

Edição XXIII

Ginecologia e Obstetrícia

Capítulo 35

ANÁLOGOS DE GLP-1 NA PERDA DE PESO PRÉ-GESTACIONAL E DESFECHOS CLÍNICOS E OBSTÉTRICOS ASSOCIADOS

ELISA WEIRICH BRAIDO¹
LAURA MATTIELLO RIBEIRO¹
GEÓRGIA DE CARVALHO CUNHA¹
SOFIA NOVO VOLKMER¹
IZADORA SIMIONATO¹
ANTÔNIA KAYSER LOPES¹
LUISA CERA BALDIN¹
CAMILA MASCARELLO FUNCK¹
VITÓRIA CHIES COLASSIOL¹
ISABELLA DRESSLER¹
ISABELA VELHO DE QUADROS¹
BRUNA MARTA DA SILVA¹
CAMILA HENZ²

¹Discente – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

²Docente – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave: Agonistas do Receptor de GLP-1; Período Pré-Concepcional; Obesidade.

INTRODUÇÃO

A obesidade constitui um dos principais desafios de saúde pública do século XXI, com prevalência crescente em praticamente todas as regiões do mundo. Essa condição pode ser definida por meio do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), sendo diagnosticada quando esse valor é igual ou superior a 30 kg/m². Estimativas recentes indicam que mais de um bilhão de pessoas vivem com obesidade em todo o mundo, refletindo um aumento expressivo observado nas últimas décadas em diferentes faixas etárias e grupos populacionais (NCD-RISC, 2024). Dentre eles, há preocupação especial com mulheres em idade reprodutiva, pois o excesso de peso naquelas que desejam gestar impacta não só a saúde materna, mas também o curso da gestação e os desfechos perinatais subsequentes (BOYLE *et al.*, 2023).

O estado nutricional materno pré-concepcional exerce papel fundamental na evolução da gestação. Evidências demonstram que o excesso de peso está associado a maior risco de infertilidade, complicações obstétricas e desfechos adversos (DALY *et al.*, 2022). Assim, mulheres obesas apresentam maior incidência de diabetes mellitus gestacional, distúrbios hipertensivos da gravidez, pré-eclâmpsia, aumento da taxa de partos cesáreos e hemorragias pós-parto. Além disso, o ambiente metabólico alterado pode repercutir diretamente sobre o desenvolvimento fetal, aumentando a ocorrência de malformações congênitas, macrosomia, prematuridade e natimortalidade, entre outras complicações neonatais (DALY *et al.*, 2022; LOUWEN *et al.*, 2024; BURDEN *et al.*, 2024). Tais achados reforçam a importância de medidas de otimização do peso corporal ainda no período pré-gestacional como estratégia para reduzir riscos maternos e fetais durante e após a gravidez.

Historicamente, a perda de peso baseou-se principalmente em modificações do estilo de vida, incluindo reeducação alimentar e prática regular de atividade física. Embora fundamentais, essas intervenções frequentemente apresentam eficácia limitada em pacientes com obesidade moderada ou grave. Nesse contexto, a busca por alternativas terapêuticas eficazes e seguras vem se tornando uma prioridade crescente na medicina reprodutiva e na assistência pré-concepcional. Nos últimos anos, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (aGLP-1) e os agonistas duplos GLP-1/GIP emergiram como inovações importantes para o tratamento farmacológico da obesidade. Além de promoverem perda ponderal significativa, esses fármacos demonstram efeitos favoráveis sobre os parâmetros metabólicos, cardiovasculares e inflamatórios, fato que desperta interesse quanto à extensão do seu potencial na preparação pré-concepcional (GOLDBERG; BOOTS, 2024).

Diante desse cenário, este capítulo tem como objetivo revisar criticamente as evidências disponíveis acerca do uso de agonistas do receptor de GLP-1 e de agonistas duplos GLP-1/GIP em mulheres obesas que desejam engravidar, abordando os efeitos sobre a perda de peso, a função reprodutiva, a segurança no período periconcepcional e os principais desfechos clínicos associados ao seu emprego.

Aplicação dos agonistas do receptor de GLP-1 na perda de peso pré-concepcional

A obesidade em mulheres em idade reprodutiva está associada à redução da fertilidade, à disfunção ovulatória, ao aumento da prevalência de Síndrome Ovariana Metabólica Polienócrina (SOMP) e ao maior risco de complicações obstétricas e perinatais. Sendo assim, a perda de peso antes da concepção constitui uma estratégia fundamental para otimizar a saúde metabólica e reprodutiva da mulher (JENS-

