


TIRZEPATIDA E GINECOLÓGICA: IMPACTOS NO CICLO MENSTRUAL, SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO E CONSIDERAÇÕES SOBRE RISCOS E BENEFÍCIOS REPRODUTIVOS**TIRZEPATIDE AND GYNECOLOGICAL ASPECTS: IMPACTS ON THE MENSTRUAL CYCLE, POLYCYSTIC OVARY SYNDROME, AND CONSIDERATIONS REGARDING REPRODUCTIVE RISKS AND BENEFITS**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.049-017>

Kelson Palhari Cruz

Medicina (UNIG)

E-mail: drkcruz@hotmail.com

Rafaela Sartori Tonin Dagostini

Residente de Ginecologia e Obstetrícia do Complexo do Hospital de Clínicas da UFPR (CHC-UFPR)

E-mail: rafasartoritonin@gmail.com

Beatriz Heloisa Born

Médica pela Universidade da Região de Joinville

E-mail: Beatrizhborn@icloud.com

Laura Melo Rosa

Medicina Centro Universitário de Patos de Minas - UNIPAM

E-mail: lauramelo29@yahoo.com.br

Dionízio Matos Romeiro

Medicina – Universidade Federal da Grande Dourados

E-mail: dionizio.romeiro066@academico.ufgd.edu.br

RESUMO

A tirzepatida, agonista duplo dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), tem demonstrado elevada eficácia no controle glicêmico e na promoção de perda ponderal significativa em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e obesidade. Dada a estreita interação entre o estado metabólico e a função reprodutiva feminina, tem-se investigado o potencial impacto dessa terapia sobre parâmetros ginecológicos, especialmente no ciclo menstrual e na síndrome do ovário policístico (SOP). A SOP caracteriza-se por hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e, frequentemente, resistência à insulina, configurando um cenário no qual intervenções metabólicas podem exercer efeitos indiretos relevantes sobre a função ovariana. Nesse contexto, a tirzepatida, ao melhorar a sensibilidade insulínica e promover redução do peso corporal, pode contribuir para a diminuição da hiperinsulinemia compensatória e, conseqüentemente, para a redução da produção ovariana de andrógenos. Tais mecanismos podem favorecer a restauração da ovulação e a

regularização do ciclo menstrual, particularmente em pacientes com fenótipo metabólico predominante. Estudos com agonistas do receptor de GLP-1, classe farmacológica relacionada, já demonstraram benefícios na regularidade menstrual e na taxa de ovulação em mulheres com SOP, o que sustenta a plausibilidade biológica de efeitos semelhantes com a tirzepatida. Contudo, evidências clínicas diretas ainda são limitadas, e a maioria dos dados disponíveis deriva de extrapolações ou análises indiretas. Adicionalmente, alterações no ciclo menstrual podem ocorrer, sobretudo no início do tratamento, possivelmente relacionadas à rápida perda ponderal e às adaptações do eixo neuroendócrino. Do ponto de vista reprodutivo, a melhora da função ovulatória pode aumentar a fertilidade, implicando risco potencial de gestações não planejadas. Ressalta-se, entretanto, que a segurança da tirzepatida durante a gestação não está estabelecida, sendo recomendada a sua descontinuação no período pré-concepcional.

Palavras-chave: Saúde ginecológica; Eixo hormonal; Inflamação; Obesidade; Eixo endócrino.

