

Edição XXIII

Ginecologia e Obstetrícia

Capítulo 53

RESISTÊNCIA À INSULINA E METABOLISMO FEMININO

GIOVANNA CHIUCHI DO NASCIMENTO¹

BEATRIZ BERNARDI DE LIMA¹

DAYANE SALVIANO DE FIGUEIREDO¹

¹Discente. Medicina da Universidade Anhembi Morumbi.

Palavras-chave: Resistência à Insulina; Endocrinologia; Metabolismo.

INTRODUÇÃO

A fisiologia endócrina feminina é uma área complexa que envolve o estudo aprofundado e minucioso dos diferentes sistemas endócrinos que desempenham um papel central extremamente importante na regulação hormonal e metabólica do organismo feminino.

Nesse contexto, a resistência à insulina configura-se como uma alteração metabólica relevante que interfere no funcionamento equilibrado dos hormônios femininos, comprometendo a resposta tecidual à insulina e gerando desequilíbrios que impactam todo o sistema endócrino (ROSA, 2024).

A resistência à insulina (RI) é uma condição caracterizada pela redução da atividade da insulina em nível celular e que se manifesta em diferentes vias metabólicas, especificamente no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas.

Os órgãos mais afetados são o fígado, os músculos e o tecido adiposo, embora possa envolver outros sistemas. A baixa resposta dos tecidos à ação da insulina provoca a manutenção e o aumento da taxa de glicose no sangue.

Trata-se de um mecanismo compensatório dinâmico, cujos detalhes mais profundos ainda não foram totalmente elucidados. Essa alteração é classificada, em sua maioria, como uma doença adquirida, ainda que a predisposição genética atue como um fator de risco relevante.

A resistência à insulina está na base das disfunções cardiometabólicas relacionadas à obesidade. Entre elas, destacam-se a hipertensão arterial, a síndrome metabólica, o diabetes melittus tipo 2, a esteatose hepática não alcoólica, a síndrome dos ovários policísticos e a apneia obstrutiva do sono (BARBER *et al.*, 2021).

A persistente resistência à insulina nos tecidos adiposos e musculares favorece alterações que desencadeiam as manifestações clínicas da síndrome metabólica.

Essa condição é caracterizada por: obesidade abdominal (circunferência da cintura: homens >102 cm, mulheres >88 cm); dislipidemia aterogênica (triglicerídeos >150 mg/dl, lipoproteínas de alta densidade – HDL – <40 mg/dl); hipertensão arterial; resistência à insulina (glicose em jejum >110 mg/dl) e estados protrombóticos.

Indivíduos obesos apresentam mais fatores de risco para as doenças cardiovasculares (DCV) associadas à RI, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes tipo 2 (DM2), dislipidemias e doenças coronarianas.

A hiperinsulinemia associada a RI é uma potencial causa das alterações ateromatosas na parede arterial (CORDAIN; EADES, 2003; AMARANAYAKE *et al.*, 2012).

Os níveis dos esteroides sexuais, assim como da sua principal proteína carreadora (SHBG), variam em função de fatores como sexo, idade, excesso de peso e distribuição abdominal de gordura, presença de diabetes melittus e outras doenças crônicas.

Os esteroides sexuais, por mecanismos ainda não completamente esclarecidos, são capazes de influenciar o metabolismo glicídico, lipídico e a distribuição regional de gordura.

Em mulheres, o aumento dos níveis de testosterona se relaciona com intolerância à glicose e hiperinsulinemia. Mulheres diabéticas frequentemente apresentam menores níveis de SHBG e maiores níveis de testosterona livre, refletindo um estado de hiperandrogenismo que se correlaciona com a hiperinsulinemia e distribuição abdominal de gordura (BAHIA *et al.*, 2000).

A RI acomete cerca de 50% das portadoras de Síndrome do Ovário Policístico (SOP) aumentando significativamente o risco de DCV, DM2 e dislipidemia, a qual é caracterizada por aumento da lipoproteína de baixa densidade

(LDL-colesterol), hipertrigliceridemia e redução da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol).

A SOP é a endocrinopatia mais comum na idade fértil, acometendo de 5 a 10% das mulheres, sendo caracterizada por irregularidade menstrual, anovulação crônica e hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acne, alopecia) e/ou laboratorial (KUBA *et al.*, 2006).