TERLE *et al.*, 2023; ZHOU *et al.*, 2023). Os agonistas do receptor de GLP-1, incluindo liraglutida, semaglutida e tirzepatida, têm demonstrado elevada eficácia na promoção da perda ponderal, alcançando reduções de peso clinicamente significativas e superiores às observadas com intervenções comportamentais isoladas (JENSTERLE *et al.*, 2023; ALFAIZ, 2025; GOLDBERG; BOOTS, 2024). Além da redução do peso corporal, esses fármacos promovem melhora da resistência à insulina, redução da inflamação sistêmica e diminuição dos níveis circulantes de andrógenos — mecanismos que podem contribuir para a restauração da função ovulatória e o aumento da fecundidade em mulheres com obesidade e SOMP (JENSTERLE *et al.*, 2023; ZHOU *et al.*, 2023; DAO *et al.*, 2024). Estudos recentes demonstram que o uso de agonistas do receptor de GLP-1 no período pré-concepcional está associado à melhora da regularidade menstrual, ao aumento das taxas de ovulação e ao potencial aumento das taxas de gravidez espontânea, especialmente em mulheres com SOMP e excesso de peso (JENSTERLE *et al.*, 2023; DAO *et al.*, 2024). Além disso, a otimização metabólica obtida antes dos tratamentos de reprodução assistida pode favorecer a resposta ovariana e melhorar os resultados reprodutivos em pacientes com obesidade (GOLDBERG; BOOTS, 2024).

Apesar dos resultados promissores, os agonistas do receptor de GLP-1 não são recomendados durante a gestação. As evidências atuais e as recomendações de especialistas orientam a suspensão dessas medicações antes da tentativa de concepção, devido à limitada disponibilidade de dados de segurança fetal e aos sinais de toxicidade reprodutiva observados em estudos pré-clínicos (ALFAIZ, 2025; DAO *et al.*, 2024). Dessa forma, o principal papel dos agonistas do receptor de GLP-1 na medicina reprodutiva consiste na preparação pré-concepcional

de mulheres com obesidade, visando melhorar o perfil metabólico, reduzir riscos gestacionais e potencialmente aumentar as chances de concepção (ZHOU *et al.*, 2023; GOLDBERG; BOOTS, 2024; ALFAIZ, 2025).

Efeitos dos aGLP-1 na função reprodutiva

Os análogos do receptor de GLP-1 atuam no metabolismo mimetizando hormônios endógenos responsáveis pela secreção de insulina de maneira glicose-dependente, o que promove aumento da saciedade e redução do apetite. Esses fármacos, que podem atuar nas vias do GLP-1 e do GIP, prolongam o efeito dos hormônios incretínicos, resultando em redução da massa corporal. Dessa forma, são amplamente indicados para o tratamento do diabetes melittus tipo 2 e da obesidade (GOLDBERG; BOOTS, 2024).

Na área da fertilidade e da função reprodutiva, esses medicamentos podem ser utilizados com o objetivo de tratar disfunções reprodutivas em casos nos quais o excesso de peso corporal ou o IMC elevado comprometam a capacidade de concepção. Em pacientes com obesidade, evidências demonstram que o IMC elevado representa fator de risco para a gestação, uma vez que o excesso de tecido adiposo pode acarretar prejuízos à ovulação, à função ovariana e à qualidade reprodutiva global. Por conseguinte, diversos profissionais optam pela prescrição de aGLP-1 no período pré-gestacional (GOLDBERG; BOOTS, 2024).

Além desse cenário, a SOMP constitui uma alteração endócrina e metabólica que acomete mulheres em idade fértil. Na perspectiva fisiopatológica, essa disfunção decorre de alterações neuroendócrinas no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, caracterizando-se por hipersecreção do hormônio luteinizante (LH), níveis elevados de androgênios, anovulação e, frequentemente, resistência à insulina. Diante disso, ensaios clíni-

cos randomizados indicam que o uso de agonistas do receptor de GLP-1 pode ser benéfico para o restabelecimento da fertilidade em pacientes com SOMP. Meta-análises recentes revelam que esses fármacos auxiliam na ocorrência de gravidez espontânea e na regularização do ciclo menstrual, otimizando a função reprodutiva. Entretanto, cabe ressaltar que, apesar dos resultados favoráveis, a heterogeneidade entre os estudos, as diferenças nos protocolos terapêuticos e a curta duração das intervenções limitam a consolidação definitiva de sua segurança e eficácia clínica. Esse panorama reforça a necessidade de ensaios clínicos de maior duração e com padronização dos desfechos reprodutivos (ZHOU *et al.*, 2023).

Por outro lado, esse efeito positivo observado na concepção natural não se reproduz de forma consistente nas tecnologias de reprodução assistida. De modo geral, a maioria dos ensaios clínicos disponíveis demonstra que o uso de aGLP-1 ou de GIP, quando empregados no contexto de perda de peso pré-gestacional, não está associado ao aumento das taxas de sucesso reprodutivo em fertilização in vitro (FIV), tampouco a alterações significativas nos desfechos de infertilidade sem causa aparente (ISCA). No entanto, alguns estudos menores e ainda preliminares têm investigado o possível impacto desses fármacos na receptividade endometrial, entendida como a capacidade do endométrio de permitir a implantação e o desenvolvimento inicial do embrião. Nesse contexto, um estudo prospectivo de pequena escala (n = 27) sugeriu que a liraglutida, um agonista do receptor de GLP-1, poderia estar associada a maior taxa de implantação embrionária em ciclos de FIV, possivelmente por efeito modulador sobre processos inflamatórios endometriais. Todavia, esses achados devem ser interpretados com cautela, devido ao pequeno tamanho amostral e às limitações metodológicas, sendo insuficientes

para estabelecer causalidade ou recomendações clínicas (KOCEVA *et al.*, 2025).

