Efeitos da liraglutida na resistência insulínica e na síndrome do ovário policístico (SOP)

Effects of liraglutide on insulin resistance and polycystic ovary syndrome (PCOS)

Ariel Lucas Medeiros da Silva*,
Vinícius Nogueira de Castro Gutierrez**,
Breno Gusmão Ferraz,***
Valda Lúcia Moreira Luna*,***
Pauliana Valéria Machado Galvão**,***
George Alessandro Maranhão Conrado******

Resumo: A liraglutida, um fármaco análogo do peptídeo 1 semelhante a glucagon (GLP-1), vem ganhando notoriedade devido ao seu uso no tratamento da diabetes mellitus e da obesidade. Como a resistência insulínica e a síndrome do ovário policístico (SOP) compartilham semelhanças com a fisiopatologia dessas doenças, este estudo buscou sintetizar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre o uso deste medicamento no tratamento destes desfechos. Trata-se de uma revisão integrativa e a busca foi realizada na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrievel System Online* (Medline), sendo incluídos ensaios clínicos, publicados nos últimos 5 anos e nos idiomas português, inglês e espanhol. Obteve-se 20 artigos inicialmente e 8 satisfizeram a pergunta norteadora. Notou-se que a liraglutida promoveu uma perda ponderal significativa e parece melhorar a secreção e a sensibilidade insulínica. Já em mulheres com SOP foi observada redução de tecido adiposo subcutâneo e visceral, de teor de gordura hepática, menor prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica, além de melhorar a glicemia em jejum e o controle metabólico da glicose na musculatura esquelética. Somado a isso, apresentou diminuição das concentrações de ácidos graxos não esterificados, assim como redução do volume ovariano, melhora na regularidade menstrual, aumento dos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais e diminuição da testosterona livre. Conclui-se que a liraglutida pode ser considerada no tratamento dessa patologia, especialmente quando associada a outras drogas.
Palavras-chave: Análogo do peptídeo 1 semelhante a glucagon. Hiperandrogenismo. Hiperinsulinismo.

Abstract: Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog, has gained notoriety due to its use in diabetes mellitus and obesity treatment. As insulin resistance and polycystic ovary syndrome (POS) share similarities in the pathophysiology of these diseases, this study sought to synthesize the scientific evidence available in the literature on the use of this drug in treating these outcomes. This is an integrative review, and the search was conducted in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) database, including clinical trials published in the last 5 years and in Portuguese, English, and Spanish. Initially, 20 articles were obtained, and 8 met the guiding question. It was noted that liraglutide promoted significant weight loss and seemed to improve insulin secretion and sensitivity. In women with POS, a reduction in subcutaneous and visceral adipose tissue, liver fat content, lower prevalence of non-alcoholic fatty liver disease, and improved fasting glycaemia and metabolic control of glucose in skeletal muscle were observed. In addition, it showed decreased concentrations of non-esterified fatty acids, reduced ovarian volume, improved menstrual regularity, increased levels of sex hormone-binding globulin, and decreased free testosterone. It is concluded that liraglutide can be considered in treating this pathology, especially when associated with other drugs.
Keywords: Glucagon-like peptide-1 analog. Hyperandrogenism. Hyperinsulinism.

*Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: ariel.lucas@upe.br
**Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email:vinicius.gutierrez@upe.br
***Doutorado em Ciências Biomedicas, Professor Adjunto do Curso de Bahcarelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: breno.ferraz@upe.br
**** Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Professora Auxiliar do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: valda.moreira@upe.br
***** Doutora em Epidemiologia em Saúde Pública, Professora Adjunto do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: pauliana.galvao@upe.br
******Mestre em Educação Acadêmica e Clínica, Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Professor Assistente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: george.maranhao@upe.br

INTRODUCTION

A liraglutida é um análogo do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), que integra uma nova classe de medicamentos antidiabéticos e possui múltiplos efeitos metabólicos para diminuir as concentrações de glicose em jejum e pós-prandial. Dentre eles, inclui-se a inibição da produção, o aumento da eliminação de glicose e a melhora da tolerância à glicose, a estimulação da secreção de insulina dependente da glicose e a supressão do glucagon pós-prandial. Somado a isso, também é capaz de aumentar a sensação de saciedade e a perda de peso, além de promover o retardo do esvaziamento estomacal (DRUCKER; HABENER; HOLST, 2017; ELKIND-HIRSCH; SHALER; HARRIS, 2020). Atualmente, ela é aprovada como terapia antidiabética em doses de até 1,8 mg e também para redução de peso necessitando de doses maiores de até 3 mg (O'NEIL *et al.*, 2018; TAMBORLANE *et al.*, 2019).

