

USO DA TIRZEPATIDA NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: EFEITOS SOBRE RESISTÊNCIA À INSULINA, HIPERANDROGENISMO E FERTILIDADE**USE OF TIRZEPATIDE IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: EFFECTS ON INSULIN RESISTANCE, HYPERANDROGENISM, AND FERTILITY** <https://doi.org/10.63330/aurumpub.061-055>**Nildo Redivo Junior**

Médico, Ginecologista e Obstetra

E-mail: nildodr@hotmail.com

Maria Lorena Ribeiro Redivo

Medicina, Universidade do Oeste Paulista (Unoeste)

E-mail: marialorenaredivo@gmail.com

Mariana Aquino Zanotti

Bacharel em Medicina e Clínica Médica pela ISCMSP (Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo)

E-mail: Mariana.zanotti_@hotmail.com

Juliana Maia de Souza Parreiras

Médica pelo Centro Universitário de Valença (UNIFAA)

E-mail: juliana.maiap1@gmail.com

Jôse Micaely da Silva Lima

Medicina pelo Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão – UniFacema CAXIAS-MA

E-mail: mycka_elly@hotmail.com

Resumo

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma endocrinopatia complexa caracterizada pela associação variável de disfunção ovulatória, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e morfologia ovariana policística. A resistência à insulina, particularmente frequente em mulheres com excesso de peso, desempenha papel relevante na fisiopatologia metabólica e reprodutiva da doença. A tirzepatida, agonista dual dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), promove redução ponderal expressiva e melhora da sensibilidade à insulina em indivíduos com obesidade e/ou diabetes mellitus tipo 2, despertando interesse para o tratamento da SOP. Entretanto, sua utilização especificamente para SOP ainda não possui o mesmo nível de evidência de tratamentos estabelecidos. Evidências provenientes de estudos com agonistas do receptor de GLP-1 demonstram redução do índice de massa corporal, circunferência abdominal e resistência à insulina, além de possíveis benefícios sobre regularidade menstrual, globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e índices de androgênios. Metanálises recentes, contudo, apresentam resultados heterogêneos quanto à

redução da testosterona e aos desfechos reprodutivos. Em 2026, um ensaio clínico randomizado envolvendo 60 mulheres chinesas com SOP e sobrepeso/obesidade demonstrou que a associação de tirzepatida 5 mg/semana à metformina durante 16 semanas promoveu perda ponderal significativamente maior, redução de gordura visceral e melhora de parâmetros metabólicos e reprodutivos em comparação com metformina isoladamente. A recuperação do ciclo menstrual e a taxa de gravidez também foram superiores no grupo combinado, embora o pequeno tamanho amostral e a curta duração impeçam conclusões definitivas sobre fertilidade e nascidos vivos. Conclui-se que a tirzepatida apresenta potencial terapêutico relevante na SOP, sobretudo em mulheres com obesidade ou excesso de peso associado à resistência à insulina. Todavia, não deve ser atualmente considerada medicamento específico para indução da ovulação ou tratamento primário da infertilidade. Seus possíveis efeitos sobre hiperandrogenismo e fertilidade parecem ser predominantemente mediados pela melhora metabólica e redução ponderal, embora mecanismos ovarianos diretos permaneçam objeto de investigação.

Palavras-chave: GLP-1; GIP; Hiperandrogenismo; Infertilidade; Obesidade; Ovulação; Resistência à insulina; Síndrome dos ovários policísticos; SOP; Tirzepatida.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex endocrinopathy characterized by a variable combination of ovulatory dysfunction, clinical or biochemical hyperandrogenism, and polycystic ovarian morphology. Insulin resistance, which is particularly common in overweight women, plays a significant role in the metabolic and reproductive pathophysiology of the disease. Tirzepatide—a dual agonist of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptors—promotes significant weight loss and improved insulin sensitivity in individuals with obesity and/or type 2 diabetes mellitus, sparking interest in its use for treating PCOS. However, its specific use for PCOS does not yet have the same level of evidence as established treatments. Evidence from studies on GLP-1 receptor agonists demonstrates reductions in body mass index, waist circumference, and insulin resistance, as well as potential benefits regarding menstrual regularity, sex hormone-binding globulin (SHBG) levels, and androgen indices. Recent meta-analyses, however, show heterogeneous results regarding testosterone reduction and reproductive outcomes. A randomized clinical trial involving 60 overweight or obese Chinese women with PCOS demonstrated that combining 5 mg/week of tirzepatide with metformin for 16 weeks resulted in significantly greater weight loss, reduced visceral fat, and improved metabolic and reproductive parameters compared to metformin alone. Menstrual cycle recovery and pregnancy rates were also higher in the combination group, although the small sample size and short duration preclude definitive conclusions regarding fertility and live birth rates. In conclusion, tirzepatide shows significant therapeutic potential for

PCOS, particularly in women with obesity or excess weight associated with insulin resistance. However, it should not currently be considered a specific medication for ovulation induction or primary infertility treatment. Its potential effects on hyperandrogenism and fertility appear to be predominantly mediated by metabolic improvement and weight loss, although direct ovarian mechanisms remain under investigation.