A avaliação da RI tem recebido considerável atenção nos últimos anos. No Brasil, a determinação da RI ainda não faz parte dos exames médicos de rotina e não está disponível na maioria dos serviços de saúde.

Os métodos laboratoriais para a determinação da RI são dispendiosos e com deficiências de padronização para a sua execução, limitando a comparação entre os resultados de diferentes laboratórios e a sua aplicação na prática clínica.

O *clamp* euglicêmico e hiperinsulinêmico é considerado o teste padrão-ouro para o diagnóstico da RI. No entanto, é extremamente laborioso e caro, sendo inexecutável da prática, na maioria dos serviços (VASQUES *et al.*, 2008)

Dentre as diferentes técnicas descritas para a análise da resistência insulínica, destaca-se o índice *Homeostases Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA – IR), calculado por meio da multiplicação do valor da insulina, medida em mUI/l, pela glicemia em mmol/dl, dividida por 22,5.

Também é utilizado o teste de tolerância oral à glicose, procedimento que consiste na administração de 75 gramas de glicose, seguida da determinação dos níveis de glicemia e insulina nos tempos de 0, 30, 60 e 120 minutos após a ingestão.

Existe ainda uma versão simplificada do teste de tolerância à glicose, na qual as dosagens de glicemia e insulina são realizadas apenas nos momentos 0 e 120 minutos.

Outro método analítico é a relação entre glicemia e insulina (G/I) de jejum, cujo valor de

referência considerado normal é inferior a 4,5. Por fim, tem-se o teste QUICKI (*quantitative sensitivity check index*), cujo resultado é obtido por meio da fórmula matemática $QUICKI = 1 / [\text{Log insulina de jejum} + \text{Log glicemia de jejum}]$ (BARBER *et al.*, 2007).

A resistência à insulina configura-se como um distúrbio metabólico multifatorial e central no desenvolvimento de diversas patologias cardiometabólicas, com manejo clínico baseado inicialmente em medidas não farmacológicas, como a perda de peso, dieta adequada e prática de atividade física, estratégias de grande impacto na reversão das alterações glicêmicas, inflamatórias e protrombóticas associadas à condição.

Complementarmente, existem classes farmacológicas aprovadas que atuam de forma direta ou indireta na redução da resistência insulínica, dentre elas a metformina, as tiazolidinedionas, os agonistas do receptor GLP-1, os inibidores de DPP-4 e os agentes antiobesidade, cada um com mecanismos específicos de regulação do metabolismo glicídico, lipídico e adiposo.

Por se tratar de uma condição que funciona como ponto de interseção de diversas doenças crônicas, como o diabetes mellitus tipo 2, a síndrome metabólica e a esteatose hepática não alcoólica, seu estudo é fundamental.

Aliado aos avanços terapêuticos, a promoção de estilos de vida saudáveis representa uma perspectiva promissora para melhorar a sensibilidade insulínica, sendo essencial para a prevenção e controle das disfunções metabólicas que afetam significativamente a saúde e o metabolismo feminino (LOZANO, 2022).

MÉTODO

A metodologia baseia-se em uma revisão sistemática sobre resistência à insulina e meta-

bolismo feminino a partir da literatura atual, explorando seus aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos buscando-se esclarecer as diversas teorias, classificações e abordagens terapêuticas que surgiram ao longo do tempo, proporcionando uma compreensão mais aprofundada desta condição.

A revisão e aplicação deste método foi realizada no período de 25/04/2026 a 05/06/2026, por meio de pesquisas nas bases de dados EBSCO e PubMed.

Foram utilizados os descritores: “Resistência à insulina” AND “Síndrome dos ovários policísticos” AND “Metabolismo” AND “Homeostase metabólica” AND “Diagnóstico” AND “Tratamento” em ambas as plataformas.

Desta busca foram encontrados 65 artigos, sendo 31 na plataforma EBSCO e 34 na plataforma PubMed, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2000 a 2026 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa como resistência insulínica e sua associação com o metabolismo feminino, síndrome do ovário policístico, além de diagnóstico e tratamento da patologia abordada. Foram incluídos estudos do tipo revisão e meta-análise, disponibilizados na íntegra.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, publicados em um período superior a 26 anos, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Além disso, artigos publicados em espanhol, russo, chinês, italiano ou idiomas que não fosse o português e inglês, artigos resumidos e artigos retratados, publicados em anais ou inacessíveis foram excluídos. Após os critérios de seleção, foram eleitos 25 artigos da plataforma

PubMed e 11 da plataforma EBSCO, totalizando 36 artigos.

