SAÚDE DA MULHER

EPIDEMIOLOGIA, INTERVENÇÕES, CASOS CLÍNICOS E POLÍTICAS DE SAÚDE

Edição XXIII

Capítulo 1

A RELAÇÃO ENTRE O USO DE MIMÉTICOS DE GLP-1 E A FERTILIDADE FEMININA EM MULHERES OBESAS



ANA LARA GIMENES OLIANI[1]
ANDRÉ GIMENES OLIANI[1]
BRENO REGINATO RODRIGUES DI FIORE[1]
GIULIA SERINOLI SILVA[1]
GIULIA PIGNATO WILTEMBURG ALVES[1]
MATEUS DANIEL RIBEIRO MEGIOLARO[2]
MATHEUS PIGNATO WILTEMBURG ALVES[1]
SAMIA CALED KADRI[1]

[1]*Discente - Medicina da Universidade São Francisco*
[2]Discente – *Medicina Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)*

Palavras-Chave: *Fertilidade; Obesidade; Agonistas do Receptor do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon.*

DOI 10.59290/978-65-6029-230-7.1

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O hormônio peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), há muito tempo é reconhecido como um potente estimulador da secreção de insulina e regulador-chave da homeostase energética (SMITH *et al*., 2020).

O GLP-1 é naturalmente produzido por células do trato gastrointestinal. Inicialmente descrito como uma incretina, o GLP-1 contribui para a proteção contra a hiperglicemia por estimular a secreção de insulina e inibir a liberação de glucagon. Além disso, no intestino, reduz a motilidade e a secreção gástrica. Mais recentemente, a atuação do GLP-1 no cérebro tem ganhado destaque na regulação do apetite e no controle de comportamentos relacionados à recompensa. Esse sistema receptor desempenha um papel versátil devido à sua arquitetura altamente adaptável. Desde a produção de ligantes endógenos até o acoplamento com parceiros de sinalização a jusante e sua distribuição celular, o sistema do receptor GLP-1 apresenta notável complexidade e diversidade funcional (PABREJA *et al*., 2014; POPOVICIU *et al*., 2023)

A indústria farmacêutica criou compostos sintéticos, modificados quimicamente para maior potência e ação sustentada, que mimetizam a atuação desse hormônio diante da interação com seus receptores, como a SEMAGLUTIDA e a LIRAGLUTIDA. Esses análogos de GLP-1, são hormônios pleiotrópicos com diversas funções metabólicas que vão além da sua identificação clássica como incretina. Inicialmente utilizados no tratamento de diabetes e obesidade, possuem efeitos capazes de modular múltiplos circuitos neurais e alterar o comportamento do organismo, sugerindo que o GLP-1 pode desempenhar um papel vital como modulador entre os sistemas metabólico e reprodutivo. (NUAKO *et al*., 2023; MÜLLER *et al*., 2019; “Semaglutide (Ozempic) for weight loss”, 2021)

No ano de 2019, após diversos relatos de mulheres obesas que engravidaram após realizar o uso de análogos de GLP-1, a mídia destacou esse fenômeno, que passou a ser conhecido popularmente como "Ozempic babies". (VEJA SAÚDE, 2024) Diante disso, estudos recentes ganharam notoriedade, ao relacionar a dupla atuação dos miméticos de GLP-1 em mulheres obesas, abordando a redução no peso corporal e melhora da fertilidade. (JENSTERLE *et al*., 2019; PAVLI *et al*., 2024)

O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre os miméticos de GLP-1 e a fertilidade feminina, pautando o mecanismo central do agente e suas consequências periféricas, como melhora nos parâmetros à resistência à insulina, redução da inflamação hipotalâmica refletindo em regularidade menstrual, função ovariana e diminuição plasmática de andrógenos livres.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período dezembro de 2024 a fevereiro de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores: “fertilidade”; “obesidade”; “agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon”.

Desta busca foram encontrados 20 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2007 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para este estudo de revisão narrativa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 21 artigos que foram submetidos à leitura minuci-

osa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Introdução; interação entre a obesidade e a secreção dos hormônios femininos; atuação das adipocinas diante de um depósito adiposo aumentado; inflamação hipotalâmica; consequências da obesidade no sistema reprodutor; os efeitos insulinotrópicos do GLP1; Atuação de miméticos de GLP1 no eixo HHO quanto à fertilidade feminina; conclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

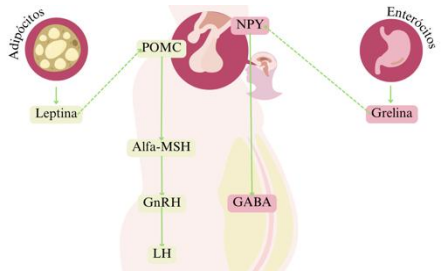
Interação entre a Obesidade e a Secreção dos Hormônios Femininos

No núcleo arqueado (ARC) do hipotálamo, existem dois tipos de neurônios envolvidos no controle do apetite: os neurônios proopiomelanocortina (POMC), que são anorexígenos, ou seja, reduzem o apetite, e os neurônios neuropeptídeo Y (NPY), que são orexígenos, estimulando o apetite.