Keywords: GLP-1; GIP; Hyperandrogenism; Infertility; Insulin resistance; Obesity; Ovulation; PCOS; Polycystic ovary syndrome; Tirzepatide.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos constitui uma das endocrinopatias mais frequentes entre mulheres em idade reprodutiva, apresentando prevalência estimada de aproximadamente 10% a 13%, dependendo dos critérios diagnósticos e da população estudada. Trata-se de uma condição heterogênea, com manifestações reprodutivas, metabólicas, dermatológicas e psicossociais (Han, 2019).

A fisiopatologia da SOP envolve interação complexa entre predisposição genética, disfunção neuroendócrina, hiperandrogenismo ovariano e adrenal, resistência à insulina, hiperinsulinemia compensatória, alterações da composição corporal e fatores ambientais (Han, 2019).

A resistência à insulina possui particular importância. A hiperinsulinemia pode potencializar a produção ovariana de androgênios e reduzir a concentração hepática de SHBG, aumentando a fração livre da testosterona. Consequentemente, alterações metabólicas podem contribuir para manifestações reprodutivas, como anovulação e irregularidade menstrual, além de manifestações clínicas de hiperandrogenismo, como hirsutismo e acne (Anala, 2023).

O tratamento da SOP deve ser individualizado de acordo com o fenótipo predominante e os objetivos da paciente. Modificações do estilo de vida permanecem fundamentais, enquanto contraceptivos hormonais combinados, metformina, agentes antiandrogênicos e medicamentos específicos para infertilidade apresentam indicações distintas (Han, 2019).

Nesse contexto, os agonistas dos receptores de GLP-1 despertaram interesse por sua capacidade de reduzir peso corporal, melhorar o metabolismo glicêmico e potencialmente modificar alterações reprodutivas associadas à SOP. A tirzepatida apresenta mecanismo particularmente interessante por atuar simultaneamente nos receptores de GLP-1 e GIP (Anala, 2023).

O seguinte artigo objetivou relatar as evidências para a classe dos agonistas de GLP-1 de evidência específica para tirzepatida e os seus efeitos na síndrome do ovário policístico.

2 METODOLOGIA

2.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1.1 Síndrome dos ovários policísticos e resistência à insulina

A resistência à insulina é uma alteração metabólica frequente na SOP, podendo ocorrer independentemente do índice de massa corporal, embora seja mais prevalente e clinicamente relevante em mulheres com sobrepeso ou obesidade (Teede, 2023).

A redução da sensibilidade periférica à insulina provoca aumento compensatório da secreção pancreática de insulina. A hiperinsulinemia resultante pode atuar sobre o ovário e potencializar a esteroidogênese das células da teca, aumentando a produção de androgênios (Han, 2019).

Além disso, a insulina reduz a síntese hepática de SHBG. Como consequência, ocorre aumento da fração biologicamente ativa dos androgênios circulantes.

A relação entre hiperandrogenismo e alterações metabólicas é bidirecional. Metanálise envolvendo mais de 9.500 mulheres com SOP identificou associação entre hiperandrogenismo e maior frequência de resistência à insulina, alterações metabólicas e síndrome metabólica (Teede, 2023).

Portanto, intervenções capazes de reduzir a adiposidade visceral e melhorar a sensibilidade à insulina apresentam plausibilidade fisiopatológica para produzir benefícios reprodutivos secundários (Han, 2019).

2.1.2 Tirzepatida: mecanismo de ação

A tirzepatida é um agonista dual dos receptores de GLP-1 e GIP.

O GLP-1 exerce diversas funções metabólicas, incluindo:

- aumento da secreção de insulina dependente da glicose;
- redução da secreção de glucagon;
- retardo do esvaziamento gástrico;
- aumento da saciedade;
- redução da ingestão alimentar;
- melhora do controle glicêmico.