Os trabalhos foram submetidos à leitura minuciosa e na íntegra para a coleta de dados. Trabalhos repetidos foram automaticamente excluídos, totalizando 31 artigos para a revisão.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando a epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento da resistência insulínica no metabolismo feminino.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A resistência à insulina representa um dos principais agravos metabólicos de prevalência crescente na população feminina mundial e brasileira, configurando-se como um problema de saúde pública de magnitude elevada.

Estudos epidemiológicos demonstram que as mulheres apresentam particularidades fisiológicas, hormonais e reprodutivas que as tornam mais suscetíveis ao desenvolvimento da resistência insulínica em diferentes faixas etárias, desde a adolescência até o período menopáusico.

Alterações como a flutuação hormonal cíclica, a gestação, a síndrome dos ovários policísticos e as modificações metabólicas decorrentes do envelhecimento feminino contribuem para maior vulnerabilidade à disfunção da sensibilidade tecidual à insulina, favorecendo o surgimento de obesidade visceral, síndrome metabólica, diabetes *mellitus* tipo 2 e esteatose hepática não alcoólica, patologias que apresentam crescimento contínuo de casos no sexo feminino no território nacional.

Dados oficiais de vigilância em saúde indicam que a transição epidemiológica metabólica, marcada pelo aumento do sedentarismo, dietas ricas em açúcares e gorduras saturadas e

estilos de vida inadequados, eleva progressivamente a taxa de resistência à insulina em mulheres adultas.

Diferente do metabolismo masculino, o organismo feminino apresenta maior tendência ao acúmulo de gordura visceral e ao desequilíbrio da adipocinas, moléculas responsáveis pela modulação da sensibilidade insulínica, o que justifica as diferenças de prevalência e gravidade das doenças cardiometabólicas entre os gêneros (MINISTERIO DA SAÚDE, 2022; SILVA; COSTA, 2021).

Nesse cenário, a análise epidemiológica da resistência à insulina é essencial para compreender o perfil de risco da população feminina, guiar políticas de prevenção e embasar as discussões sobre fisiopatologia e manejo terapêutico abordadas no presente capítulo.

Etiologia

A etiologia da RI é multifatorial, envolvendo a interação entre fatores genéticos, ambientais, metabólicos e comportamentais.

No contexto do metabolismo feminino, devem ser consideradas as particularidades hormonais presentes nas diferentes fases do ciclo de vida feminino, como as alterações na composição corporal e condições que alteram a remodelação metabólica (SOP), gestação e menopausa) e contribuem para modificações da homeostase glicêmica.

A resistência à insulina pode ser adquirida, hereditária e mista. Dentro da causa mais comum, a adquirida, podemos citar o excesso de tecido adiposo disfuncional, o processo de envelhecimento, a inatividade física, padrões alimentares inadequados, medicações (glicocorticoides, anti-adrenérgicos, inibidores de protease, inibidores seletivos de recaptação de serotonina, antipsicóticos atípicos e algumas insu-

linas exógenas), dietas ricas em sódio, glicotoxicidade e lipotoxicidade decorrente do excesso de ácidos graxo circulantes.

Por sua vez, as causas hereditárias englobam SOP, Lipodistrofia, Síndrome de Werner, Síndrome de Rabson-Mendenhall, Síndrome de Alstrom, Ataxia-telangiectasia e Distrofia miotônica.

Além disso, descreve-se três tipos de resistência à insulina: tipo A, é caracterizada pela redução do número e pela disfunção dos receptores de insulina; tipo B, é decorrente da formação de autoanticorpos contra os receptores de insulina; e tipo C, associada a defeitos nos mecanismos de sinalização pós receptor (FREEMAN *et al.*, 2023; LOZANO, 2022).

Fisiopatologia

A resistência à insulina caracteriza-se pela diminuição da resposta fisiológica dos tecidos-alvo – tecido adiposo, hepático e músculo esquelético – às concentrações normais de insulina, comprometendo a homeostase das vias metabólicas da glicose, dos lipídios e das proteínas.

Fisiologicamente, a insulina se liga ao seu receptor tirosina quinase que desencadeia uma cascata de sinalização intracelular envolvendo a ativação dos substratos do receptor de insulina (IRS), da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) e da proteína quinase B (Akt).