A resistência à insulina (RI) é uma condição patológica na qual as células corporais não respondem adequadamente à quantidade habitual de insulina (PAPPOLLA *et al.*, 2021). Pode ser induzida por dietas ricas em gordura e está relacionada dislipidemia, hiperglicemia, hipertensão, entre outras condições (SMITH *et al.*, 2020). Observa-se que a perda de peso pode levar à melhora desta condição, reduzindo a necessidade de altas concentrações de insulina e promovendo melhora dos efeitos glicotóxicos e lipotóxicos nas células beta pancreáticas. Ademais, déficits na secreção de GLP- 1 também podem ocorrer em adultos ou adolescentes com resistência à insulina e obesidade (ELKIND-HIRSCH; SHALER; HARRIS, 2020; SANTILLI *et al.*, 2017).

A síndrome do ovário policístico (SOP) é um dos distúrbios endócrinos, metabólicos e reprodutivos mais comuns em mulheres no período da pré-menopausa, sendo marcada por sinais e sintomas do excesso de androgênios, disfunção ovariana e/ou alteração morfológica dos ovários (ESCOBAR-MORREALE, 2018). Sabe-se que a resistência insulínica e a hiperinsulinemia podem induzir esta síndrome (MOGHETTI; TOSI, 2021). Nesse sentido, sensibilizadores da insulina, como a metformina e o mio-inositol, têm mostrado efeitos positivos contra a resistência insulínica, o hiperandrogenismo e os distúrbios metabólicos, promovendo ainda melhora na fertilidade (FRUZZETTI *et al.*, 2017; KAMENOV; GATEVA, 2020; NORDIO; BASCIANI; CAMAJANI, 2019).

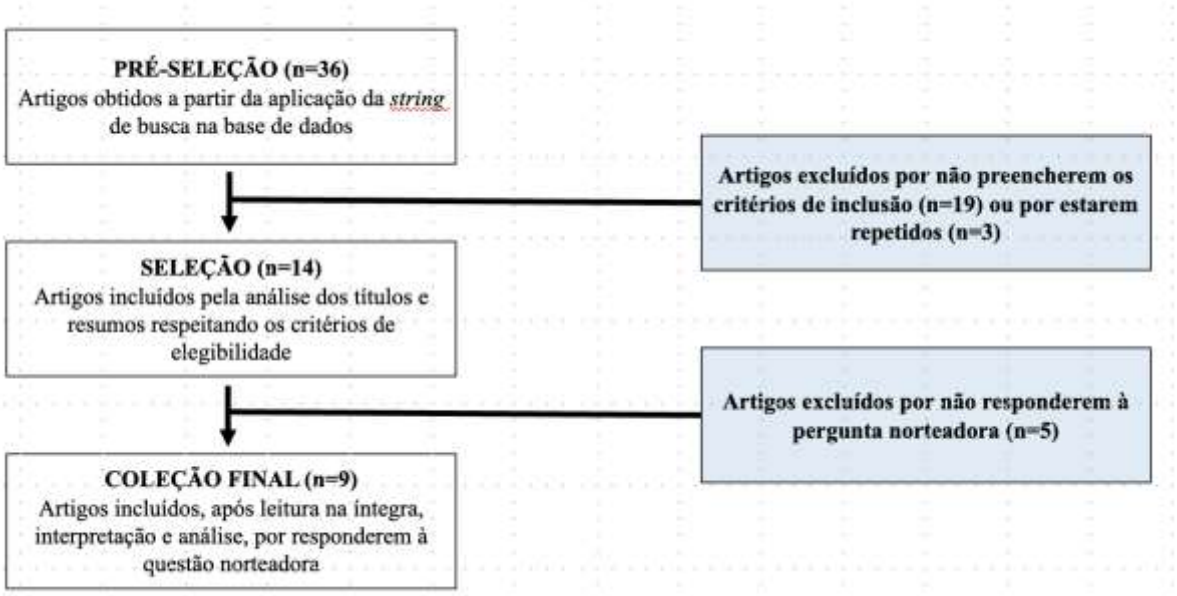
Diante disso, o objetivo desse estudo foi elaborar uma revisão integrativa acerca das novas informações sobre os efeitos da liraglutida na resistência insulínica e na SOP.