Fisiologicamente, como foi demonstrado na **Figura 1.1**, a leptina, liberada em estado alimentado, estimula os neurônios POMC, desencadeando uma cascata bioquímica que resulta na formação de alfa-MSH (peptídeo anorexígeno). Este, por sua vez, ativa os neurônios do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), presentes no hipotálamo, responsáveis por estimular a liberação de hormônio luteinizante (LH) na hipófise.

Por outro lado, a grelina, liberada durante o esvaziamento gástrico, estimula os neurônios NPY, que inibem os neurônios POMC por meio da produção do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA). De modo crônico, esse aumento na inibição atua na hipófise, suprimindo os pulsos de LH. No caso de indivíduos obesos, que apresentam resistência à leptina, o estímulo reduzido dos hormônios femininos inibe essa cascata de processos. (JENSTERLE *et al*., 2019; PENZIAS *et al*., 2021; CHIA *et al*., 2020)

Figura 1.1 Figura esquemática representando de hormônios da saciedade, POMC e NPY e suas correlações com os hormônios do eixo sexual feminino



Atuação das adipocinas diante de um depósito adiposo aumentado

Tendo em mente o indivíduo obeso, que apresenta depósitos adiposos em níveis supra-fisiológicos, incluindo um aumento na gordura visceral - responsável pela maior produção e liberação de adipocinas em comparação aos depósitos subcutâneos - essas adipocinas estão diretamente associadas à promoção da resistência à insulina, por meio de mecanismos bioquímicos (RABE *et al*., 2008).

Normalmente, a insulina atua na hipófise, colaborando para a secreção de GnRH, mas no obeso com resistência à insulina, a sinalização para a liberação de GnRH e LH está comprometida, o que pode resultar em infertilidade.

Outro fator, comprovado em estudos com camundongos, mas ainda não em humanos, relacionado às adipocinas, é a atuação paradoxal da adiponectina, uma das adipocinas mais abundantes. Embora a adiponectina aumente a sensibilidade à insulina, ela também suprime diretamente a liberação de GnRH, o que, por sua vez, reduz a liberação de LH.

Entretanto, em mulheres obesas, essa adipocina pode estar diminuída. Nesse caso, ela contribui para a resistência à insulina, interferindo assim na sinalização do GnRH (JENSTERLE *et al*., 2019; SMITH *et al*., 2020; SILVESTRIS *et al*., 2018).

Inflamação Hipotalâmica

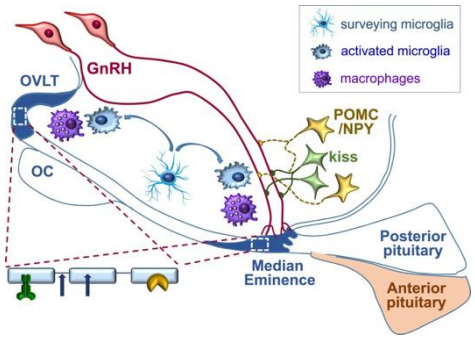
Na mulher obesa, o aumento das adipocinas mencionado promove um processo de inflamação crônica e lesão contínua aos neurônios POMC e NPY, localizados no núcleo arqueado do hipotálamo. Esse dano resulta em ativação da expressão gênica das micróglias, células imunológicas do sistema nervoso central, que liberam mais citocinas inflamatórias. Esse processo inflamatório gera um feedback positivo, ativando mais micróglias, resultando em um ciclo vicioso e ocasionando uma inflamação hipotalâmica.

A nível vascular, esse processo inflamatório causa aumento da permeabilidade vascular, permitindo o extravasamento de ainda mais citocinas inflamatórias. Na região vascular da lâmina terminal do hipotálamo (OVLT), próxima aos neurônios GnRH, existem capilares fenestrados. As fenestras e a permeabilidade aumentada resultam no aumento da entrada de adipocinas e ácidos graxos, frequentemente elevados em indivíduos obesos, que ativam as micróglias e intensificam ainda mais a inflamação hipotalâmica (**Figura 1.2**).