ABSTRACT

Tirzepatide, a dual agonist of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptors, has demonstrated high efficacy in glycemic control and promoting significant weight loss in individuals with type 2 diabetes mellitus and obesity. Given the close interaction between metabolic status and female reproductive function, the potential impact of this therapy on gynecological parameters, especially the menstrual cycle and polycystic ovary syndrome (PCOS), has been investigated. PCOS is characterized by hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and often insulin resistance, creating a scenario in which metabolic interventions can exert relevant indirect effects on ovarian function. In this context, tirzepatide, by improving insulin sensitivity and promoting body weight reduction, may contribute to decreasing compensatory hyperinsulinemia and, consequently, to reducing ovarian androgen production. These mechanisms may favor the restoration of ovulation and the regularization of the menstrual cycle, particularly in patients with a predominantly metabolic phenotype. Studies with GLP-1 receptor agonists, a related pharmacological class, have already demonstrated benefits in menstrual regularity and ovulation rate in women with PCOS, supporting the biological plausibility of similar effects with tirzepatide. However, direct clinical evidence is still limited, and most available data derive from extrapolations or indirect analyses. Additionally, changes in the menstrual cycle may occur, especially at the beginning of treatment, possibly related to rapid weight loss and adaptations of the neuroendocrine axis. From a reproductive point of view, the improvement in ovulatory function may increase fertility, implying a potential risk of unplanned pregnancies. It should be noted, however, that the safety of tirzepatide during pregnancy has not been established, and its discontinuation is recommended in the pre-conception period.

Keywords: Gynecological health; Hormonal axis; Inflammation; Obesity; Endocrine axis.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) representa a endocrinopatia mais prevalente em mulheres em idade reprodutiva, caracterizando-se por um conjunto heterogêneo de manifestações clínicas e laboratoriais, incluindo hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, disfunção ovulatória crônica e morfologia ovariana policística. Sua fisiopatologia é multifatorial, com destaque para a resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória, que exercem papel central na amplificação da esteroidogênese ovariana, na redução dos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e na perpetuação do hiperandrogenismo. Adicionalmente, há envolvimento de processos inflamatórios de baixo grau, disfunção do tecido adiposo e alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano.

Nesse cenário, intervenções farmacológicas com impacto metabólico ganham relevância terapêutica. A tirzepatida, agonista duplo dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), promove redução ponderal significativa, melhora da sensibilidade à insulina e modulação do metabolismo energético. Seus efeitos incluem ainda diminuição do apetite, retardo do esvaziamento gástrico, melhora da secreção insulínica dependente de glicose e possível impacto favorável sobre marcadores inflamatórios e adipocinas.

Do ponto de vista ginecológico, tais efeitos podem resultar, de forma indireta, na redução da hiperinsulinemia e dos níveis circulantes de andrógenos, favorecendo a restauração da função ovulatória, a regularização do ciclo menstrual e potencial melhora da fertilidade, especialmente em pacientes com fenótipo metabólico predominante. Além disso, a perda de peso sustentada associa-se à melhora de desfechos reprodutivos e metabólicos de longo prazo, incluindo redução do risco de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular.

Entretanto, a incorporação da tirzepatida no manejo da SOP deve ser interpretada com cautela. A maior parte das evidências disponíveis é indireta, derivada de estudos com agonistas do receptor de GLP-1, havendo escassez de ensaios clínicos robustos especificamente voltados para desfechos reprodutivos.

Persistem lacunas quanto aos efeitos diretos sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, à heterogeneidade de resposta entre diferentes fenótipos da SOP e à segurança reprodutiva em longo prazo, o que limita, até o momento, sua recomendação como terapia de primeira linha nesse contexto.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, de abordagem qualitativa, cujo objetivo foi analisar a associação da tirzepatida e os efeitos na saúde ginecológica. A busca bibliográfica foi conduzida em março de 2026, nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e Latindex, abrangendo publicações dos últimos 15 anos.

A estratégia de busca incluiu o uso de descritores controlados (DeCS/MeSH) e termos livres, empregados de forma isolada e combinada, tais como ciclo menstrual, síndrome dos ovários policísticos, função ovariana com aplicação de operadores booleanos para refinamento dos resultados. Foram incluídos estudos originais e de revisão que abordavam diretamente a associação entre inflamação sistêmica e depressão, identificados pela presença dos descritores no título, resumo ou palavras-chave. Os critérios de exclusão compreenderam artigos duplicados, estudos sem relação específica com o tema proposto e produções não indexadas em bases de dados científicas, como teses, dissertações e monografias.