MÉTODOS

O presente estudo representa uma revisão integrativa da literatura que visou agregar e sistematizar os resultados da pesquisa sobre a temática específica, organizada em seis etapas: (1) seleção do tema e formulação da pergunta norteadora; (2) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de estudos; (3) organização das estratégias de pesquisa; (4) seleção dos estudos nas principais bases de dados; (5) análise e interpretação dos estudos; (6) elaboração da síntese dos dados encontrados. Todas essas etapas foram realizadas entre os meses de março e junho de 2022.

Foi formulada a seguinte pergunta norteadora: "*Quais as novas informações disponíveis na literatura científica acerca dos efeitos da liraglutida na RI e na SOP?*". Para responder adequadamente a essa pergunta, foi realizada pesquisa na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrievel System Online* (Medline). Foram aplicadas duas *strings* de busca utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) controlados, integrados por meio do integrador booleano *AND*: (1) "*Liraglutide*" e "*Insulin Resistance*" e (2) *"Liraglutide"* e *"Polycystic Ovary Syndrome"*.

Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos artigos nesta revisão foram: estudos clínicos com texto completo, abrangência temporal dos últimos 5 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de não inclusão foram revisões sistemáticas e outros tipos de revisão, além de metanálises e estudos produzidos anteriormente ao período pré-estabelecido. Foram excluídos artigos repetidos ou aqueles que não responderam à pergunta norteadora. O Fluxograma 1 representa o processo de busca, pré-seleção e seleção dos artigos que vieram a compor a coleção final desta revisão.



Fluxograma 1 – Processo de Seleção dos Estudos Incluídos na Revisão. Fonte: Elaboração própria, 2023.

A busca inicial na literatura resultou em um total de 20 artigos. Foram pré-selecionados 9 estudos após a leitura dos títulos e dos resumos e a exclusão de artigos repetidos e de estudos que não respondessem à pergunta norteadora. Posteriormente à leitura na íntegra, interpretação e análise dos artigos, foram selecionados 8 estudos para a composição da coleção final da análise desta revisão.

Por se tratar de um estudo de revisão de literatura e por conseguinte, sem o envolvimento de seres humanos, é dispensada a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa segundo a Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Após a seleção e a análise dos artigos que compuseram a coleção final, foi utilizada a tabela que expõe nome dos autores, ano de publicação, objetivos, metodologia, principais resultados e conclusões.

Tabela 1 - Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa segundo autores/ano, objetivos, principais resultados e conclusões.