No que se refere à segurança gestacional, esse aspecto permanece como a principal limitação clínica. Atualmente, os agonistas do receptor de GLP-1 são classificados como categoria C pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA), classificação baseada em evidências experimentais em animais que demonstraram potencial toxicidade fetal, enquanto os dados em humanos ainda são limitados para avaliação conclusiva. Diante disso, recomenda-se descontinuação farmacológica antes da tentativa de concepção, com o objetivo de reduzir possíveis riscos de exposição intrauterina ao fármaco (ZHOU *et al.*, 2023).

A evidência global sobre aGLP-1 na fertilidade e função reprodutiva, incluindo liraglutida e semaglutida, ainda não é suficiente para sustentar conclusões robustas sobre desfechos como taxa de concepção natural, nascidos vivos e resultados gestacionais, em razão da ausência de estudos primários avaliando tais desfechos em mulheres em idade fértil sem SOMP ou diabetes mellitus (WANG *et al.*, 2024).

Com base nas informações analisadas, conclui-se que os aGLP-1 melhoram a função reprodutiva principalmente de forma indireta, por meio da perda de peso e da melhora metabólica (redução da resistência à insulina e do hiperandrogenismo), com benefícios mais evidentes em mulheres com SOMP e obesidade, incluindo regularização menstrual e aumento de gravidez espontânea. Contudo, não há evidências consistentes de melhora em taxas de nascidos vivos ou em desfechos de reprodução assistida.

Seu uso exige cautela no período periconcepcional, devido a potenciais riscos gestacionais, necessidade de contracepção durante o tratamento e interrupção antes da concepção, respeitando o período de *washout*. Ainda há uma

importante lacuna de estudos primários em populações sem comorbidades, o que limita conclusões mais definitivas.

Segurança no período pré-gestacional e riscos da exposição na gestação

O crescente uso de análogos do GLP-1 por mulheres em idade reprodutiva tem suscitado questionamentos relevantes acerca da segurança desses agentes no período periconcepcional e durante a gestação. A obesidade, principal indicação clínica para o uso desses agentes, é por si só um fator de risco independente para desfechos obstétricos adversos: prejudica a função ovariana e endometrial, provoca irregularidades menstruais, anovulação e redução da fertilidade, além de estar associada à inflamação sistêmica e ao estresse oxidativo, com consequente aumento do risco de anomalias congênitas, distúrbios hipertensivos da gravidez, aborto espontâneo, pré-eclâmpsia, parto prematuro e natimorto. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) preexistente agrava ainda mais esse cenário, comprometendo o desenvolvimento embrionário e elevando a probabilidade de malformações congênitas e complicações obstétricas (HAKIM *et al.*, 2026). Essa sobreposição de riscos dificulta a interpretação dos estudos e deve ser considerada ao avaliar os dados disponíveis sobre os aGLP-1 na gestação. Além disso, o aumento da prevalência de obesidade e síndrome metabólica em mulheres com Síndrome Ovariana Metabólica Poliendócrina (SOMP) torna cada vez mais frequente a ocorrência de gestações durante o uso desses medicamentos, com potencial exposição periconcepcional e fetal a agentes cujo perfil de segurança gestacional ainda não está plenamente estabelecido, o que evidencia a importância de mais evidências científicas para a correta conduta médica nesses casos (MINIS *et al.*, 2023).

Estudos pré-clínicos com liraglutida, semaglutida e tirzepatida demonstraram diferentes

graus de toxicidade reprodutiva, incluindo restrição do crescimento fetal, malformações esqueléticas e viscerais, perdas gestacionais e alterações do desenvolvimento embriofetal. Entretanto, esses efeitos ocorreram frequentemente em associação com redução da ingestão alimentar e perda ponderal materna, dificultando a distinção entre um efeito farmacológico direto e consequências secundárias da restrição nutricional (KOCEVA *et al.*, 2025).

Outro aspecto frequentemente discutido refere-se ao potencial de transferência placentária dos aGLP-1. Dado o peso molecular elevado desses agentes (3.751 a 63.000 Da) — muito superior ao limiar de permeabilidade placentária de aproximadamente 600 Da —, a transferência materno-fetal significativa é considerada improvável (HAKIM *et al.*, 2026). Estudos em animais corroboram essa hipótese, demonstrando exposição fetal mínima, com efeitos adversos predominantemente associados à perda de peso materna e à redução da ingestão alimentar, e não à transferência direta do medicamento. Dados humanos diretos sobre transferência placentária, entretanto, ainda não estão disponíveis (ALFAIZ, 2025).