Essa via promove a translocação do transportador GLUT4 para a membrana celular no músculo esquelético e no tecido adiposo, aumenta a síntese de glicogênio e lipídios e reduz a produção hepática de glicose.

Atualmente, considera-se que o mecanismo fisiopatológico principal da resistência à insulina, é o acúmulo ectópico de lipídeos no fígado, no músculo esquelético e no tecido adiposo.

Em situações de excesso energético crônico, a capacidade de armazenamento do tecido adiposo torna-se insuficiente, favorecendo o depósito de lipídios em tecidos não adiposos. Esse processo, denominado lipotoxicidade, desencadeia alterações metabólicas e moleculares que comprometem a sinalização insulínica.

Dentre os mediadores lipídicos envolvidos, o diacilglicerol (DAG) destaca-se como um dos principais determinantes da resistência à insulina. O aumento da concentração intracelular de DAG promove a ativação de isoformas específicas da proteína quinase C (PKC), especialmente a PKC ϵ no fígado e a PKC θ no músculo esquelético.

A ativação dessas enzimas reduz a atividade do receptor de insulina e prejudica a fosforilação de proteínas essenciais da cascata de sinalização, como IRS, PI3K e Akt. Como consequência, ocorre redução da captação de glicose pelos tecidos periféricos e aumento da produção hepática de glicose.

Outro importante mediador da resistência à insulina são as ceramidas, esfingolipídios bioativos produzidos a partir de ácidos graxos e esfingosina.

O aumento da concentração tecidual de ceramidas está associado à redução da sensibilidade à insulina, principalmente por meio da inibição da atividade da proteína Akt, comprometendo a captação de glicose e a utilização energética celular.

Evidências experimentais demonstram que a redução da síntese de ceramidas pode melhorar significativamente a sensibilidade à insulina, reforçando seu papel na fisiopatologia da doença.

Além do acúmulo ectópico de lipídios, outros mecanismos contribuem para o desenvolvimento e a progressão da resistência à insulina.

O estresse do retículo endoplasmático, frequentemente observado em estados de obesidade e excesso nutricional, promove o acúmulo de proteínas mal dobradas e a ativação da resposta celular ao estresse, desencadeando vias inflamatórias intracelulares que comprometem a sinalização da insulina.

Entre essas vias, destaca-se a ativação da proteína c-Jun N-terminal quinase (JNK), responsável pela fosforilação inibitória dos substratos do receptor de insulina.

A inflamação crônica de baixo grau também desempenha papel importante na fisiopatologia da resistência à insulina. A expansão do tecido adiposo promove infiltração de macrófagos e aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, especialmente fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6).

Essas citocinas ativam vias inflamatórias intracelulares, como JNK e IKK, exacerbando o comprometimento da sinalização insulínica. Entretanto, evidências recentes sugerem que a inflamação atua predominantemente como mecanismo amplificador, e não como causa primária da resistência à insulina (LEE *et al.*, 2022).

Diante das particularidades que há no metabolismo feminino e considerando sua labilidade hormonal durante a vida feminina, na fisiopatologia da RI não seria diferente.

Inicialmente, o metabolismo feminino apresenta características que geralmente protegem contra a resistência à insulina, mas isso ocorre dentro do cenário de idade reprodutiva.

O estradiol exerce importante efeito protetor sobre a homeostase glicêmica e a sensibilidade à insulina através da ativação do receptor do estrogênio alfa, que suprime a gliconeogênese hepática via sinalização PI3K-Akt-Foxo1.

Em situações em que há a redução do estrogênio (SOP, menopausa) acredita-se na queda dessa proteção; somado a essa função, o estrogênio também age no metabolismo lipídico,

promovendo a supressão da lipólise, ocorrendo o aumento desse conteúdo lipídios nos órgãos e tecidos já mencionados quando há a redução deste hormônio.

Além disso, há uma mudança de distribuição de gordura nas mulheres após a menopausa, deixando de ser majoritariamente subcutânea para maiores concentrações viscerais.

Essas alterações também corroboram para um processo inflamatório mais acentuado, devido ao aumento de citocinas (YAN *et al.*, 2019; DE PAOLI *et al.*, 2021).

Quadro clínico

É uma apresentação clínica ampla e variável e que pode se apresentar de maneiras diferentes a depender da idade em que a mulher se encontra e se há alguma condição associada.

No quadro clínico em adolescentes, mulheres jovens e em idade fértil, podemos afirmar que a RI coexiste com a maioria dos quadros de SOP – 5-18% das mulheres nessa faixa apresentam SOP e 50-80% das mulheres com SOP apresentam resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória.