O processo de seleção foi realizado em etapas sequenciais: inicialmente, procedeu-se à triagem de títulos e resumos, seguida da leitura integral dos estudos potencialmente elegíveis para confirmação dos critérios de inclusão. Ao final, foram selecionados 10 artigos para compor a análise qualitativa.

Cabe ressaltar que, por se tratar de uma revisão narrativa, não houve aplicação de protocolos sistematizados de avaliação de qualidade metodológica ou risco de viés, o que limita a robustez das inferências e reforça o caráter descritivo e exploratório dos achados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 MECANISMOS FISIOLÓGICOS RELEVANTES

3.1.1 Eixo metabólico-reprodutivo

A função ovariana é fortemente modulada por sinais metabólicos periféricos, destacando-se a insulina, a leptina e o estado energético global do organismo. Esses fatores atuam de maneira integrada sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, influenciando a secreção pulsátil de GnRH, a liberação de gonadotrofinas (LH e FSH) e a esteroidogênese ovariana. A insulina, em particular, exerce efeitos diretos sobre as células da teca, potencializando a produção de andrógenos, além de reduzir a síntese hepática da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), aumentando a fração livre de andrógenos circulantes. A leptina, por sua vez, atua como sinalizador do estado energético, sendo essencial para a manutenção da função reprodutiva normal; alterações em seus níveis estão associadas a disfunções ovulatórias.

Na síndrome dos ovários policísticos (SOP), observa-se um estado de resistência à insulina com hiperinsulinemia compensatória, que amplifica a produção ovariana de andrógenos e contribui para o hiperandrogenismo. Esse ambiente endócrino desfavorável leva à disfunção do desenvolvimento folicular, caracterizada por interrupção da maturação dos folículos antrais, culminando em anovulação crônica. Adicionalmente, alterações na pulsatilidade do LH e na relação LH/FSH agravam o desequilíbrio hormonal, perpetuando o ciclo patológico.

A tirzepatida, ao melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir a hiperinsulinemia, pode interferir favoravelmente nesses mecanismos fisiopatológicos. A diminuição dos níveis de insulina circulante tende a reduzir o estímulo sobre as células da teca, levando à menor produção de andrógenos e ao aumento

indireto da SHBG, com conseqüente redução da fração livre androgênica. Esse efeito pode favorecer a retomada da dinâmica folicular normal e a restauração da ovulação. Além disso, a perda ponderal associada ao uso da tirzepatida contribui para a modulação de adipocinas, redução da inflamação crônica de baixo grau e melhora do ambiente metabólico sistêmico, fatores adicionais que podem impactar positivamente a função reprodutiva. Contudo, tais efeitos permanecem predominantemente indiretos e dependentes do contexto metabólico individual.

3.2 IMPACTOS NO CICLO MENSTRUAL

3.2.1 Efeitos indiretos

A redução ponderal associada à melhora do perfil metabólico exerce papel central na modulação da função reprodutiva feminina. A perda de peso, especialmente em mulheres com excesso de adiposidade e resistência à insulina, contribui para a restauração da dinâmica do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, por meio da normalização da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e do equilíbrio na liberação de LH e FSH. Esse processo favorece a retomada da foliculogênese adequada e da ovulação cíclica, refletindo-se clinicamente na melhora da regularidade menstrual.

Adicionalmente, a redução da hiperinsulinemia leva à diminuição da produção ovariana de andrógenos e ao aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), reduzindo a fração livre de andrógenos circulantes. Paralelamente, alterações favoráveis em adipocinas, como leptina e adiponectina, bem como a redução do estado inflamatório crônico de baixo grau, contribuem para um ambiente endócrino mais propício à função reprodutiva normal.