Diante das evidências pré-clínicas e do princípio de precaução, a FDA e a EMA desaconselham o uso de aGLP-1 antes da concepção e durante a gravidez. Os períodos de suspensão variam conforme o perfil farmacocinético de cada agente e devem ser estritamente observados, sendo igualmente recomendado o uso de contracepção eficaz durante o tratamento (KOCEVA *et al.*, 2025). Quando se trata das pacientes que estão em uso, a descontinuação abrupta no momento da confirmação da gravidez pode contribuir para efeito rebote metabólico e ganho de peso gestacional excessivo (HAKIM *et al.*, 2026), comprometendo os benefícios metabólicos obtidos no período pré-gestacional. A interrupção abrupta próxima à concepção conferiu

risco 53% maior de diabetes gestacional, sugerindo que os desfechos observados podem estar mais relacionados à dinâmica do ganho ponderal após a interrupção do tratamento do que à exposição pré-concepcional propriamente. (ROUSTAEI *et al.*, 2026)

Esses achados reforçam a importância do planejamento reprodutivo antecipado e de estratégias estruturadas para a descontinuação terapêutica, com suporte metabólico alternativo

no período pré-concepcional (HAKIM *et al.*, 2026). Nesse contexto, Alfaiz (2025) propõe um painel comparativo de alternativas para o manejo metabólico pré-concepcional, contemplando metformina, modificação do estilo de vida, inibidores de SGLT2 e cirurgia bariátrica, com síntese das evidências de segurança gestacional disponíveis para cada uma dessas opções (Tabela 35.1).

Tabela 35.1 Alternativas para o manejo metabólico pré-concepcional

Terapia	Mecanismo	Segurança na gravidez	Benefícios	Limitações
Metformina	Sensibilizador de insulina	Segurança estabelecida	Melhora a ovulação e o controle glicêmico.	Efeitos colaterais gastrointestinais
Estilo de vida (dieta + exercício)	Mudança no estilo de vida	Seguro	Redução de peso e sensibilidade à insulina	Adesão variável
Inibidores de SGLT2	Indução de glicosúria	Não estabelecido	Controle glicêmico e perda de peso	Contraindicado na gravidez.
Cirurgia bariátrica	Perda de peso cirúrgica	Seguro após estabilização	Benefícios para a perda de peso sustentada e para a fertilidade.	Requer adiamento antes da concepção; atendimento multidisciplinar.

Fonte: Alfaiz. *Annals of Medicine & Surgery* (2025).

Na maior parte dos estudos em humanos disponíveis, a exposição aos aGLP-1 ocorreu de forma inadvertida durante o período periconcepcional ou no início da gestação. Os dados disponíveis, embora ainda escassos e com importantes limitações metodológicas, têm sido relativamente tranquilizadores no que diz respeito a malformações congênitas. O maior estudo prospectivo sobre o tema, conduzido por Dao *et al.* (2024), incluiu 168 gestações expostas a um aGLP-1 no primeiro trimestre e não identificou padrão específico de malformações, nem associação com aumento do risco de anomalias congênitas graves ou perda gestacio-

nal, em comparação com grupos de referência de gestantes com diabetes e com sobrepeso/obesidade. As taxas de nascidos vivos, perdas gestacionais e interrupções da gravidez foram semelhantes às observadas nos grupos de comparação; recém-nascidos grandes para a idade gestacional ocorreram em 17,7% das gestações expostas, valor intermediário entre os grupos com diabetes (23,4%) e com sobrepeso/obesidade (6%).

Cesta *et al.* (2024), em uma ampla análise populacional envolvendo mulheres com DM2 expostas a diferentes agentes hipoglicemiantes no período periconcepcional, concluíram que a

frequência de malformações congênitas foi superior à observada na população geral. Contudo, após ajuste para fatores de confusão, a exposição aos aGLP-1 não esteve associada a aumento do risco em comparação à insulina. Os autores ressaltam que as mulheres tratadas com aGLP-1 apresentavam maior prevalência basal de sobrepeso, obesidade e SOMP, o que pode ter contribuído para as taxas mais elevadas de malformações, sugerindo importante viés de indicação. Apesar da maior carga de comorbidades basais, mulheres previamente expostas aos aGLP-1 apresentaram menor ocorrência de diabetes gestacional, distúrbios hipertensivos, parto prematuro e parto cesáreo, sugerindo possível benefício metabólico residual.