As manifestações incluem: irregularidade menstrual e anovulação crônica, sinais de hiperandrogenismo — hirsutismo, acne, alopecia), obesidade, acantose *nigricans*; pode ser observado através de ultrassom, ovários policísticos e histórico de infertilidade.

Além disso, manifestações cardiometabólicas e síndrome metabólica podem estar associadas, mas são mais comuns em mulheres com idade mais avançada, na menopausa ou pós. Elas apresentam aumento no ganho de peso, principalmente gordura abdominal/visceral, redução da massa magra e o gasto energético é diminuído.

Dislipidemias, DM2 e HAS são condições que geralmente acompanham o quadro de resis-

tência à insulina em uma mulher em idade elevada (PROSPERI *et al.*, 2025; ZHANG *et al.*, 2019; NAPPI *et al.*, 2022).

Diante do exposto, nota-se a variedade do quadro clínico da RI e como ela raramente se apresenta de maneira isolada. Mulheres mais jovens tendem a apresentar manifestações mais reprodutivas, enquanto mulheres mais velhas apresentam distúrbios metabólicos mais acentuados.

Diagnóstico

A resistência insulínica caracteriza-se pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina, gerando importantes implicações metabólicas.

Nas mulheres com SOP, provocaria deterioração da função das células beta do pâncreas, levando a intolerância à glicose. Contudo, nem sempre é fácil identificar a paciente com resistência insulínica. Dentre as diferentes técnicas descritas para análise da resistência insulínica, incluem-se:

- Índice HOMA, medida da insulina em mUI/l x glicemia em mmol/dl / 22,5;
- Teste de tolerância oral à glicose, que consiste na administração de 75 g de glicose e, a seguir, faz-se a determinação de glicemia e insulina nos tempos 0, 30, 60 e 120 minutos;
- Teste de tolerância à glicose simplificado, no qual se faz as dosagens apenas nos tempos 0 e 120 minutos;
- Relação entre glicemia e insulina (G/I) de jejum, cujo valor considerado normal é menor que 4,5;
- Teste QUICKI, que consiste no resultado obtido com a seguinte fórmula matemática: $QUICKI = 1 / [\text{Log insulina de jejum} + \text{Log glicemia de jejum}]$.

O *clamp* euglicêmico e hiperinsulinêmico é considerado o teste padrão-ouro para o diagnóstico da RI. No entanto, é extremamente laborioso e caro, sendo inexecutável da prática, na maioria dos serviços (VASQUES *et al.*, 2008).

Tratamento

As medidas não farmacológicas são, até o momento, as mais recomendadas para o manejo inicial da resistência à insulina (SANTOS; LOZANO, 2022).

Dentre elas, temos: dietas de baixo índice glicêmico (LGI) – que têm sido consistentemente associada à redução de parâmetros metabólicos (como o HOMA-IR, glicemia e insulina de jejum), adoção do padrão alimentar mediterrâneo (que reduz os marcadores inflamatórios e incremento da sensibilidade insulínica, repercutindo positivamente no controle reprodutivo), suplementação com ômega 3 (mostrou reduções significativas nos níveis de insulina em jejum, HOMA-IR e glicose) e também a atividade física (de forma aeróbica e/ou treinos de resistência) (CRUZ *et al.*, 2018; BARREA *et al.*, 2021; MORAN *et al.*, 2020; DESHMUKH *et al.*, 2023).

A perda de peso corporal exerce efeito significativo sobre o metabolismo da glicose, sendo capaz, em muitos casos, de promover a remissão do DM2, normalizar parâmetros laboratoriais previamente alterados e melhorar a qualidade de vida.

Além disso, constitui uma das estratégias de maior impacto populacional para a prevenção de complicações cardiovasculares.

Nesse contexto, diversas propostas e estratégias de saúde pública têm enfatizado, especialmente, os efeitos deletérios do consumo de bebidas adoçadas com frutose (SANTOS; LOZANO, 2022).

No entanto, por se tratar de uma condição associada a outras doenças, como o DM2, a síndrome metabólica (SM) e outras comorbidades, não existe um padrão único de tratamento.

Existem alguns fármacos liberados pela *Food and Drug Administration* (FDA) utilizados para reduzir a resistência à insulina de forma direta ou indireta (SANTOS; LOZANO, 2022).