Autores/Ano	Objetivo	Principais resultados	Conclusões
ANHOLM *et al*. (2017)	Investigar os efeitos da liraglutida associada a metformina na resistência insulínica (RI) em pacientes com obesidade ou sobrepeso com doença coronariana e diabetes mellitus tipo 2.	Quanto à RI, não houve diferenças significativas entre o grupo que utilizou a metformina com liraglutida ou com o placebo, mas o grupo que recebeu liraglutida teve efeitos benéficos na perda de peso e na secreção de insulina.	A liraglutida foi eficaz quanto a RI
ELKIND-HIRSCH, SHALER, HARRIS (2020)	Avaliar se a liraglutida em combinação com a metformina é mais eficaz do que a metformina em monoterapia na melhora da RI e na redução do peso em mulheres com sobrepeso prévio ao diabetes mellitus gestacional	A terapia com liraglutida foi superior na melhora dos índices de glicose no sangue e sensibilidade à insulina, de redução do peso corporal e adiposidade central, além de diminuir as taxas de triglicerídeos e colesterol, o peso corporal e Índice de Massa Corporal (IMC) e melhora na adiposidade central.	A terapia combinada de liraglutida e metformina foi a melhor opção quanto a RI.
ELKIND-HIRSCH *et al*. (2022)	Investigar a eficácia e a segurança da liraglutida para redução do peso e do hiperandrogenismo em mulheres com obesidade e síndrome do ovário policístico (SOP).	Ocorreu maior perda de peso, de massa gorda total e de gordura abdominal, diminuição da circunferência abdominal, do índice cintura-quadril e o índice de androgênio livre, além do aumento na frequência e regulação de menstruações, diminuição a glicemia e aumento ad sensibilidade à insulina no grupo da liraglutida.	O tratamento com liraglutida na dose de 3 mg uma vez ao dia por 32 semanas resulta em perda de peso, diminuição do hiperandrogenismo e melhora do ciclo menstrual.
FRØSSING *et al.* (2018)	Investigar os efeitos da liraglutida em monoterapia sobre em mulheres com SOP e com IMC maior ou igual a 25.	O tratamento com liraglutida em monoterapia resultou em perda de cerca de 5,2 kg (5,6% do peso corporal), redução da gordura visceral (18,0%), da subcutânea (10.0%) e da hepática (44,0%) no grupo de intervenção em relação ao grupo placebo. O grupo que recebeu liraglutida teve melhoras marginais nos parâmetros glicêmicos, sem ter alteração significativa na RI ou nos níveis de glucagon.	O uso de liraglutida em mulheres com SOP e IMC maior ou igual a 25 não teve efeitos na RI, mas melhorou parâmetros glicêmicos, de peso e gordura corporal.
JENSTERLE *et al.* (2017)	Comparar o potencial de redução de peso de liraglutida em baixa dose (1,2 mg) em combinação com metformina com liraglutida em alta dose (3,0 mg) em monoterapia em mulheres obesas com SOP.	Ambos os tratamentos levaram a uma perda de peso significativa e diminuição do IMC, no entanto, o grupo que recebeu a maior dose de liraglutida teve resultados melhores. Notou-se uma diminuição mais acentuada dos hormônios androgênicos no grupo combinado, o que não ocorreu no outro.	Ambos os grupos obtiveram bons resultados quanto ao peso e aos níveis de glicose, sendo os resultados do grupo liraglutida 3,0 mg superiores.

Autores/Ano	Objetivo	Principais resultados	Conclusões
KOSKA *et al*. (2017)	Testar se a liraglutida suprime elevações pós-prandiais nos lipídios e, portanto, se protege contra a RI induzida pela dieta rica em ácidos graxos saturados.	O tratamento com liraglutida levou a reduções leves no peso corporal e glicemia de jejum e aumento da frequência cardíaca, além de diminuição das concentrações de glicose, triglicerídeos e ácidos graxos não esterificados, aumento dos níveis séricos de insulina e da concentração sérica de peptídeo C.	A liraglutida apresentou melhora da sensibilidade à insulina corporal e diminuiu a resistência à insulina microvascular induzida pela dieta rica em ácidos graxos saturados.
NYLANDER *et al.* (2017)	Investigar o efeito da liraglutida em mulheres com SOP nos marcadores de disfunção ovariana: taxa de sangramento, morfologia ovariana e níveis do hormônio antimülleriano e dos androgênios.	O grupo em uso da liraglutida beneficiou-se da perda ponderal, da melhora na regularidade menstrual, da redução do volume ovariano e da redução dos níveis de testosterona livre. No entanto, não houve diferenças significativas quanto à RI entre o grupo que recebeu liraglutida e o placebo.	O grupo que recebeu metformina teve benefícios como perda de peso, redução do volume ovariano, melhora na regularidade menstrual, redução do volume ovariano, aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e redução dos níveis de testosterona livre, mas não houve diferença quanto a RI.
SALAMUM *et al.* (2018)	Investigar os efeitos da liraglutida na fertilidade de mulheres obesas com SOP.	A perda ponderal foi parecida nos dois grupos e a diminuição da circunferência abdominal também foi comparável. A gordura visceral diminuiu em ambos os grupos. Houve redução da RI nos dois grupos, mas essa só foi significativa no grupo que fez uso da combinação.	As mulheres tratadas com a combinação de liraglutida em baixa dose e metformina tiveram redução significativa da RI, além de terem perda ponderal, redução na circunferência abdominal e melhora na fertilidade.
XING *et al.* (2022)	Comparou os efeitos da metformina isolada com a metformina associada com liraglutida durante um período de 12 semanas.	Ambos os grupos obtiveram melhoras parecidas quanto a perda de peso, redução de circunferência abdominal, regularidade menstrual e perfil metabólico. Também houve melhoras nos dois grupos quanto aos níveis de LH, estradiol, testosterona total, SHBG e androgênios livres, sendo esses resultados mais efetivos no grupo que fez uso da associação com liraglutida.	O tratamento associado de liraglutida e metformina foi mais efetivo.