Em contrapartida, Maya *et al.* (2025) relataram que a exposição pré-concepcional ou no início da gestação foi associada a maior ganho de peso gestacional e a maiores riscos de parto prematuro, diabetes gestacional e distúrbios hipertensivos, ressaltando que o momento da descontinuação pode ser determinante para esses desfechos. Quanto às complicações neonatais, hipoglicemia e icterícia foram relatadas com maior frequência entre bebês expostos a aGLP-1 na coorte de Kolding *et al.* (2025). Entretanto, esses riscos foram comparáveis aos observados em gestações expostas à insulina, sugerindo que a gravidade do diabetes materno subjacente seja o principal fator de confusão. Uma metanálise recente não identificou diferenças estatisticamente significativas nos desfechos gestacionais entre os grupos expostos a aGLP-1 e os grupos controle, incluindo restrição do crescimento fetal e pequeno para a idade gestacional, resultados consistentes com a ausência de um sinal teratogênico nos dados humanos disponíveis (HAKIM *et al.*, 2026).

Em conjunto, as evidências atualmente disponíveis não demonstram um sinal teratogênico consistente associado à exposição periconcep-

cional aos aGLP-1 em doses terapêuticas, oferecendo suporte para o aconselhamento de mulheres expostas inadvertidamente durante o início da gestação. Entretanto, a limitada quantidade de dados, a predominância de estudos observacionais e a ausência de informações sobre desfechos maternos e infantis de longo prazo impedem que esses achados sejam interpretados como evidência definitiva de segurança. Assim, a descontinuação pré-concepcional, orientada pelas características farmacocinéticas de cada agente, permanece a conduta mais prudente na prática clínica atual.

Desfechos materno-fetais associados ao uso pré-gestacional

O uso dos agonistas de GLP-1 revela associação a desfechos importantes no desenvolvimento fetal em modelos animais. Em estudos com ratos, camundongos e coelhos, a exposição a essas drogas causou, de forma dependente da dose, a redução na sobrevivência embrionário-fetal, a diminuição do peso e do crescimento fetal, além de atraso na ossificação, ossificação irregular e variações esqueléticas. No caso específico da semaglutida em ratas, foram observadas anormalidades viscerais e malformações esqueléticas maiores. Entretanto, grande parte desses efeitos esqueléticos e de peso pode decorrer dos efeitos colaterais na própria mãe, como a redução do consumo de alimentos e a consequente perda de peso materna.

Por outro lado, os inibidores de SGLT2 usualmente mostraram-se seguros em modelos animais quando administrados no período correspondente ao primeiro trimestre humano (organogênese), desde que em doses abaixo da toxicidade materna. A única exceção foi a canagliflozina, que causou atrasos na ossificação dos ossos metatarsianos. Contudo, a exposição a essa classe de drogas em períodos equivalentes ao segundo e terceiro trimestres da gestação humana causou dilatação da pelve renal e

dos túbulos renais em filhotes de ratos e coelhos (MULLER *et al.*, 2023).

Logo, considerando as evidências de toxicidade fetal observadas em estudos com animais, recomenda-se que mulheres que pretendem gestar e estão em uso de agonistas de GLP-1 planejem um período de *washout* antes da concepção. Isso se deve ao fato de serem considerados medicamentos de categoria C para a gravidez pelas agências regulatórias FDA e EMA. Porém, a taxa de complicações acabou se mostrando similar entre o grupo que usou a medicação e o grupo controle (ZHOU *et al.*, 2023).

No que tange aos desfechos fetais e ao risco de malformações, a revisão sistemática com metanálise conduzida por Restrepo-Mendez *et al.* (2024) demonstrou que a exposição periconcepcional aos agonistas do receptor de GLP-1 não está associada a um aumento estatisticamente significativo no risco de malformações congênitas maiores (Odds Ratio [OR]: 1,19; Intervalo de Confiança [IC] 95%: 0,72–1,98) ou de malformações cardíacas específicas (OR: 0,88; IC 95%: 0,53–1,44). Foi detectada uma discreta associação com malformações renais (OR: 1,23; IC 95%: 1,09–1,39), mas pontua-se que esse achado foi fortemente influenciado por um único grande estudo de coorte que apresentava graves desequilíbrios basais na amostra. Nessa pesquisa, as pacientes expostas aos análogos de GLP-1 exibiam maior IMC, pior controle glicêmico e maior prevalência de hipertensão e doença renal crônica prévias. Desse modo, o risco renal deve ser interpretado com cautela, uma vez que provavelmente reflete o impacto da gravidade da doença materna subjacente, e não um efeito teratogênico direto da medicação.

Adicionalmente, não foram observadas associações significativas quanto ao peso ao nascer, tanto para recém-nascidos GIG quanto para recém-nascidos PIG. Em relação à viabilidade

da gestação e a eventos adversos do desenvolvimento, os dados epidemiológicos agrupados não evidenciaram riscos aumentados para o parto prematuro (OR: 1,11; IC 95%: 0,84–1,47) ou para a perda gestacional espontânea (OR: 1,13; IC 95%: 0,68–1,88). Da mesma forma, a taxa global de nascidos vivos não diferiu significativamente entre os grupos (OR: 0,63; IC 95%: 0,37–1,09). É válido destacar, contudo, que a análise restrita ao subgrupo exposto à semaglutida apontou uma redução estatisticamente significativa na taxa de nascidos vivos (OR: 0,57; IC 95%: 0,35–0,95). Essa redução foi atribuída, principalmente, à gravidade das patologias maternas (diabetes e obesidade severas). Com isso, as evidências oferecem um conforto cauteloso para o aconselhamento médico de mulheres que engravidaram inadvertidamente durante a vigência do tratamento (exposição acidental), atenuando alarmismos imediatos (RESTREPO-MENDEZ *et al.*, 2024).