Entretanto, variações no peso corporal são reconhecidas como moduladoras importantes do ciclo menstrual, podendo exercer efeitos tanto benéficos quanto adversos. A perda ponderal gradual tende a melhorar a regularidade menstrual e a função ovulatória, sobretudo em mulheres com síndrome dos ovários policísticos e obesidade. Por outro lado, reduções rápidas ou excessivas de peso, especialmente quando associadas a déficit energético significativo, podem levar à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, resultando em oligomenorreia ou amenorreia hipotalâmica funcional.

Portanto, o impacto da perda de peso sobre o ciclo menstrual é dependente da magnitude, velocidade e contexto metabólico em que ocorre, devendo ser interpretado de forma individualizada no manejo clínico.

3.2.2 Evidência clínica

Embora ainda haja escassez de ensaios clínicos especificamente desenhados para avaliar os efeitos da tirzepatida sobre desfechos ginecológicos, evidências indiretas provenientes de fármacos da mesma classe terapêutica oferecem subsídios relevantes. Agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) têm demonstrado impacto positivo na regularidade menstrual e no aumento das taxas de ovulação em

mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP), especialmente naquelas com obesidade e resistência à insulina.

Esses efeitos parecem ser mediados predominantemente por mecanismos metabólicos, incluindo redução ponderal, melhora da sensibilidade à insulina e diminuição da hiperinsulinemia, o que resulta em menor estímulo à produção ovariana de andrógenos. Conseqüentemente, observa-se melhora do ambiente endócrino, com favorecimento da maturação folicular e da retomada de ciclos ovulatórios. Além disso, há evidências de aumento dos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), contribuindo para a redução da fração livre de andrógenos circulantes.

Relatos clínicos e estudos observacionais também descrevem normalização do ciclo menstrual em pacientes com SOP submetidas ao uso de agonistas de GLP-1, reforçando a plausibilidade de benefícios semelhantes com a tirzepatida, dado seu perfil farmacológico que associa efeitos incretínicos duplos (GLP-1 e GIP).

Contudo, é importante destacar que tais observações derivam, em grande parte, de extrapolações, e não de evidências diretas robustas.

Adicionalmente, alguns estudos sugerem melhora de parâmetros reprodutivos mais amplos, como redução do hiperandrogenismo clínico (acne e hirsutismo) e potencial aumento da fertilidade espontânea. No entanto, a magnitude desses efeitos varia conforme o fenótipo da SOP e o grau de comprometimento metabólico.

Dessa forma, embora exista plausibilidade biológica consistente e evidência indireta favorável, permanece necessária a realização de estudos prospectivos controlados que avaliem especificamente o impacto da tirzepatida sobre o ciclo menstrual, a ovulação e os desfechos reprodutivos em mulheres com SOP.

3.2.3 Efeitos adversos possíveis

Um aspecto frequentemente subestimado refere-se aos potenciais efeitos adversos sobre o ciclo menstrual associados a intervenções metabólicas intensivas. Alterações menstruais podem ocorrer durante o uso de fármacos como a tirzepatida, incluindo irregularidade menstrual transitória, episódios de amenorreia, spotting intermenstrual e variações no volume e na duração do fluxo menstrual.

Essas manifestações parecem estar relacionadas, predominantemente, a adaptações do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano frente a mudanças rápidas no estado metabólico e energético, especialmente em contextos de perda ponderal significativa. A redução abrupta da disponibilidade energética, associada a alterações nos níveis de insulina, leptina e outras adipocinas, pode interferir na secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), resultando em disfunção ovulatória temporária.

Dados provenientes de prática clínica e estudos observacionais (“real-world data”) sugerem que sintomas reprodutivos podem ocorrer com maior frequência do que a reportada em ensaios clínicos

randomizados, nos quais tais desfechos muitas vezes não constituem desfechos primários e, portanto, podem ser subnotificados. Além disso, a heterogeneidade dos perfis das pacientes — incluindo diferenças no estado nutricional, presença de SOP e grau de resistência à insulina — contribui para a variabilidade das respostas clínicas.