RI = Resistência Insulínica; SOP = Síndrome de ovários policísticos; IMC = Índice de Massa Corporal; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais

A coleção final foi composta por 9 artigos, todos publicados na língua inglesa. Quanto aos países de origem, constatou-se a seguinte distribuição: Dinamarca 3 (33,3%), Estados Unidos da América 3 (33,3%), Eslovênia 2 (22,2%) e China 1 (11,1%). Em relação ao seu desenho metodológico, todos os estudos foram ensaios clínicos randomizados.

DISCUSSÃO

Efeitos da liraglutida isolada ou combinada a outras terapias na resistência insulínica

Foram encontrados 3 artigos que trouxeram informações acerca dos efeitos da liraglutida na RI não relacionada à SOP.

Um ensaio clínico investigou os efeitos da insulina em pacientes obesos ou com sobrepeso, com doença coronariana estável e recém diagnosticados para diabetes mellitus tipo 2, com dois tipos de protocolos: um grupo que recebeu metformina e placebo (20 participantes) e um outro que recebeu metformina e liraglutida (19 participantes) durante 26 semanas. Apesar de o grupo que recebeu liraglutida ter tido maior perda ponderal e melhor secreção de insulina, não houve diferença entre os grupos relacionada à RI (ANHOLM *et al.*, 2017).

Um estudo controlado randomizado avaliou se a liraglutida protege contra a RI induzida pela dieta rica em ácido graxo saturado em 32 participantes, ambos os sexos, de forma duplo-cega para injeção subcutânea de liraglutida ou placebo por 3 semanas, com um período de pausa (*washout*) de 14 dias entre os dois tratamentos cruzados. A dose injetada de liraglutida foi de 0,6 mg por dia, aumentando até 1,8 mg. O tratamento com liraglutida, em comparação com placebo, levou a reduções leves no peso corporal e glicemia de jejum e aumento da frequência cardíaca, além de obter diminuição das concentrações de glicose, triglicerídeos e ácidos graxos não esterificados (AGNE). Não houve diferença de pressão arterial, insulina em jejum ou concentrações lipídicas entre os dois tratamentos. A liraglutida reduziu as concentrações plasmáticas de glicose, triglicerídeos e AGNE durante a dieta rica em ácidos graxos saturados (SFA). No músculo esquelético, ela aboliu o aumento induzido por SFA na Proteína de interação com tiorredoxina (TxNIP), cujos altos níveis inibem o transporte de glicose estimulado por insulina. Houve, também, aumento da fosforilação da Proteína Quinase Ativada

por Monofosfato de Adenosina (AMPK), que contribui para o aumento da captação de glicose. Após jejum noturno, as concentrações plasmáticas de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) foram semelhantes nos grupos placebo e liraglutida, enquanto as concentrações de triglicerídeos eram mais baixas no tratamento com liraglutida. Essa medicação aumentou os níveis séricos de insulina, além da concentração sérica de peptídeo C. Ademais, a resposta de vasodilatação na dieta SFA após liraglutida foi maior em comparação com placebo. Portanto, a liraglutida apresentou melhora da sensibilidade à insulina corporal e diminuiu a resistência à insulina microvascular induzida pela dieta SFA, além de ter obtido um efeito favorável sobre as vias reguladoras do metabolismo da glicose no músculo esquelético (KOSKA *et al.*, 2018)).