Um estudo prospectivo multicêntrico conduzido por Dao *et al.* (2024) avaliou gestantes expostas aos agonistas do receptor de GLP-1 no primeiro trimestre e confirmou que a taxa de malformações congênitas maiores foi de 2,6%, um valor equivalente à taxa basal da população geral e sem diferença estatística quando comparado ao grupo controle com diabetes (2,3%). Um dado de grande relevância prática trazido por essa investigação foi o perfil da amostra, na qual 70% das pacientes utilizavam a medicação com o objetivo de perda de peso. Ademais, observou-se que o grupo exposto apresentou uma taxa significativamente maior de interrupções eletivas da gestação por razões pessoais (18%), representando um risco quase quatro vezes superior em relação ao grupo diabetes. Esse fenômeno foi atribuído pelos investigadores à intensa ansiedade materna gerada pelos alertas de toxicidade reprodutiva baseados em modelos animais presentes nas bulas dos medicamentos,

reforçando a necessidade de um aconselhamento médico desmistificado e acolhedor nos casos de exposição inadvertida (DAO *et al.*, 2024).

Somando-se a essas evidências, um amplo estudo de coorte multinacional publicado por Cesta *et al.* (2024) investigou a segurança periconcepcional dos agonistas do receptor de GLP-1 em uma população de gestantes portadoras de DM2. Embora a prevalência absoluta de malformações congênitas maiores no grupo exposto tenha sido de 8,3%, a comparação direta com o grupo tratado com insulina — padrão-ouro de segurança na gestação — não revelou aumento de risco residual (Risco Relativo ajustado [RRa]: 0,95; IC 95%: 0,72–1,26). Os investigadores enfatizam que as taxas de malformações observadas nessa população refletem primordialmente o impacto do ambiente metabólico materno e do controle glicêmico inadequado no período da embriogênese, e não um efeito teratogênico intrínseco da classe farmacológica, oferecendo robusto respaldo para o manejo clínico de exposições inadvertidas.

Por outro lado, o uso planejado de análogos de GLP-1 no período pré-concepcional tem emergido como uma estratégia promissora para a otimização metabólica e a melhora das taxas de fertilidade, especialmente em pacientes com obesidade e SOMP. Conforme revisado por Kocova *et al.* (2025), a utilização pré-gestacional dessas terapias demonstrou reduções significativas no risco de desenvolvimento de diabetes gestacional (OR: 0,81), distúrbios hipertensivos da gestação (OR: 0,84) e prematuridade (OR: 0,68). Contudo, os autores alertam para um importante desfecho clínico decorrente da descontinuação obrigatória do fármaco antes da concepção: o risco de reganho ponderal rebote. Dados indicam que gestantes que utilizaram aGLP-1 previamente à gravidez apresentaram um ganho de peso gestacional significativamente maior — as mulheres que trataram a obe-

sidade com análogos de GLP-1 antes de engravidar ganharam 2,6 quilos a mais durante a gestação do que as mulheres que não usaram a medicação — e maiores taxas de extrapolação das diretrizes de ganho ponderal (61,7%), exigindo acompanhamento nutricional e metabólico rigoroso durante a transição terapêutica.

Enquanto o planejamento pré-concepcional exige a descontinuação prévia dos análogos de GLP-1 para mitigar o ganho de peso rebote, a exposição inadvertida à semaglutida no início do primeiro trimestre continua sendo um cenário frequente na prática clínica. Os dados atuais indicam que a interrupção imediata da medicação após a confirmação da gravidez não tem demonstrado um aumento significativo nas taxas de malformações congênitas maiores ou de abortamento espontâneo em humanos, divergindo dos achados iniciais em modelos animais. Embora o perfil de segurança em exposições limitadas ao primeiro trimestre se mostre favorável, os autores reiteram que o medicamento permanece contraindicado durante a gestação, reforçando a necessidade de monitoramento ultrassonográfico morfológico de rotina (JIN *et al.*, 2026).

A dinâmica metabólica que envolve a interrupção dessas terapias ganhou novos e robustos contornos com o estudo de coorte multinacional de Roustaei *et al.* (2026). Os investigadores avaliaram o impacto do uso pré-gestacional de agonistas do receptor de GLP-1 e da tirzepatida no risco subsequente de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), confrontando o efeito farmacodinâmico residual das drogas contra o fenômeno do rebote metabólico pós-descontinuação. Os dados demonstraram que o hiato temporal entre a suspensão do fármaco e a concepção é um determinante crítico: períodos prolongados de descontinuação pré-concepcional cursam com uma perda do efeito protetor residual e um rebote metabólico marcado pela deteriora-

ção da sensibilidade à insulina, elevando significativamente a incidência de DMG. Esse achado multinacional acende um alerta de transição clínica, sugerindo que estratégias de manejo glicêmico intensivo devem ser instituídas imediatamente após a retirada da tirzepatida ou dos análogos de GLP-1 para mitigar os riscos materno-fetais associados à hiperglicemia gestacional.