Importante ressaltar que, até o momento, não há evidências consistentes de um efeito farmacológico direto da tirzepatida sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. Assim, as alterações menstruais observadas parecem refletir uma resposta adaptativa do sistema reprodutivo às modificações metabólicas sistêmicas, e não uma ação endócrina primária da medicação. Ainda assim, a ausência de dados de longo prazo limita conclusões definitivas sobre a segurança reprodutiva, reforçando a necessidade de monitoramento clínico individualizado.

3.3 TIRZEPATIDA NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO (SOP)

3.3.1 Benefícios potenciais

A tirzepatida pode interferir de maneira abrangente em três eixos fisiopatológicos centrais da síndrome dos ovários policísticos (SOP), particularmente em pacientes com fenótipo metabólico predominante:

a) Resistência à insulina

A resistência à insulina constitui um dos principais mecanismos subjacentes à SOP. A tirzepatida promove melhora significativa da sensibilidade insulínica por meio da ação incretínica dual (GLP-1 e GIP), com aumento da secreção de insulina dependente de glicose e redução da hiperinsulinemia compensatória. Esse efeito contribui para a diminuição do estímulo insulínico sobre as células da teca ovariana, reduzindo a produção de andrógenos. Além disso, observa-se impacto favorável sobre o metabolismo glicêmico, com redução do risco de progressão para diabetes mellitus tipo 2 e melhora de parâmetros como glicemia de jejum e hemoglobina glicada.

b) Obesidade

A obesidade, presente em parcela significativa das pacientes com SOP, está associada ao agravamento do hiperandrogenismo e da disfunção ovulatória. A tirzepatida induz perda ponderal expressiva e sustentada, considerada um dos principais determinantes de melhora clínica na SOP. A redução do tecido adiposo, especialmente visceral, resulta em menor liberação de citocinas pró-inflamatórias e melhora do perfil de adipocinas, incluindo aumento da adiponectina e modulação da leptina. Esses efeitos contribuem para a redução da inflamação crônica de baixo grau e para a restauração do equilíbrio metabólico.

c) Hiperandrogenismo

O hiperandrogenismo, elemento central da SOP, pode ser atenuado indiretamente pela tirzepatida em decorrência da melhora metabólica global. A redução da hiperinsulinemia favorece o aumento da

globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), diminuindo a fração livre de andrógenos circulantes. Conseqüentemente, pode haver melhora de manifestações clínicas como hirsutismo, acne e irregularidade menstrual. Ademais, a normalização parcial da esteroidogênese ovariana pode contribuir para a recuperação da função ovulatória.

Apesar desses efeitos promissores, é importante destacar que a magnitude da resposta varia conforme o fenótipo da SOP, sendo mais pronunciada em pacientes com obesidade e resistência à insulina. Ainda, a maior parte das evidências disponíveis é indireta, reforçando a necessidade de estudos específicos que avaliem de forma robusta os desfechos reprodutivos associados ao uso da tirzepatida.

3.3.2 Efeitos reprodutivos

A tirzepatida pode contribuir para a restauração da função ovulatória em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP), sobretudo naquelas com resistência à insulina e obesidade. Esse efeito decorre, principalmente, da melhora do perfil metabólico, com redução da hiperinsulinemia, diminuição da produção ovariana de andrógenos e restabelecimento parcial da dinâmica do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. Como consequência, observa-se potencial retomada de ciclos ovulatórios e regularização menstrual.

Adicionalmente, há plausibilidade biológica para aumento da fertilidade espontânea, uma vez que intervenções com agonistas do receptor de GLP-1 — farmacologicamente relacionados, têm demonstrado melhora nas taxas de ovulação e concepção em mulheres com SOP. A perda ponderal associada, aliada à melhora do ambiente endócrino e metabólico, pode favorecer a receptividade endometrial e a qualidade ovocitária, ampliando as chances de gestação.