O trabalho de Elkind-Hirsch; Shaler; Harris (2020) comparou se a liraglutida em combinação com a metformina é mais eficaz do que metformina em monoterapia na melhora da ação da insulina e na redução do peso corporal em mulheres com sobrepeso prévio ao diabetes melito gestacional. 153 mulheres foram alocadas randomicamente em dois grupos: metformina mais liraglutida ou metformina mais placebo. No entanto, apenas 72 participantes completaram o estudo. Como resultado, a terapia com liraglutida foi significativamente superior na melhora dos índices de glicose no sangue e sensibilidade à insulina, além de redução do peso corporal e adiposidade central. Diminuiu as taxas de triglicerídeos e triglicerídeos/colesterol de HDL. Participantes em uso de liraglutida apresentaram excursão de glicose significativamente melhorada durante um Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) ao longo do tratamento, o que não foi observado com o placebo. A sensibilidade à insulina em jejum estimulada pela glicose e o índice de sensibilidade à secreção de insulina foram significativamente maiores no grupo de liraglutida em comparação ao placebo. Além disso, houve uma diminuição significativa no peso corporal e índice de massa corpórea (IMC) com a utilização de liraglutida em relação à monoterapia com metformina. A melhora na adiposidade central foi mais acentuada na terapia combinada, onde as medidas de circunferência da cintura e proporção cintura-altura diminuíram mais significativamente ao longo do tratamento em comparação ao outro grupo. As concentrações de colesterol total e LDL foram significativamente diminuídas nos dois grupos. Ademais, o grupo com liraglutida teve redução superior dos níveis de triglicerídeos e da razão triglicerídeos/HDL. Não foram observadas alterações consistentes na pressão arterial sistólica ou diastólica em ambos os grupos. Náusea foi o evento adverso transitório mais comum com 37,2% dos pacientes tratados com a terapia combinada, em comparação com 2,7% no grupo metformina e placebo, no entanto o aumento de dose gradual

ajudou a mitigar este problema. Portanto, a terapia combinada de liraglutida e metformina reduziu consistentemente os níveis de glicose em jejum, melhorou a função das células beta com maior sensibilidade à insulina, diminuiu com maior intensidade o peso corporal e a adiposidade central.

Efeitos da liraglutida isolada ou combinada a outras terapias na síndrome do ovário policístico

Foram encontrados 5 estudos que investigaram os efeitos do uso da liraglutida, isolada ou combinada, no tratamento da SOP.

O ensaio clínico de Frøssing *et al.* (2018) explora os efeitos da liraglutida em mulheres com SOP e com IMC igual ou superior a 25 kg/m^2. 72 mulheres foram randomizadas em dois grupos: 48 mulheres receberam liraglutida (1,8 mg/dia) em monoterapia e 24 receberam o placebo. As mulheres que receberam a liraglutida não tiveram efeitos sobre a resistência insulínica, mas obtiveram melhores parâmetros glicêmicos, redução de massa corporal, bem como de tecido adiposo subcutâneo e visceral, teor de gordura hepática e menor prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica. Em outra publicação relacionada ao mesmo ensaio clínico, foi verificado que as mulheres que receberam liraglutida tiveram redução do volume ovariano, melhora na regularidade menstrual, aumento dos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e diminuição da testosterona livre (NYLANDER *et al*., 2017).

O estudo duplo-cego de Elkind-Hirsch *et al*. (2022) estudou a eficácia e segurança da liraglutida para redução do peso corporal e hiperandrogenismo em mulheres com obesidade e SOP, comparada ao placebo. Para isso foram randomizadas, dentro de 32 semanas, 82 mulheres não diabéticas com índice de massa corporal de pelo menos 30 kg/m2. As participantes foram divididas em 55 para o uso de liraglutida 3 mg e 27 usaram o placebo. Ambos os grupos receberam orientações sobre dieta adequada e prática de exercícios físicos. Como resultado, observou-se maior perda de peso, de massa gorda total e de gordura abdominal no grupo que utilizou a liraglutida, somado a diminuição da circunferência abdominal e do índice cintura-quadril. Houve, também, diminuição do índice de androgênio livre e aumento da frequência de menstruações com melhora da regularidade. Além disso, o tratamento diminuiu a glicemia e aumentou a sensibilidade à insulina. Somado a isso, diminuiu triglicerídeos e a razão

triglicerídeos/HDL. No entanto, não ocorreu mudança nos níveis de colesterol ou na pressão arterial.