Metformina

A metformina é uma biguanida que aumenta a atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), reduz a gliconeogênese hepática por meio da inibição da glicerol-3-fosfato desidrogenase mitocondrial e aumenta a captação periférica de glicose, especialmente pelo músculo esquelético.

Além disso, promove redução dos níveis e da renovação dos ácidos graxos livres, diminui a obesidade visceral e os níveis plasmáticos de triglicerídeos, contribuindo para a melhora do estado pró-inflamatório e pró-trombótico (POLLAK *et al.*, 2015).

Tiazolidinedionas (TZDs)

As tiazolidinedionas são agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma do tipo gama (PPAR- γ). Esses fármacos promovem a diferenciação dos adipócitos e a redistribuição da gordura corporal, reduzindo o tecido adiposo visceral e aumentando os depósitos subcutâneos.

Além disso, também estimulam a transcrição de genes envolvidos no metabolismo dos carboidratos, aumentam a expressão do transportador de glicose GLUT-4 no músculo e elevam a produção de adiponectina pelos adipócitos (POLLAK *et al.*, 2015).

Agonistas do receptor de GLP-1

O peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) é uma incretina secretada pelo intes-

tino após as refeições. Seus agonistas estimulam a secreção de insulina, retardam o esvaziamento gástrico e reduzem o apetite.

Dessa forma, demonstraram efeitos benéficos sobre a síndrome metabólica e contribuem indiretamente para a redução do peso corporal.

Ensaios clínicos de grande porte também evidenciaram redução de eventos cardiovasculares e neurológicos, além de ações anti-inflamatórias descritas mais recentemente. Entre os efeitos adversos mais frequentes destacam-se os sintomas gastrointestinais, especialmente náuseas (CAPOZZI *et al.*, 2018).

Agentes antiobesidade

Os medicamentos antiobesidade não têm como alvo farmacológico direto a resistência à insulina, mas atuam reduzindo o excesso de tecido adiposo e o estado inflamatório associado, promovendo melhora indireta da sensibilidade à insulina.

Entre esses fármacos encontram-se os que reduzem a ingestão alimentar (agentes noradrenérgicos, serotoninérgicos e de ação combinada), os que diminuem a absorção de nutrientes, como o orlistate, e os que aumentam a termogênese, como efedrina e cafeína.

A sibutramina e o orlistate são medicamentos cuja eficácia e segurança permitiram seu uso prolongado em pacientes selecionados.

O orlistate é um fármaco disponível sem prescrição em alguns países que inibe a lipase pancreática, reduzindo a absorção intestinal de gorduras e promovendo perda de peso.

Seu uso está associado à diminuição dos níveis de insulina, glicemia de jejum, triglicerídeos, índice HOMA-IR e IMC, além da redução das transaminases hepáticas.

Em longo prazo, não foram identificados efeitos tóxicos, carcinogênicos ou cardiovasculares relevantes, embora tenham sido descritos raros casos de lesão hepática, cuja causa permanece incerta.

A acarbose atua reduzindo a digestão intestinal dos carboidratos. Entretanto, seu custo elevado e a baixa tolerabilidade gastrointestinal limitam sua utilização rotineira na prática clínica (POLLAK *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2018; BRAY *et al.*, 2018).

