, R. S.; CASTRACANE, V. D.; KAUFFMAN, R. P. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Purposes and pitfalls. *Obstetrical & Gynecological Survey*, v. 59, n. 2, p. 141–154, 2004.

LEGRO, R. S. et al. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 100, n. 11, p. 4048–4058, 2015.

LIM, S. S. et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3, 2019.

MACUT, D. et al. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 130, p. 163–170, 2017.

MAGZOUN, R. et al. Does metformin improve reproduction outcomes for non-obese, infertile women with polycystic ovary syndrome? Meta-analysis and systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 271, p. 38–62, 2022.

MARDINI LANZARINI, G. et al. Impacto da síndrome dos ovários policísticos na saúde metabólica: Uma revisão abrangente. *Revista CPAQV - Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida*, v. 16, n. 2, 2024.

MÜLLER, T. D. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, v. 30, p. 72–130, 2019.

SAMPAIO, B. R. et al. Tratamento da infertilidade em pacientes com síndrome dos ovários policísticos. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 7, p. 1115–1136, 2024.

SINGH, S. et al. Polycystic ovary syndrome: Etiology, current management, and future therapeutics. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 4, p. 1454, 2023.

SOUZA, M. T. D.; SILVA, M. D. D.; CARVALHO, R. D. Integrative review: What is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

TEEDE, H. J. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. 2023.

TRIVAX, B.; AZZIZ, R. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. [s.d.].

WANG, F.-F. et al. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Obesity Reviews*, v. 19, n. 10, p. 1424–1445, 2018.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: Updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005.