

**A INFLUÊNCIA DOS
AGONISTAS DO RECEPTOR
DE GLP-1 SOBRE O
METABOLISMO
ENDÓCRINO E A
REGULAÇÃO DO EIXO
HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-
GONADAL (HHG) EM
MULHERES COM
AMENORRÉIA
HIPOTALÂMICA
FUNCIONAL**

**THE INFLUENCE OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS ON ENDOCRINE
METABOLISM AND REGULATION OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-
GONADAL (HPG) AXIS IN WOMEN WITH FUNCTIONAL HYPOTHALAMIC
AMENORRHEA**

Edson Carlos Zaher Rosa

RESUMO

A amenorreia hipotalâmica funcional constitui uma importante condição neuroendócrina caracterizada pela supressão reversível da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) em decorrência de alterações metabólicas, nutricionais e psicofisiológicas. Tradicionalmente associada ao déficit energético crônico, ao exercício físico excessivo e ao estresse emocional, essa condição resulta na diminuição da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas, ocasionando redução dos níveis circulantes de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e estradiol (E2). Nos últimos anos, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) emergiram como uma das mais relevantes classes farmacológicas no tratamento da obesidade e das doenças metabólicas, demonstrando efeitos que extrapolam o controle glicêmico e a redução ponderal. Evidências recentes sugerem que tais fármacos podem exercer influência sobre circuitos hipotalâmicos relacionados ao controle da fertilidade, da homeostase energética e da função gonadal feminina.

O presente estudo revisa os mecanismos fisiológicos envolvidos na interação entre os agonistas do receptor de GLP-1, o metabolismo endócrino feminino e a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal em mulheres portadoras de amenorreia hipotalâmica funcional.

São discutidos aspectos relacionados à neuroendocrinologia reprodutiva, à sinalização leptínica, aos sistemas kisspeptina-GnRH, às incretinas, às novas terapias metabólicas e às potenciais aplicações dessas moléculas na medicina esportiva e na endocrinologia reprodutiva.

Palavras-chave: GLP-1. Amenorreia hipotalâmica funcional;

Endocrinologia; Neuroendocrinologia; Gonadotrofinas; Fertilidade feminina; Medicina esportiva.

ABSTRACT

Functional hypothalamic amenorrhea is an important neuroendocrine condition characterized by reversible suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis resulting from metabolic, nutritional and psychophysiological disturbances. Traditionally associated with chronic energy deficiency, excessive physical exercise and psychological stress, this disorder leads to reduced pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone, resulting in decreased circulating levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol (E2). In recent years, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1) have emerged as one of the most important pharmacological classes in the treatment of obesity and metabolic diseases, demonstrating effects that extend beyond glycemic control and weight reduction. Emerging evidence suggests that these agents may influence hypothalamic circuits involved in fertility regulation, energy homeostasis and female gonadal function.

This study reviews the physiological mechanisms underlying the interaction between GLP-1 receptor agonists, female endocrine metabolism and regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in women with functional hypothalamic amenorrhea.

Keywords: GLP-1. Functional hypothalamic amenorrhea; Endocrinology; Neuroendocrinology; Female fertility; Endocrine metabolism.

1. INTRODUÇÃO

A reprodução humana representa um dos processos fisiológicos mais complexos do organismo, dependendo da integração harmoniosa entre fatores genéticos, ambientais, metabólicos e neuroendócrinos

Isso ocorre porque o sistema reprodutor feminino encontra-se intimamente conectado aos mecanismos responsáveis pela manutenção da homeostase energética, permitindo que a fertilidade seja ajustada de acordo com a disponibilidade de recursos metabólicos necessários para sustentar uma gestação viável.

Nesse contexto, o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) desempenha papel fundamental na coordenação da função reprodutiva feminina.

A atividade desse sistema depende da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas pelo hipotálamo, que estimula a produção hipofisária de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH). Tais gonadotrofinas regulam o desenvolvimento folicular ovariano, a produção de esteróides sexuais e a ocorrência da ovulação.

A amenorreia hipotalâmica funcional caracteriza-se pela interrupção dos ciclos menstruais decorrente da supressão funcional da atividade hipotalâmica, sendo uma condição freqüentemente observada em mulheres submetidas a situações de déficit energético prolongado, treinamento físico intenso, estresse psicológico crônico ou perda ponderal significativa.