Entretanto, é fundamental reconhecer limitações importantes. Até o momento, não existem ensaios clínicos randomizados robustos especificamente desenhados para avaliar os efeitos da tirzepatida sobre desfechos reprodutivos em mulheres com SOP. A maior parte das evidências disponíveis deriva de extrapolações de estudos com agonistas de GLP-1 ou de análises secundárias focadas em parâmetros metabólicos, e não ginecológicos.

Dessa forma, o uso da tirzepatida nesse contexto permanece, na prática clínica, como uma indicação off-label. Essa condição implica a necessidade de avaliação criteriosa de risco-benefício, especialmente em mulheres com desejo reprodutivo. Ademais, a possível recuperação da fertilidade pode ocorrer de forma relativamente rápida, o que aumenta o risco de gestações não planejadas, tornando essencial a orientação contraceptiva adequada durante o tratamento.

Por fim, a ausência de dados consolidados sobre segurança reprodutiva, especialmente no período periconcepcional e gestacional, reforça a necessidade de cautela e de monitoramento clínico individualizado até que evidências mais robustas estejam disponíveis.

3.4 IMPLICAÇÕES PARA FERTILIDADE

3.4.1 Potencial aumento da fertilidade

A melhora do estado metabólico, particularmente em contextos de resistência à insulina e obesidade, pode exercer impacto significativo sobre a função reprodutiva feminina. A redução da hiperinsulinemia, associada à diminuição dos níveis de andrógenos circulantes e à normalização do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, favorece a retomada da foliculogênese adequada e a restauração de ciclos ovulatórios regulares. Esse processo pode resultar em aumento da fertilidade espontânea, especialmente em mulheres previamente anovulatórias, como ocorre na síndrome dos ovários policísticos (SOP).

Além disso, a melhora metabólica pode contribuir para um ambiente endometrial mais receptivo e potencialmente para melhor qualidade ovocitária, ampliando as chances de concepção. Em alguns casos, a recuperação da ovulação pode ocorrer de forma relativamente precoce após o início da intervenção terapêutica, mesmo antes da regularização completa do ciclo menstrual, o que torna a ovulação menos previsível.

Do ponto de vista clínico, esse efeito tem implicações relevantes. O aumento da fertilidade não planejado pode resultar em gestações não intencionais, particularmente em pacientes que previamente apresentavam infertilidade ou irregularidade menstrual e que, por isso, não utilizavam métodos contraceptivos de forma consistente. Adicionalmente, considerando a ausência de dados robustos sobre a segurança de agentes como a tirzepatida durante a gestação, a ocorrência de gravidez durante o uso do fármaco levanta preocupações quanto à exposição embriofetal.

Dessa forma, a possibilidade de restauração da fertilidade deve ser antecipada na prática clínica, sendo fundamental a orientação quanto ao planejamento reprodutivo e à necessidade de contracepção eficaz durante o tratamento, sobretudo em mulheres em idade reprodutiva sem desejo gestacional imediato.

3.5 RISCOS E LIMITAÇÕES

3.5.1 Riscos clínicos

O uso da tirzepatida está associado a efeitos adversos predominantemente gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e, em menor frequência, constipação e dor abdominal, especialmente durante a fase de escalonamento de dose. Esses sintomas podem impactar a adesão terapêutica e, em casos mais intensos, levar à desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos. A perda ponderal rápida, frequentemente observada com o fármaco, pode acarretar repercussões nutricionais, como ingestão calórica insuficiente, deficiência de micronutrientes e perda de massa magra, caso não haja acompanhamento adequado. Há ainda relatos de risco aumentado de colelitíase associado à perda de peso acelerada, bem como preocupação teórica com pancreatite, embora a relação causal não esteja completamente estabelecida. Do ponto de vista endócrino, possíveis alterações hormonais ocorrem de forma indireta, mediadas por mudanças no estado metabólico e energético.