O GIP também participa da regulação da secreção de insulina e do metabolismo energético.

A combinação dessas ações produz importante redução da ingestão calórica e melhora da homeostase glicêmica, com redução substancial do peso corporal em indivíduos com obesidade (Teede, 2023).

Na SOP, esses efeitos podem ser particularmente relevantes porque o excesso de tecido adiposo, especialmente visceral, está associado à maior resistência à insulina e à piora do fenótipo hiperandrogênico (Buragohain, 2026).

É importante, porém, evitar a afirmação de que a tirzepatida “corrige a causa” da SOP. A SOP possui etiologia multifatorial e não existe evidência suficiente para afirmar que a tirzepatida reverta sua fisiopatologia de forma definitiva (Teede, 2023).

2.1.3 Efeitos sobre resistência à insulina

A melhora da resistência à insulina representa provavelmente um dos mecanismos mais relevantes pelos quais a tirzepatida pode beneficiar mulheres com SOP (Buragohain, 2026).

A redução da adiposidade visceral diminui a carga metabólica associada ao tecido adiposo disfuncional, enquanto a melhora da glicemia e da sinalização insulinêmica reduz a hiperinsulinemia compensatória (Lin, 2025).

Embora os estudos especificamente com tirzepatida na SOP ainda sejam escassos, evidências provenientes de agonistas de GLP-1 são consistentes quanto à melhora de parâmetros metabólicos (Teede, 2023).

Uma metanálise de 2026 envolvendo 18 ensaios clínicos randomizados encontrou redução significativa do IMC e melhora da resistência à insulina, avaliada pelo HOMA-IR, em mulheres com SOP tratadas com agonistas de GLP-1 (Lin, 2025).

Outra metanálise de ensaios clínicos randomizados demonstrou que os agonistas de GLP-1 promoveram redução significativa de IMC, peso corporal, circunferência da cintura e outros parâmetros antropométricos em mulheres com SOP (Teede, 2023).

Esses dados são importantes, mas devem ser interpretados com cautela: a maior parte dos estudos avaliou liraglutida, exenatida ou outros agonistas de GLP-1, e não tirzepatida.

2.1.4 Evidência clínica específica da tirzepatida na SOP

A principal evidência clínica direta atualmente disponível é um ensaio clínico prospectivo, randomizado e aberto envolvendo 60 mulheres chinesas com SOP e sobrepeso/obesidade (Teede, 2023).

As participantes foram randomizadas para:

- metformina isoladamente; ou
- metformina associada à tirzepatida.

A tirzepatida foi iniciada em 2,5 mg uma vez por semana durante quatro semanas e posteriormente aumentada para 5 mg/semana, enquanto a metformina foi titulada até 2.000 mg/dia. O período de tratamento foi de 16 semanas (Teede, 2023).

Após 16 semanas, a perda média de peso foi:

- $1,7 \pm 2,5$ kg no grupo metformina;
- $10,4 \pm 3,5$ kg no grupo tirzepatida + metformina.

A diferença foi estatisticamente significativa, com $p < 0,001$.

Também foram observadas maiores reduções de:

- IMC;
- circunferência da cintura;
- relação cintura-quadril;
- tecido adiposo visceral;
- triglicerídeos;
- colesterol total;
- parâmetros endócrino-metabólicos.

No grupo combinado, o IMC diminuiu aproximadamente 4,12 kg/m², comparado a 0,68 kg/m² no grupo tratado exclusivamente com metformina (Lin, 2025).

Contudo, o estudo apresenta limitações importantes: amostra pequena, população exclusivamente chinesa, desenho aberto, período de tratamento de apenas 16 semanas e comparação com metformina, e não placebo (Teede, 2023).

2.1.5 Efeitos sobre hiperandrogenismo

O hiperandrogenismo representa um dos principais componentes da SOP e pode manifestar-se por:

- hirsutismo;
- acne;
- alopecia androgenética;
- aumento da testosterona total ou livre;
- aumento do índice de androgênios livres;
- redução de SHBG.

Teoricamente, a redução da hiperinsulinemia pode diminuir a estimulação ovariana da esteroidogênese e aumentar a produção hepática de SHBG, reduzindo a disponibilidade dos androgênios livres. Entretanto, a literatura apresenta resultados menos consistentes para os androgênios do que para peso e metabolismo (Teede, 2023).