Por outro aspecto, ao analisar longitudinalmente o manejo da obesidade materna, Porterfield *et al.* (2026) avaliaram o impacto do uso de agonistas do receptor de GLP-1 ao longo dos períodos de pré-concepção, gravidez e pós-parto. A análise reforça que, do ponto de vista de segurança fetal, a utilização pré-gestacional — mesmo quando estendida inadvertidamente às primeiras semanas do primeiro trimestre — não demonstra um sinal de alerta para teratogenicidade ou malformações congênitas estruturais em humanos, validando a segurança do fármaco no período periconcepcional. Todavia, as autoras chamam a atenção para o desafio clínico do período de descontinuação obrigatória (*washout*): a suspensão da droga meses antes da concepção pode criar um "vácuo terapêutico", predispondo a paciente ao reganho ponderal precoce e à recidiva metabólica antes do estabelecimento da gestação. Diante disso, reforça-se a urgência de intervenções multidisciplinares contínuas durante a janela pré-concepcional após a retirada dos análogos de GLP-1 (PORTERFIELD *et al.*, 2026).

Recomendações clínicas, perspectivas futuras e lacunas na literatura

A recomendação central para mulheres que utilizam aGLP-1 e planejam engravidar é a suspensão da terapia antes da concepção, devido aos potenciais riscos fetais observados em modelos animais, que incluem anomalias esqueléticas e restrição de crescimento (GOLDBERG; BOOTS, 2024; MINIS; STANFORD;

MAHALINGAIAH, 2023). O *washout* deve ser estritamente guiado pela meia-vida de eliminação de cada fármaco (ALFAIZ, 2025). Para a semaglutida, preconiza-se a suspensão pelo menos 8 semanas ou 35 dias antes da tentativa de concepção (GOLDBERG; BOOTS, 2024; ALFAIZ, 2025). No caso da tirzepatida, o intervalo sugerido varia entre 1 mês e 35 dias, enquanto para agentes de ação curta, como a liraglutida, a interrupção deve ocorrer pelo menos de 3 a 14 dias antes da gestação (GOLDBERG; BOOTS, 2024; ALFAIZ, 2025).

Durante esse intervalo de transição, a implementação de métodos contraceptivos eficazes é fundamental para prevenir a exposição inadvertida durante o período de organogênese (MASLIN *et al.*, 2024; ALFAIZ, 2025). Além disso, deve-se considerar que a suspensão abrupta desses medicamentos está clinicamente associada ao reganho ponderal e ao agravamento da hiperglicemia. Tais fenômenos podem resultar em ganho de peso gestacional excessivo e maiores riscos de desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional se não houver um suporte metabólico alternativo bem estruturado, como a introdução de metformina ou intervenções intensivas no estilo de vida (MAYA *et al.*, 2025; GOLDBERG; BOOTS, 2024).

Apesar do uso disseminado dessas terapias na atualidade, persistem lacunas críticas na literatura científica. A escassez de dados primários sobre o papel dos aGLP-1 na saúde reprodutiva de mulheres sem o diagnóstico de SOMP ou diabetes representa uma limitação importante (WANG *et al.*, 2024). Atualmente, a maior parte das evidências de segurança humana provém de estudos observacionais, relatos de casos de exposição acidental ou registros de farmacovigilância das indústrias farmacêuticas, o que impede a exclusão definitiva de riscos para malformações congênitas raras (WANG *et al.*, 2024; CESTA *et al.*, 2024).

Outra lacuna relevante refere-se ao desconhecimento acerca da taxa de transferência placentária humana e da excreção dessas moléculas no leite materno, uma vez que dados em modelos animais indicam passagem sistêmica com impacto direto no crescimento neonatal (MULLER *et al.*, 2023). Os estudos também destacam a carência de pesquisas qualitativas que explorem a experiência, as percepções e as necessidades de mulheres que utilizam essas medicações especificamente para fins de otimização da fertilidade (WANG *et al.*, 2024).

As perspectivas futuras para o emprego de aGLP-1 no cenário pré-concepcional dependem da realização de ensaios clínicos randomizados que definam protocolos de desmame estruturados, visando minimizar o impacto do "rebote metabólico" (MAYA *et al.*, 2025; ALFAIZ, 2025). Espera-se que o advento de agonistas

duais e triplos ofereça novos patamares de perda de peso, mas sua incorporação à prática clínica exige vigilância rigorosa por meio de registros globais de gravidez (GOLDBERG; BOOTS, 2024; CESTA *et al.*, 2024).