3.5.2 Riscos reprodutivos

Alterações no padrão menstrual podem ocorrer, sobretudo no início do tratamento, incluindo irregularidade do ciclo, oligomenorreia, amenorreia transitória e sangramentos intermenstruais. Tais manifestações estão possivelmente relacionadas à adaptação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano frente à rápida perda ponderal e às mudanças nos sinais metabólicos periféricos, como insulina e leptina. Em situações de déficit energético mais acentuado, pode haver supressão funcional desse eixo, semelhante ao observado na amenorreia hipotalâmica funcional, resultando em anovulação temporária. Por outro lado, a melhora metabólica pode paradoxalmente restaurar a ovulação em algumas pacientes, aumentando a fertilidade e o risco de gestação não planejada.

Ressalta-se ainda a ausência de dados robustos sobre segurança do uso durante a gestação, o que impõe contraindicação nesse período.

3.5.3 Limitações científicas

A incorporação da tirzepatida na prática ginecológica é limitada por lacunas importantes na literatura. Há escassez de estudos clínicos prospectivos e randomizados especificamente voltados para desfechos reprodutivos, sendo a maior parte das evidências derivada de extrapolações de estudos com agonistas do receptor de GLP-1 ou de análises secundárias com foco metabólico. Adicionalmente, há heterogeneidade nos perfis das populações estudadas, dificultando a generalização dos resultados. A ausência de dados de longo prazo sobre segurança reprodutiva, impacto sobre fertilidade e possíveis efeitos transgeracionais reforça a necessidade de cautela e de monitoramento clínico rigoroso até que evidências mais consistentes estejam disponíveis.

3.6 DISCUSSÃO

A tirzepatida não deve ser interpretada como uma terapia hormonal no contexto ginecológico, uma vez que não exerce ação direta sobre os receptores esteroides ovarianos nem atua primariamente no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. Seus potenciais efeitos sobre a função reprodutiva feminina decorrem, predominantemente, da modulação do estado metabólico sistêmico, especialmente por meio da melhora da resistência à insulina, da redução ponderal e da atenuação da inflamação crônica de baixo grau.

Dessa forma, eventuais benefícios ginecológicos observados — como regularização do ciclo menstrual ou restauração da ovulação — são secundários à correção de disfunções metabólicas subjacentes, e não a um efeito farmacológico direto sobre o ovário. Essa distinção tem implicações clínicas relevantes. Primeiramente, pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP) sem componente metabólico significativo, como aquelas eutróficas ou sem resistência à insulina, tendem a apresentar resposta limitada ao tratamento. Além disso, a magnitude do efeito terapêutico está fortemente associada à perda de peso e à melhora

metabólica global, não sendo atribuível exclusivamente à ação da medicação em si.

Outro aspecto importante é a variabilidade interindividual da resposta, influenciada por fatores como fenótipo da SOP, grau de adiposidade, perfil hormonal basal e adesão ao tratamento. Conseqüentemente, os desfechos clínicos são heterogêneos e, em certa medida, imprevisíveis.

Adicionalmente, a melhora da regularidade menstrual pode ser precedida por um período de instabilidade do ciclo, refletindo a adaptação do eixo neuroendócrino às mudanças metabólicas. Paralelamente, a possível restauração da função ovulatória pode resultar em aumento da fertilidade de forma não antecipada, elevando o risco de gestações não planejadas em pacientes que previamente apresentavam anovulação crônica.

Por fim, é importante considerar que intervenções baseadas exclusivamente em farmacoterapia, sem abordagem concomitante de estilo de vida, tendem a apresentar eficácia limitada e menor sustentabilidade a longo prazo, reforçando a necessidade de manejo multidisciplinar e individualizado.