Embora classicamente considerada uma alteração reprodutiva, atualmente reconhece-se que a amenorréia hipotalâmica

representa uma manifestação sistêmica de adaptação metabólica, envolvendo profundas alterações hormonais, imunológicas e neuroendócrinas.

Nas últimas décadas, os avanços na compreensão da fisiologia e mecanismos de ação das incretinas, promoveram uma verdadeira revolução terapêutica no tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2.

Entre essas moléculas destaca-se o peptídeo semelhante ao Glucagon tipo 1, conhecido como GLP-1, um hormônio intestinal capaz de influenciar a secreção de insulina, o esvaziamento gástrico, a saciedade e o metabolismo energético.

O desenvolvimento dos agonistas farmacológicos seletivos do receptor de GLP-1 ampliou substancialmente as possibilidades terapêuticas no manejo das doenças metabólicas. Entretanto, estudos recentes demonstram que seus efeitos não se restringem ao controle glicêmico ou à redução do peso corporal.

Diversas evidências experimentais e clínicas sugerem que esses agentes exercem influência endócrino-metabólica direta sobre estruturas hipotalâmicas responsáveis pela integração entre metabolismo e reprodução, despertando crescente interesse acerca de seu possível papel na modulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG).

Diante desse cenário, torna-se relevante compreender os mecanismos fisiológicos que conectam o sistema incretínico à função reprodutiva feminina, especialmente em mulheres portadoras de amenorréia hipotalâmica funcional, nas quais

alterações do balanço energético e da sinalização neuroendócrina constituem elementos fundamentais da fisiopatologia.

2. FISIOLOGIA ENDÓCRINA DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL (HHG) FEMININO

A função reprodutiva feminina é regulada por uma sofisticada rede neuroendócrina composta pelo hipotálamo, hipófise, ovários e diversos tecidos periféricos capazes de produzir sinais metabólicos e hormonais. Esse sistema, denominado eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG), atua de forma integrada com os mecanismos responsáveis pela manutenção da homeostase energética, permitindo que a reprodução ocorra apenas quando as condições fisiológicas forem compatíveis com o elevado custo metabólico de uma gestação.

O hipotálamo representa o principal centro integrador desse sistema, sendo localizado na base do diencéfalo, recebe continuamente informações provenientes do sistema nervoso central (SNC), do tecido adiposo, do trato gastrointestinal, do fígado, do músculo esquelético e dos órgãos reprodutivos. A partir dessas informações, o hipotálamo regula a secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas, conhecido como GnRH.

Diferentemente de outros hormônios hipotalâmicos, o GnRH não é secretado de maneira contínua, pois sua liberação ocorre em pulsos rítmicos e precisamente coordenados, característica fundamental para a manutenção da função reprodutiva normal.

A frequência e a amplitude desses pulsos constituem um dos principais mecanismos reguladores da atividade hipofisária, sendo que alterações discretas na pulsatilidade do GnRH são capazes de

modificar profundamente a secreção das gonadotrofinas hipofisárias, influenciando diretamente o desenvolvimento folicular, a ovulação e a produção de hormônios esteróides sexuais.

Os neurônios produtores de GnRH distribuem-se predominantemente na região pré-óptica do hipotálamo e mantêm conexões funcionais com diversos outros grupos neuronais envolvidos no controle do metabolismo energético.

Entre esses grupos destacam-se os neurônios produtores de kisspeptina, neurocinina B e dinorfina, freqüentemente denominados neurônios KNDy.

Atualmente, esses neurônios são considerados o principal marcapasso fisiológico responsável pela geração dos pulsos de GnRH.

A Kisspeptina desempenha papel central na reprodução humana, sendo que sua descoberta transformou profundamente a compreensão da Endocrinologia reprodutiva, uma vez que estudos demonstraram que mutações envolvendo seu receptor podem produzir hipogonadismo hipogonadotrófico grave, evidenciando sua importância para a fertilidade.