Portanto, o manejo da RI deve integrar intervenções farmacológicas (quando indicadas) e, principalmente, mudanças no estilo de vida. A implementação de uma rotina saudável como a prática regular de atividade física, uma dieta equilibrada, sono adequado e controle do peso, são fundamentais para melhorar a sensibilidade à insulina e prevenir complicações metabólicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBER, T. M. *et al.* Mechanisms of insulin resistance at the crossroad of obesity with associated metabolic abnormalities and cognitive dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 2, p. 546-561, 2021. DOI: 10.3390/ijms22020546.
- BARBER, T. M. *et al.* Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, v. 66, n. 4, p. 513-517, 2007. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02764.x.
- BARREA, L. *et al.* Low glycemic index diets and metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrients*, v. 13, n. 2, 2021.
- BAHIA, L. *et al.* Interrelações entre SHBG e esteróides sexuais com medidas antropométricas, pressão arterial e lipídeos em mulheres com e sem diabetes mellitus tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 44, n. 3, jun. 2000. DOI: 10.1590/S0004-27302000000300009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude>. Acesso em: 2026.
- BRAY, G. A. *et al.* The science of obesity management: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, v. 39, n. 2, p. 79-132, 2018. DOI: 10.1210/er.2017-00253.
- CAPOZZI, M. E. *et al.* Targeting the incretin/glucagon system with triagonists to treat diabetes. *Endocrine Reviews*, v. 39, n. 5, p. 719-738, 2018. DOI: 10.1210/er.2018-00117.
- CORDAIN, L.; EADES, M. R. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just syndrome X. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, v. 136, n. 1, p. 95-112, 2003. doi: 10.1016/s1095-6433(03)00011-4.
- CRUZ, M. R. *et al.* Suplementación de ácidos grasos omega-3 y visfatina plasmática en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. *Medicina (Buenos Aires)*, Buenos Aires, v. 78, n. 4, p. 241-246, 2018.
- DE PAOLI, M.; ZAKHARIA, A.; WERSTUCK, G. H. The role of estrogen in insulin resistance: a review of clinical and preclinical data. *American Journal of Pathology*, v. 191, n. 9, p. 1490-1498, 2021. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.05.011.
- DE PAULA, M. *et al.* Agreement among insulin sensitivity indexes on the diagnosis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and ovulatory women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 133, n. 2, p. 203-7, 2007. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2006.10.038.
- DESHMUKH, S. *et al.* Lifestyle interventions in women with polycystic ovary syndrome: effects on weight and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, 2023.
- FREEMAN, A. M.; ACEVEDO, L. A.; PENNINGS, N. Insulin resistance. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2026.
- FUNG, L. *et al.* Resistencia a la insulina en la mujer: ¿cómo y cuándo evaluarla? *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, v. 75, n. 3, p. 200-211, 2015.
- KUBA, V. M. *et al.* Resistência insulínica e perfil metabólico em pacientes com síndrome dos ovários policísticos de peso normal e sobrepeso/obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, n. 6, dez. 2006. DOI: 10.1590/S0004-27302006000600008.
- LEE, S. H.; CHOI, C. S. Mechanism and therapeutics of insulin resistance. *Diabetes & Metabolism Journal*, v. 46, n. 1, p. 15-37, 2022. DOI: 10.4093/dmj.2021.0280.
- LOZANO, E. S. Insulin resistance: literature review. *Revista Médica Hondureña*, v. 90, n. 1, p. 1-94, 2022.

MORAN, L. *et al.* Low glycemic index diets improve insulin resistance and hormonal profile in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 74, 2020.

NAPPI, R. E. *et al.* Menopause: a cardiometabolic transition. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 10, n. 6, p. 442-456, 2022. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00076-6.

POLLAK, F. *et al.* II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Revista Médica de Chile*, v. 143, n. 5, p. 637-650, 2015. DOI: 10.4067/S0034-98872015000500012.

POSPERI, S.; CHIARELLI, F. Insulin resistance, metabolic syndrome and polycystic ovaries: an intriguing conundrum. *Frontiers in Endocrinology*, v. 16, 2025. DOI: 10.3389/fendo.2025.1669716.

ROSA, E. C. Z. Female endocrine physiology (women's endocrinology): main metabolic aspects for efficient clinical practice. *Revista Tópicos*, 2024. DOI: 10.5281/zenodo.13948690.

SAMARANAYAKE, N. R. *et al.* Obesity in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Annals of Epidemiology*, v. 22, p. 349-353, 2012. DOI: 10.1016/j.annepidem.2012.01.001.

SILVA, M. C.; COSTA, R. F. Epidemiologia da resistência à insulina e síndrome metabólica em mulheres brasileiras: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Endocrinologia e Metabologia*, v. 65, n. 3, p. 289-298, 2021.

VASQUES, A. C. J. *et al.* Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células β pancreáticas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, n. 1, p. 32-39, 2008. DOI: 10.1590/S0004-27302008000100006.

WANG, H. *et al.* Efficacy of orlistat in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Bio-medical Reports*, v. 9, n. 1, p. 90-96, 2018. DOI: 10.3892/br.2018.1100.

YAN, H. *et al.* Estrogen improves insulin sensitivity and suppresses gluconeogenesis via the ER α -PI3K-Akt-Foxo1 pathway. *Diabetes*, v. 68, n. 2, p. 291-304, 2019. DOI: 10.2337/db18-0638.

ZHANG, D. *et al.* Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction. *Clinical Endocrinology*, v. 91, p. 440-448, 2019. DOI: 10.1111/cen.14050.