Diante da exacerbação da inflamação hipotalâmica, ocorre o recrutamento de macrófagos periféricos ou perivasculares por quimiotaxia, que, juntamente com as micróglias, causam a remoção de sinapses. Esse processo de remoção de sinapses, em resposta à expressão gênica que libera citocinas, resulta da inflamação. As alterações neuro-inflamatórias nas regiões próximas aos neurônios GnRH afetam diretamente esses neurônios e indiretamente a Kisspeptina, que facilita a secreção de GnRH. De qualquer forma, ocorre uma interação gênica que leva à repressão do mRNA de GnRH no hipotálamo.

O foco dos estudos recentes pauta esse mecanismo de inflamação hipotalâmica correlacionado ao desarranjo da cascata de hormônios reprodutivos. (LAINEZ *et al*., 2019;)

Figura 1.2 Os neurônios GnRH, localizados perto do OVLT e ME, sofrem alterações devido à ativação da microglia e recrutamento de macrófagos após uma dieta rica em gordura. Essas mudanças, juntamente com alterações em neurônios que regulam a ingestão e gasto energético, comprometem a função dos neurônios GnRH e reduzem a capacidade reprodutiva na obesidade



Fonte: Artigo 11 Lainez NM, Coss D. REVIEW: Obesity, neuroinflammation and reproductive function. Endocrinology. 2019 Sep 12;160(11).

Consequências Da Obesidade No Sistema Reprodutor

Do ponto de vista das consequências da obesidade no sistema reprodutor feminino, a resposta ovariana está prejudicada devido à resistência associada ao estímulo gonadotrófico. Estudos retrospectivos demonstram a necessidade de altas doses de gonadotrofinas para estimular o ovário de mulheres obesas (JAIN *et al*., 20 07).

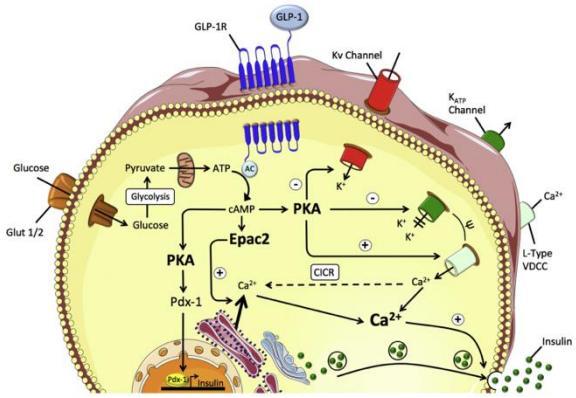
Outro fator alterado nas mulheres obesas é o ambiente folicular, influenciado pelos altos níveis de insulina, marcadores inflamatórios e níveis elevados de ácidos graxos livres, os quais foram correlacionados à formação de complexos cúmulo-oócito anormais. Os oócitos de mulheres com sobrepeso ou obesidade são menores, e estudos demonstram que a qualidade dos oócitos é prejudicada pela disfunção mitocondrial, o que leva ao aumento das espécies reativas de oxigênio (EROS). Em relação à função endometrial, mulheres obesas aparentemente apresentam menores taxas de implantação (SILVESTRIS *et al*., 2018)."

Os efeitos insulinotrópicos do GLP1

Abordando os mecanismos moleculares subjacentes à secreção de insulina induzida pelo GLP-1, primeiramente, o GLP-1 promove o aumento da produção de insulina. Nas células β do pâncreas, como ilustrado na **Figura 1.3**, o GLP-1 se liga a seu receptor, ativando a enzima adenilato ciclase, o que leva ao aumento da adenosina monofosfato cíclico (AMPc).

Esse aumento do AMPc ativa a proteína quinase A (PKA), resultando no aumento da expressão do fator de transcrição homeobox pancreático e duodenal 1 (Pdx-1) e na translocação de Pdx-1 para o núcleo, onde inicia a síntese de insulina. Ou seja, o AMPc é um importante segundo mensageiro que potencializa o efeito insulinotrópico agudo do GLP-1.

Figura 1.3 Figura esquemática da secreção de insulina pelas células beta mediada pelo GLP-1. GLUT1/2: glucose transporter 1/2; AC: adenylate cyclase; PKA: protein kinase A; Epac2: exchange protein activated by cAMP; Pdx-1: pancreatic and duodenal homeobox 1; CICR: calcium-induced calcium release



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

Além disso, o GLP-1 também interfere no aumento da secreção de insulina, pois a cascata AMPc-PKA aumentada leva à abertura de canais iônicos de Ca++ e K+, o que resulta no aumento do pool intracelular de cálcio. O Ca++ provoca a degranulação e exocitose de insulina pela via biossintética secretora do retículo endoplasmático rugoso (RER) (MÜLLER *et al*., 2019)."