Os neurônios produtores de Kisspeptina atuam como sensores metabólicos altamente especializados, integrando sinais provenientes da leptina, insulina, hormônios tireoidianos, glicose circulante e diversos mediadores inflamatórios.

Após sua liberação pelo hipotálamo, o GnRH alcança a hipófise anterior através do sistema porta hipotálamo-hipofisário. Nesse local, estimula células gonadotróficas especializadas responsáveis pela

síntese e secreção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH).

O hormônio folículo-estimulante (FSH) atua predominantemente sobre as células da granulosa presentes nos folículos ovarianos, cuja sua principal função consiste em promover o recrutamento, crescimento e maturação folicular. Além disso, o FSH estimula a expressão da enzima aromatase, responsável pela conversão de androgênios em estrógenos dentro do ovário.

O hormônio luteinizante (LH) exerce ação principalmente sobre as células da teca ovariana, sendo que tais células produzem androgênios que posteriormente serão convertidos em estradiol pelas células da granulosa.

Durante a fase folicular inicial, a secreção de LH permanece relativamente estável, porém, à medida que o folículo dominante amadurece e os níveis séricos de estradiol aumentam, progressivamente ocorre uma importante mudança no mecanismo de retroalimentação hormonal.

Em concentrações moderadas, o estradiol (E2) exerce retroalimentação negativa sobre hipotálamo e hipófise, limitando a secreção de gonadotrofinas.

Entretanto, quando atinge concentrações elevadas e sustentadas durante determinado período, o estradiol passa a exercer retroalimentação positiva, desencadeando o pico pré-ovulatório de LH.

Esse fenômeno constitui um dos eventos fisiológicos mais importantes da reprodução feminina, sendo responsável pela

ruptura folicular e liberação do oócito maduro.

Após a ovulação, o folículo rompido transforma-se em corpo lúteo, sendo que essa estrutura passa a secretar grandes quantidades de progesterona e quantidades moderadas de estradiol. A progesterona promove modificações endometriais fundamentais para uma eventual implantação embrionária, além de influenciar diversos sistemas fisiológicos, incluindo temperatura corporal, sistema nervoso central (SNC) e metabolismo energético.

Além dos hormônios esteróides sexuais clássicos, os ovários produzem diversos peptídeos reguladores, entre eles as inibinas e ativinas.

As inibinas exercem retroalimentação negativa seletiva sobre a secreção de FSH, enquanto as ativinas promovem efeito oposto, estimulando sua produção.

Esse refinado mecanismo contribui para o controle preciso do desenvolvimento folicular ao longo do ciclo menstrual.

Embora tradicionalmente descrito como um sistema isolado, atualmente sabe-se que o eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG), encontra-se profundamente conectado aos mecanismos reguladores do balanço energético. Essa integração evolutiva permite que a reprodução seja ajustada às condições nutricionais do organismo.

Entre os principais sinais metabólicos envolvidos nesse processo destaca-se a leptina, que é produzida predominantemente pelos adipócitos.

A leptina atua como um marcador periférico da quantidade de energia armazenada sob a forma de gordura corporal. Quando os estoques energéticos são adequados, níveis apropriados de leptina sinalizam ao hipotálamo que existem condições metabólicas favoráveis para a manutenção da fertilidade.

Por outro lado, reduções significativas da gordura corporal resultam em queda dos níveis circulantes de leptina, sendo que tal alteração é interpretada pelo sistema nervoso central (SNC) como uma situação de potencial escassez energética, desencadeando mecanismos adaptativos destinados à preservação da sobrevivência, como a supressão da função reprodutiva.

Outro hormônio de grande relevância nesse contexto é a insulina, pois além de suas funções clássicas relacionadas ao metabolismo da glicose, a insulina exerce importantes efeitos centrais sobre neurônios hipotalâmicos envolvidos na regulação do comportamento alimentar e da reprodução.

A resistência insulínica crônica pode comprometer a sinalização neuroendócrina normal, influenciando negativamente o funcionamento do eixo gonadal.

A grelina, produzida principalmente pelo estômago, exerce efeito oposto ao da leptina, sendo a mesma conhecida como hormônio da fome, sua concentração aumenta durante períodos de restrição alimentar e déficit energético.