4 CONCLUSÃO

A tirzepatida configura uma estratégia terapêutica promissora na interface entre disfunções metabólicas e saúde reprodutiva feminina. Em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP), particularmente naquelas com obesidade e resistência à insulina, seu uso pode estar associado à melhora da sensibilidade insulínica, redução ponderal significativa e conseqüente modulação do ambiente endócrino. Esses efeitos podem favorecer a regularização do ciclo menstrual, a retomada da função ovulatória e, potencialmente, o aumento da fertilidade espontânea.

Entretanto, é fundamental reconhecer que tais benefícios decorrem, em grande parte, de mecanismos indiretos, relacionados à melhora do estado metabólico global, e não de uma ação farmacológica direta sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. A magnitude da resposta clínica varia conforme o fenótipo da SOP, sendo mais evidente em pacientes com maior comprometimento metabólico.

Adicionalmente, a evidência científica disponível ainda é limitada no que se refere a desfechos reprodutivos específicos, uma vez que a maioria dos estudos com tirzepatida concentra-se em parâmetros glicêmicos e de perda de peso. Dados referentes à função ovulatória, fertilidade, desfechos gestacionais e segurança reprodutiva a longo prazo permanecem escassos, com predominância de extrapolações a partir de estudos com agonistas do receptor de GLP-1.

Nesse contexto, o uso da tirzepatida em mulheres em idade reprodutiva deve ser conduzido com cautela, especialmente naquelas com desejo gestacional. A possibilidade de restauração da fertilidade exige aconselhamento prévio quanto ao planejamento reprodutivo e à adoção de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. Além disso, na ausência de dados robustos sobre segurança na gestação, recomenda-se a descontinuação do fármaco no período pré-concepcional.

Por fim, sua utilização deve ser inserida em uma abordagem terapêutica abrangente e

individualizada, que inclua intervenções no estilo de vida e acompanhamento multidisciplinar, visando otimizar tanto os desfechos metabólicos quanto reprodutivos.

REFERÊNCIAS

1. JORDÃO, Aline de Campos; FLORENTINO, Patrick de Mello; MÜLLER, Simony Davet. O uso de tirzepatida e sua relação com hormônios femininos. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 11, n. 11, p. 6447–6460, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v11i11.22408>.
2. SOUZA, Larissa Assumpção Gimenes de et al. Potencial aplicação da tirzepatida no manejo da síndrome do ovário policístico: uma revisão narrativa. *RCMOS – Revista Científica Multidisciplinar O Saber*, v. 1, n. 2, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.51473/rcmos.v1i2.2025.1548>.
3. FRIAS, Juan P. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 6, p. 503–515, 2021.
4. JASTREBOFF, Ania M. et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 3, p. 205–216, 2022.
5. SILVA, Ariel Lucas Medeiros da et al. Efeitos da liraglutida na resistência insulínica e na síndrome do ovário policístico (SOP). *Revista Coopex*, v. 14, n. 3, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.61223/coopex.v14i3.313>.
6. JENSTERLE, Mojca et al. Short-term intervention with liraglutide improved reproductive and metabolic outcomes in women with PCOS. *Endocrine Research*, v. 40, n. 3, p. 133–138, 2015.
7. RASMUSSEN, Camilla B. et al. GLP-1 receptor agonists in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, v. 29, n. 1, p. 1–15, 2023.
8. ANDRADE, Maria Daniela Hurtado et al. Association of menopausal hormone therapy with weight loss response to tirzepatide. *The Lancet Obstetrics, Gynaecology C Women’s Health*, 2026.
9. UNIVERSITY OF BONN. Tirzepatide in women with polycystic ovary syndrome and obesity: clinical trial (PERIODS study). *ClinicalTrials.gov*, 2025. Disponível em: <https://ichgcp.net/pt/clinical-trials-registry/NCT07326111>.
10. ANALA, Rajesh et al. Role of incretin-based therapies in polycystic ovary syndrome: metabolic and reproductive implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, v. 16, p. 1201–1215, 2023.