Uma metanálise de 2026 envolvendo 18 ensaios clínicos randomizados com agonistas de GLP-1 encontrou melhora significativa do IMC e HOMA-IR, mas não demonstrou redução global estatisticamente significativa da testosterona total. A certeza da evidência para testosterona foi considerada muito baixa (Forslund, 2026).

Em contraste, outra metanálise que comparou agonistas de GLP-1 com metformina encontrou reduções de testosterona, DHEA-S e androstenediona, além de melhora do HOMA-IR (Lin, 2025).

A melhora do hiperandrogenismo com agonistas de GLP-1 é possível, mas a magnitude e a independência desse efeito ainda não estão estabelecidas. O ensaio clínico de 2026 com tirzepatida + metformina encontrou melhora de parâmetros endócrino-metabólicos e alterações hormonais reprodutivas favoráveis, mas o estudo não possui tamanho amostral suficiente para determinar definitivamente o efeito da tirzepatida sobre hirsutismo, acne ou hiperandrogenismo clínico (Lin, 2025).

2.1.6 Tirzepatida, ciclo menstrual e ovulação

A irregularidade menstrual na SOP geralmente decorre de disfunção ovulatória.

A redução da resistência à insulina, do peso corporal e da hiperinsulinemia pode favorecer a recuperação da função do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

Uma metanálise de 11 ensaios clínicos randomizados com agonistas de GLP-1, totalizando 840 mulheres com SOP, identificou aumento da taxa de gravidez natural e melhora da regularidade menstrual. Também foram observadas melhorias em HOMA-IR, IMC, circunferência da cintura e SHBG. Entretanto, os resultados para gravidez total e gravidez após fertilização in vitro não demonstraram superioridade estatisticamente significativa (Lin, 2025).

Outra revisão sistemática de 2026 concluiu que os agonistas de GLP-1 proporcionam perda ponderal modesta em mulheres com SOP e sobrepeso/obesidade, mas considerou insuficiente a evidência para conclusões definitivas sobre glicemia, insulina, hirsutismo e regularidade menstrual (Lin, 2025).

A literatura mais recente sobre liraglutida sugere melhora da frequência menstrual, IMC, resistência à insulina, LH e índice de androgênios livres, embora os estudos tenham sido pequenos e os dados sobre ovulação e gravidez ainda insuficientes (Anala, 2023).

Esses achados sustentam a hipótese de que a melhora metabólica pode restaurar parcialmente a função ovulatória.

2.1.7 Efeitos sobre fertilidade

A relação entre tirzepatida e fertilidade precisa ser interpretada com especial cautela. A tirzepatida não deve ser considerada um indutor direto de ovulação. Seu possível efeito sobre fertilidade parece decorrer principalmente de mecanismos indiretos (Forslund, 2026).

No ensaio clínico de 2026, após 16 semanas de tratamento, as pacientes foram acompanhadas após a interrupção da tirzepatida, sendo utilizada contracepção de barreira durante oito semanas. O grupo que recebeu tirzepatida + metformina apresentou maior recuperação menstrual e maior taxa de gravidez subsequente em comparação com o grupo metformina (Forslund, 2026).

Esse resultado é relevante, mas não pode ser interpretado como prova definitiva de que a tirzepatida aumenta a fertilidade (Forslund, 2026).

O estudo foi pequeno e não foi desenhado para avaliar desfechos reprodutivos de longo prazo, como:

- taxa cumulativa de ovulação;
- tempo até gravidez;
- gravidez clínica;
- aborto espontâneo;
- nascimento vivo;
- qualidade oocitária;
- reserva ovariana;
- resultados neonatais.

Além disso, a perda ponderal substancial pode ser o principal mecanismo responsável pela recuperação reprodutiva observada (Anala, 2023).

2.1.8 Segurança reprodutiva e gravidez

Esse é um dos aspectos mais importantes do uso da tirzepatida em mulheres em idade fértil (Anala, 2023).

A tirzepatida não deve ser utilizada durante a gestação para controle de peso, e os dados disponíveis em gestantes são insuficientes para estabelecer segurança fetal. Estudos em animais indicam possibilidade de efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal. A bula norte-americana recomenda a descontinuação do medicamento quando a gravidez é reconhecida (Forslund, 2026).

Existe ainda uma questão farmacológica relevante relacionada aos contraceptivos orais.(Forslund, 2026).

A tirzepatida retarda o esvaziamento gástrico, podendo reduzir a exposição aos contraceptivos hormonais orais, especialmente após o início do tratamento e durante a escalada de dose. A informação de prescrição recomenda método contraceptivo não oral ou método de barreira adicional durante quatro semanas após o início da tirzepatida e durante quatro semanas após cada aumento de dose (Forslund, 2026).