Para investigar os efeitos sobre a fertilidade da liraglutida em mulheres com SOP e obesas, Salamun *et al.* (2018) realizaram um estudo em que as participantes foram divididas em dois grupos: um com 14 mulheres que recebeu a metformina e outro com 13 mulheres que recebeu uma combinação de metformina com liraglutida. A redução da resistência insulínica ocorreu de forma significativa no grupo que fez uso de liraglutida. Em ambos os grupos houve perda ponderal, diminuição da circunferência abdominal e aumento dos níveis séricos de SHBG. Quanto à fertilidade, houve maior taxa de gravidez por transferência de embrião no grupo que recebeu a combinação com liraglutida (85,7%, combinação; 28,6% metformina) e maior taxa de gravidez cumulativa, o que inclui as espontâneas e as devido fertilização *in vitro*, em 1 ano (69,2%, combinação; 35,7%, metformina).

No projeto piloto realizado por Jensterle *et al.* (2017) comparou-se o potencial de redução de peso de liraglutida 1,2 mg em combinação com metformina com liraglutida 3 mg em monoterapia em pacientes obesas com SOP. 28 mulheres randomizadas para combinação de metformina e liraglutida (N = 14) ou apenas liraglutida (N = 14) por 12 semanas. Como resultado, ambos os tratamentos levaram a uma perda de peso significativa e diminuição do IMC. No entanto, o grupo que recebeu a maior dose de liraglutida teve resultados melhores. Ademais, no grupo de liraglutida 3 mg também houve diminuição da circunferência abdominal. Foi observado que ambas as intervenções resultaram em uma diminuição significativa dos níveis de glicose. Também notou-se uma diminuição mais acentuada dos hormônios androgênicos no grupo combinado com metformina, o que não ocorreu no outro. Além disso, houve declínio superior de LDL no grupo combinado. Os efeitos colaterais mais comuns com liraglutida isolada foram náusea e diarreia. Apesar de os grupos terem resultados semelhantes quanto ao peso e níveis de glicose, o grupo com metformina melhorou ainda mais o perfil androgênico e foi associado a uma melhor tolerabilidade quanto aos efeitos colaterais.

Um outro estudo randomizado mais recente realizado por Xing *et al.* (2022) também comparou os efeitos da metformina isolada com a metformina associada com liraglutida durante um período de 12 semanas. Participaram 52 mulheres com SOP, com IMC acima de 24 kg/m2 e com idade entre 18 e 40 anos. Ambos os grupos obtiveram melhoras parecidas quanto a perda de peso, redução de circunferência abdominal, regularidade menstrual e perfil metabólico. Também houve melhoras nos dois grupos quanto aos níveis de LH, estradiol, testosterona total,

SHBG e androgênios livres, sendo esses resultados mais efetivos no grupo que fez uso da associação com liraglutida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos da liraglutida sobre a RI ainda não estão bem estabelecidos. A droga parece diminuir a RI em relação ao placebo e ter efeito mais forte quando associada a outras intervenções, como o uso da metformina ou a modificação do estilo de vida. No entanto, um dos estudos não detectou diferença na sensibilidade à insulina entre um grupo em uso da metformina em monoterapia e outro em uso combinado com a liraglutida. Apesar disso, deve-se destacar que a liraglutida isolada ou combinada à metformina esteve associada com perda ponderal, diminuição da circunferência abdominal, aumento de secreção de insulina, melhora do metabolismo lipídico, diminuição de adiposidade central e melhora do metabolismo da glicose no músculo esquelético, além de ter obtido aumento da frequência cardíaca.

No contexto específico da SOP, a liraglutida em monoterapia apresentou resultados divergentes quanto à redução da RI. Contudo, quando associada à metformina, conseguiu acentuar os efeitos dessa droga sensibilizadora da insulina. Mesmo não obtendo resultados consistentes de melhora da sensibilidade à insulina, a liraglutida mostrou bons resultados em outros pontos-chave no quadro clínico da SOP.