Atuação de miméticos de GLP-1 no eixo HHO quanto à fertilidade feminina

Os efeitos do GLP-1 na obesidade têm sido amplamente estudados, com ênfase em seus benefícios metabólicos e terapêuticos. No entanto, neste momento, o foco se volta para o impacto dos miméticos de GLP-1 na fertilidade. Compreender como esses fármacos influenciam a função reprodutiva é fundamental, especialmente após a discussão prévia sobre o papel da obesidade na disfunção hormonal e na redução da fertilidade.

Os estudos enfatizam a importância do GLP-1 no hipotálamo, destacando sua habilidade de estimular a secreção de GnRH através de duas vias distintas.

Uma dessas vias envolve o óxido nítrico, que modula a ação do GABA, resultando em um aumento da secreção de GnRH.

Estudos em modelos pré-clínicos indicam que o GLP-1 pode estimular os neurônios GnRH por meio da modulação das vias do óxido nítrico e dos endocanabinoides, regulando as entradas excitatórias pré-sinápticas do sistema GABAérgico nesses neurônios (FARKAS *et al*., 2016; WATANABE; FUKUDA; NABEKURA, 2014.)

A outra via envolve os neurônios kisspeptina-1, localizados no núcleo arqueado hipotalâmico, que fazem sinapse direta com os neurônios produtores de GnRH.

Esses neurônios desempenham um papel na regulação da liberação pulsátil de GnRH, atuando como mediadores entre os sinais metabólicos e os neurônios produtores de GnRH. Eles respondem a variações na disponibilidade energética, garantindo que a função reprodutiva esteja alinhada ao estado metabólico do organismo. Em um estudo guiado, a administração de

miméticos de GLP-1 em amostras hipotalâmicas de ratas fêmeas resultou em um aumento na expressão de Kiss-1 e de seus receptores, apontando um mecanismo pelo qual o GLP-1 influencia a modulação da fertilidade (OUTEIRIÑO-IGLESIAS *et al*., 2015)

É pouco provável que o GLP-1 exerça um efeito direto significativo sobre a liberação de LH na hipófise. No entanto, a maioria dos estudos funcionais observou um aumento na concentração sérica de LH após a administração de GLP-1, sendo esse efeito atribuído, principalmente, à sua ação estimuladora sobre a liberação de GnRH, que, por sua vez, induz a secreção de LH pela hipófise (JENSTERLE *et al*., 2019).

Além do impacto de miméticos de GLP-1 sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO), os agonistas de GLP-1 atuam na sensibilização periférica de insulina, impactando diretamente a liberação de GnRH, pois a resistência à insulina no cérebro suprime a liberação de GnRH e afeta negativamente a maturação folicular e a fertilidade feminina. Além disso, o GLP-1 influencia a foliculogênese, melhorando a captação de glicose pelos folículos, fornecendo energia essencial para esse processo (HOLST *et al*., 2021; ATHAR *et al*., 2024; DRUCKER *et al*., 2022; JAIN *et al*., 2007.).

CONCLUSÃO

A conclusão deste estudo revela que a intervenção com miméticos de GLP-1 apresenta efeitos promissores sobre a função reprodutiva em mulheres obesas, proporcionando melhorias significativas tanto no controle metabólico quanto na fertilidade. Esses agentes parecem atenuar fatores prejudiciais à fertilidade, como resistência à insulina, inflamação hipotalâmica e alterações hormonais, contribuindo para a regularização menstrual, aumento da função ovariana e redução dos níveis plasmáticos de andrógenos livres.

Contudo, embora os resultados obtidos sejam encorajadores, é fundamental destacar a necessidade de mais estudos clínicos, particularmente ensaios de longo prazo, para confirmar a eficácia clínica desses tratamentos e sua segurança a longo prazo.