Esse aspecto assume especial importância na SOP porque a recuperação da ovulação pode ocorrer antes que a mulher perceba mudança significativa na regularidade menstrual (Buragohain, 2026).

Assim, uma paciente anteriormente anovulatória pode recuperar a ovulação durante a perda de peso e passar a apresentar possibilidade de concepção (Lin, 2025).

2.1.9 Diretrizes atuais

A Diretriz Internacional Baseada em Evidências para SOP de 2023 reconhece que medicamentos antiobesidade, incluindo agonistas de GLP-1, podem ser considerados em adultas com SOP e maior peso

corporal, sempre associados às intervenções de estilo de vida e de acordo com as indicações gerais para tratamento da obesidade (Teede, 2023).

Entretanto, a diretriz recomenda cautela diante da possibilidade de gravidez, devido à ausência de dados suficientes sobre segurança reprodutiva. (Buragohain, 2026).

Mais importante, a diretriz estabelece que medicamentos antiobesidade devem ser utilizados para desfechos reprodutivos somente em contexto de pesquisa, até que sua eficácia e segurança sejam adequadamente estabelecidas (Buragohain, 2026).

Portanto, não é correto afirmar que as diretrizes atuais recomendam tirzepatida como tratamento da infertilidade causada pela SOP (Buragohain, 2026).

2.1.10 Comparação com metformina

A metformina continua sendo uma importante opção farmacológica em mulheres com SOP, principalmente quando existem alterações metabólicas, intolerância à glicose ou diabetes (Teede, 2023).

A tirzepatida possui vantagem potencial em relação à metformina principalmente na magnitude da perda ponderal. No ensaio clínico recente, a associação tirzepatida + metformina promoveu perda de aproximadamente 10,4 kg em 16 semanas, contra 1,7 kg com metformina isoladamente. Entretanto, seria inadequado concluir que tirzepatida substitui automaticamente a metformina (Teede, 2023).

Os medicamentos possuem mecanismos diferentes e podem apresentar papel complementar em determinadas pacientes. Além disso, a maior parte da evidência específica em SOP ainda é baseada em estudos pequenos, enquanto a metformina possui décadas de experiência clínica (Buragohain, 2026).

3 CONCLUSÃO

A tirzepatida representa uma das intervenções farmacológicas mais promissoras para o fenótipo metabólico da síndrome dos ovários policísticos associado ao excesso de peso.

Seu mecanismo dual sobre os receptores de GLP-1 e GIP promove redução significativa da ingestão alimentar, melhora da homeostase glicêmica e perda ponderal expressiva. Esses efeitos podem reduzir a resistência à insulina e a hiperinsulinemia, mecanismos intimamente relacionados à fisiopatologia metabólica e reprodutiva da SOP.

As evidências disponíveis para agonistas de GLP-1 como classe demonstram benefícios consistentes sobre peso corporal e resistência à insulina, enquanto os efeitos sobre hiperandrogenismo e regularidade menstrual apresentam maior heterogeneidade.

Para a tirzepatida especificamente, o primeiro ensaio clínico randomizado recente em mulheres com SOP e sobrepeso/obesidade mostrou resultados relevantes: a associação de tirzepatida à metformina durante 16 semanas promoveu maior perda de peso e redução de gordura visceral, além de melhorias metabólicas

e reprodutivas em comparação com metformina isoladamente. Também foram observadas maiores taxas de recuperação menstrual e gravidez subsequente.

REFERÊNCIAS

1. TEEDE HJ, TAY CT, LAVEN JJE, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2023;108(10):2447-2469.
2. BURAGOHAIN S, SARMA I, SAIKIA D, et al. Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. **Cureus**. 2026;18(4):e106751.
3. FORSLUND M, WÄNDELL P, FORSBERG L, et al. GLP-1 receptor agonist treatment in women with polycystic ovary syndrome—a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Endocrinology**. 2026;194(3):25-39.
4. LIN S, DENG Y, HUANG J, et al. **Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists on weight management and metabolic parameters in PCOS women**: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*. 2025;15:16512.
5. HAN Y, LI Y, HE B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. **Reproductive BioMedicine Online**. 2019;39(2):332-342.
6. ANALA AD, SAIFUDEEN ISH, et al. The Potential Utility of Tirzepatide for the Management of Polycystic Ovary Syndrome. **Journal of Clinical Medicine**. 2023;12(14):4575.