As limitações encontradas nos estudos avaliado referem-se ao tamanho pequeno das amostras pesquisadas, estudos realizados com homens e mulheres, a falta de padronização metodológica, curta duração dos tratamentos adotados, alta taxa de perda de participantes e a inclusão de participantes portadores de outras patologias, como diabetes mellitus.

Nesse sentido, sugere-se que futuros estudos abranjam amostras maiores e investiguem (1) o uso da liraglutida em monoterapia e associada a outras drogas com foco no tratamento da SOP, (2) os efeitos da liraglutida sobre a resistência insulínica, (3) o uso da liraglutida na melhora da fertilidade na SOP e (4) o uso da liraglutida na prevenção de eventos cardiovasculares em mulheres com SOP.

REFERÊNCIAS

ANHOLM, C. *et al.* Liraglutide effects on beta-cell, insulin sensitivity and glucose effectiveness in patients with stable coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes. **Diabetes Obes Metab.**, v. 19, n. 6, p. 850-857, 2017.

DRUCKER, D.; HABENER J.; HOLST, J. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. **J Clin Invest**., v. 127, n. 12, p. 4217–4227, 2017.

ELKIND-HIRSCH, K. *et al.* Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. **Fertil Steril**, v. 118, n. 2, p. 371-381, 2022.

ELKIND-HIRSCH, K.; SHALER, D.; HARRIS, R. Postpartum treatment with liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy to improve metabolic status and reduce body weight in overweight/obese women with recent gestational diabetes: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. **J Diabetes Complications**, v. 34, n. 4, p 107548, 2020.

ESCOBAR-MORREALE, H. F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. **Nat Rev Endocrinol.**, v. 14, n. 5, p. 270-284, 2018.

FRØSSING, S. *et al.* Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. **Diabetes Obes Metab.**, v. 20, n. 1, p. 215-218, 2018.

FRUZZETTI, F. *et al.* Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Gynecol Endocrinol.**, v. 33, n. 1, p. 39-42, 2017.

JENSTERLE, M. *et al.* Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. **BMC Endocr Disord**., v. 17, n. 1, p. 5, 2017.

KAMENOV, Z.; GATEVA, A. Inositols in PCOS. **Molecules**, v. 25, n. 23, p. 5566, 2020.

KOSKA, J. *et al.* Effect of liraglutide on dietary lipid-induced insulin resistance in humans. **Diabetes Obes Metab**., v. 20, n. 1, p. 69-76, 2018.

MOGHETTI, P.; TOSI, F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg?. **J Endocrinol Invest.**, v. 44, n. 2, p. 233-244, 2021.

NORDIO, M.; BASCIANI, S.; CAMAJANI, E. The 40: 1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**., v. 23, n. 12, p. 5512-5521, 2019.

NYLANDER, M. *et al.* Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. **Reprod Biomed Online**, v. 35, n. 1, p.121-127, 2017.

O'NEIL, P. *et al.* Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. **Lancet**, v. 392, n. 10148, p. 637-649, 2018.

PAPPOLLA, M. et al. Insulin Resistance is Associated with Central Pain in Patients with Fibromyalgia. **Pain Physician**, v. 24, n. 2, p. 175-184, 2021.

SALAMUN, V. *et al.* Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. **Eur J Endocrinol.**, v. 179, n. 1, p. 1-11, 2018.

SANTILLI, F. *et al.* Effects of Liraglutide on Weight Loss, Fat Distribution, and β-Cell Function in Obese Subjects With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 40, n. 11, p. 1556-1564, 2017.

SMITH, G. *et al.* Influence of adiposity, insulin resistance, and intrahepatic triglyceride content on insulin kinetics. **J Clin Invest**., v. 130, n. 6, p. 3305-3314, 2020.

TAMBORLANE, W. *et al.* Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. **N Engl J Med**., v. 381, n. 7, p. 637-646, 2019.

XING, C. *et al.* Effect of metformin versus metformin plus liraglutide on gonadal and metabolic profiles in overweight patients with polycystic ovary syndrome. **Front Endocrinol** (Lausanne), 202.