Este trabalho reforça a importância de considerar a obesidade como um fator central na avaliação da infertilidade feminina, além de sugerir a necessidade de estratégias terapêuticas que integrem a perda de peso e a melhora da função reprodutiva. No futuro, novas pesquisas são imprescindíveis para explorar as complexas interações entre o GLP-1, o metabolismo e a fertilidade feminina, possibilitando a implementação de tratamentos mais eficazes e direcionados para esse público.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKUA NUAKO et al. Pharmacologic Treatment of Obesity in Reproductive Aged Women. Current Obstetrics and Gynecology Reports, v. 12, n. 2, p. 138–146, 27 fev. 2023. DOI: 10.1007/s13669-023-00350-1

ATHAR, F.; KARMANI, M.; TEMPLEMAN, N. M. Metabolic hormones are integral regulators of female reproductive health and function. Bioscience Reports, v. 44, n. 1, p. BSR20231916, 31 jan. 2024. DOI: 10.1042/BSR20231916

CHIA, C. W.; EGAN, J. M. Incretins in obesity and diabetes. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1461, n. 1, p. 104–126, 7 ago. 2019. DOI: 10.1111/nyas.14211

DRUCKER, D. J. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. Molecular Metabolism, v. 57, p. 101351, mar. 2022. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101351

FARKAS, I. et al. Glucagon-Like Peptide-1 Excites Firing and Increases GABAergic Miniature Postsynaptic Currents (mPSCs) in Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons of the Male Mice via Activation of Nitric Oxide (NO) and Suppression of Endocannabinoid Signaling Pathways. v. 10, 12 set. 2016. DOI: 10.3389/fncel.2016.00214

HOLST, J. J.; GASBJERG, L. S.; ROSENKILDE, M. M. The role of incretins on insulin function and glucose homeostasis. Endocrinology, v. 162, n. 7, 30 mar. 2021. DOI: 10.1210/endocr/bqab065

JAIN, A. et al. Pulsatile Luteinizing Hormone Amplitude and Progesterone Metabolite Excretion Are Reduced in Obese Women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 92, n. 7, p. 2468–2473, 1 jul. 2007. DOI: 10.1210/jc.2006-2274

JENSTERLE, M. et al. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective. Human Reproduction Update, v. 25, n. 4, p. 504–517, 1 jul. 2019. DOI: 10.1093/humupd/dmz019

LAINEZ, N. M.; COSS, D. REVIEW: Obesity, neuroinflammation and reproductive function. Endocrinology, v. 160, n. 11, 12 set. 2019. DOI: 10.1210/pt.2019-00487

MÜLLER, T. D. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Molecular Metabolism, v. 30, p. 72–130, dez. 2019. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.010

OUTEIRIÑO-IGLESIAS, V. et al. GLP-1 Increases Preovulatory LH Source and the Number of Mature Follicles, As Well As Synchronizing the Onset of Puberty in Female Rats. Endocrinology, v. 156, n. 11, p. 4226–4237, 7 ago. 2015. DOI: 10.1210/pt.2014-1978

PABREJA, K. et al. Molecular mechanisms underlying physiological and receptor pleiotropic effects mediated by GLP-1R activation. British Journal of Pharmacology, v. 171, n. 5, p. 1114–1128, 27 fev. 2014. DOI: 10.1111/bph.12313

PENZIAS, A. et al. Obesity and reproduction: a committee opinion. Fertility and Sterility, v. 116, n. 5, p. 1266–1285, nov. 2021. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.018

POLINA PAVLI et al. Infertility Improvement after Medical Weight Loss in Women and Men: A Review of the Literature. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 3, p. 1909–1909, 5 fev. 2024. DOI: 10.3390/ijms25031909

POPOVICIU, M. S. et al. Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomized Controlled Trials. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 13, p. 10449–10449, 21 jun. 2023. DOI: 10.3390/ijms241310449

RABE, K. et al. Adipokines and Insulin Resistance. Molecular Medicine, v. 14, n. 11-12, p. 741–751, nov. 2008. DOI: 10.2119/2008-00058.Rabe

SEMAGLUTIDE (Ozempic) for weight loss. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, v. 63, n. 1621, p. 53–54, 5 abr. 2021.

SILVESTRIS, E. et al. Obesity as disruptor of the female fertility. Reproductive Biology and Endocrinology, v. 16, n. 1, 9 mar. 2018. DOI: 10.1186/s12958-018-0336-z

SMITH, N. K. et al. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. Neurochemistry international, v. 128, p. 94–105, 1 set. 2019. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.04.010

WATANABE, M.; FUKUDA, A.; NABEKURA, J. The role of GABA in the regulation of GnRH neurons. Frontiers in Neuroscience, v. 8, 28 nov. 2014. DOI: 10.3389/fnins.2014.00387

VEJA SAÚDE. Ozempic Babies: remédios para perda de peso influenciam na fertilidade? Disponível em: <https://saude.abril.com.br/coluna/com-a-palavra/ozempic-babies-remedios-para-perda-de-peso-influenciam-na-fertilidade>. Acesso em: 17 fev. 2025.