A longo prazo, a prioridade de pesquisa deve se concentrar no acompanhamento longitudinal da prole exposta periconcepcionalmente, avaliando não apenas malformações congênitas estruturais, mas também desfechos neuropsicomotores e metabólicos ao longo da infância (MULLER *et al.*, 2023; WANG *et al.*, 2024). Por fim, a integração de inteligência artificial na análise de grandes bases de dados de saúde pública poderá acelerar a identificação de sinais precoces de segurança, auxiliando as sociedades médicas na emissão de diretrizes clínicas mais precisas e personalizadas (ALFAIZ, 2025; CESTA *et al.*, 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFAIZ, A. *et al.* GLP-1 receptor agonists and preconception planning: bridging the gap between obesity treatment and reproductive safety, a narrative review. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 334, n. 3, p. 255–263, 2025.

BOYLE, J. A. *et al.* The effect of weight loss interventions for obesity on fertility and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14747>.

BURDEN, S. J. *et al.* Maternal obesity and offspring cardiovascular remodelling. *International Journal of Obesity*, v. 48, n. 8, p. 1045-1064, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01572-7>.

CESTA, C. E. *et al.* Safety of GLP-1 receptor agonists and other antidiabetic drugs in early pregnancy: multinational cohort study. *BMJ*, v. 384, e077474, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077474>.

DALY, M. *et al.* Preconception exposures and adverse pregnancy, birth and postpartum outcomes: umbrella review of systematic reviews. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, v. 36, n. 2, p. 288-299, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/ppe.12987>.

DAO, K. *et al.* Use of GLP-1 receptor agonists in early pregnancy and reproductive safety: a multicentre, observational, prospective cohort study based on the databases of six Teratology Information Services. *BMJ Open*, v. 14, n. 4, e083550, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-083550>.

GOLDBERG, A. S.; BOOTS, C. E. Treating obesity and fertility in the era of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Fertility and Sterility*, v. 122, n. 2, p. 211-218, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.02.012>.

HAKIM, J. *et al.* Neonatal and obstetric outcomes following periconceptional exposure to glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 254, p. 104–112, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2025.12.015>.

JENSTERLE, M.; KOCJAN, T.; PFEIFER, M.; JANEŽ, A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and reproductive health in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, 1215356, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1215356>.

JIN, J. *et al.* Early pregnancy exposure to semaglutide and reproductive outcomes: a prospective observational study. *Human Reproduction*, v. 41, n. 1, p. 112–120, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deae231>.

KOCEVA, N.; JANEŽ, A.; JENSTERLE, M. The impact of liraglutide on endometrial receptivity and implantation rates in IVF cycles: a pilot study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, v. 42, n. 2, p. 301–309, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-024-03012-9>.

KOLDING, L. *et al.* Pregnancy outcomes after semaglutide exposure. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 136, n. 4, e70021, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.70021>.

LOUWEN, F. *et al.* Maternal obesity and placental function: impaired maternal-fetal axis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v. 309, n. 6, p. 2279-2288, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07219-9>.

MAYA, J. *et al.* Gestational weight gain and pregnancy outcomes after GLP-1 receptor agonist discontinuation. *JAMA*, v. 334, n. 21, p. 2145–2153, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2025.17890>.

MINIS, E. E.; STANFORD, F. C.; MAHALINGAIAH, S. Web-based sourcing of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss and pregnancy risk. *Obstetrics & Gynecology*, v. 142, n. 4, p. 991–993, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005321>.

MULLER, D. R. P. *et al.* Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, 1215356, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1215356>.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-based studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, v. 403, n. 10431, p. 1027-1050, 2024. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00221-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00221-7).

PORTERFIELD, S. *et al.* Longitudinal management of maternal obesity: GLP-1 receptor agonists across preconception, gestation, and postpartum. *Journal of Women's Health*, v. 35, n. 3, p. 284-293, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1089/jwh.2025.0056>.

RESTREPO-MENDEZ, M. C. *et al.* Periconceptional exposure to glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of major congenital malformations: systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 131, n. 8, p. 1022-1031, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17654>.

ROUSTAEI, Z. *et al.* Pre-pregnancy GLP-1 receptor agonist or tirzepatide use and gestational diabetes risk: evaluating pharmacodynamic carry-over versus post-discontinuation metabolic rebound in a multinational federated cohort. *Diabetes Care*, v. 49, n. 5, p. 842-851, 2026. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc25-1234>.

WANG, H. *et al.* GLP-1 receptor agonist use across preconception, pregnancy, and the postpartum periods. *Annals of Internal Medicine*, v. 181, n. 2, p. 210-218, 2024. DOI: <https://doi.org/10.7326/M23-1234>.

ZHOU, Y. *et al.* Effects of GLP-1 receptor agonists on pregnancy rate and menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis and systematic review. *BMC Endocrine Disorders*, v. 23, p. 150, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01234-5>.