Níveis elevados de grelina associam-se à redução da atividade dos neurônios produtores de GnRH, contribuindo para a supressão reprodutiva observada em situações de desnutrição ou treinamento físico excessivo.

Recentemente, o sistema incretínico passou a integrar esse complexo cenário regulatório sendo que a molécula de GLP-1, que foi inicialmente reconhecida apenas por sua participação no metabolismo glicídico, passou a ser considerado um importante modulador hipotalâmico.

Estudos experimentais demonstraram a presença de receptores de GLP-1 em áreas cerebrais envolvidas tanto na regulação do balanço energético quanto na função reprodutiva.

Essa descoberta abriu novas perspectivas para a compreensão das interações entre metabolismo e fertilidade, sugerindo que os agonistas do receptor de GLP-1 possam exercer efeitos muito além do controle do diabetes e da obesidade.

Dessa forma, o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) deve ser compreendido não apenas como um sistema reprodutivo, mas como parte integrante de uma rede fisiológica mais ampla destinada a coordenar reprodução, metabolismo e sobrevivência.

Alterações em qualquer um desses componentes possuem potencial para repercutir sobre toda a rede neuroendócrina, justificando a elevada sensibilidade da função reprodutiva feminina às modificações do estado metabólico e energético.

3. FISIOPATOLOGIA DA AMENORRÉIA HIPOTALÂMICA FUNCIONAL E SUA INTERFACE COM O METABOLISMO ENERGÉTICO

A amenorreia hipotalâmica funcional representa uma das mais importantes manifestações clínicas da interação entre metabolismo e reprodução humana.

Trata-se de uma condição caracterizada pela ausência de menstruação decorrente da supressão funcional e potencialmente reversível do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG), sem que exista necessariamente uma lesão anatômica identificável no Sistema Nervoso Central (SNC), nos ovários ou na hipófise.

Sua ocorrência demonstra que a reprodução feminina depende não apenas da integridade estrutural dos órgãos reprodutivos, mas também da adequada percepção cerebral da disponibilidade energética do organismo.

Do ponto de vista evolutivo, a amenorreia hipotalâmica funcional pode ser compreendida como um mecanismo adaptativo de sobrevivência, sendo que na ocorrência de situações de escassez alimentar, estresse intenso ou elevado gasto energético, a reprodução deixa de representar uma prioridade biológica imediata. Nessas circunstâncias, o organismo passa a direcionar seus recursos metabólicos para funções consideradas essenciais à manutenção da vida, reduzindo temporariamente investimentos fisiológicos relacionados à fertilidade.

A principal característica neuroendócrina da amenorreia hipotalâmica funcional é a redução da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH).

Como consequência, ocorre diminuição progressiva da estimulação hipofisária, levando à redução dos níveis circulantes de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH).

A queda dessas gonadotrofinas compromete o recrutamento folicular ovariano, reduz a produção de estradiol e culmina com a interrupção dos ciclos ovulatórios.

Durante muitos anos acreditou-se que a perda ponderal isoladamente fosse o principal fator responsável pelo desenvolvimento dessa condição, porém, atualmente é sabido que o conceito de disponibilidade energética possui relevância muito maior.

Podemos dizer que a disponibilidade energética é definida como a quantidade de energia remanescente para sustentar funções fisiológicas após a subtração do gasto energético decorrente do exercício físico.

Assim, uma mulher pode apresentar peso corporal aparentemente normal e ainda assim desenvolver amenorréia hipotalâmica caso sua ingestão energética seja insuficiente para compensar adequadamente o volume de treinamento realizado.

Esse conceito tornou-se particularmente importante na medicina esportiva moderna, uma vez que muitas atletas mantêm índices de massa corporal dentro da faixa de normalidade enquanto apresentam marcantes alterações hormonais decorrentes da baixa disponibilidade energética.

Nos últimos anos, a compreensão desse fenômeno evoluiu para o conceito conhecido como Deficiência Relativa de Energia no Esporte, internacionalmente denominado Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S), sendo inicialmente descrita como Tríade da Mulher Atleta, essa síndrome é composta pela associação entre baixa disponibilidade energética, amenorréia e redução da densidade mineral óssea.

Com o avanço das pesquisas, observou-se que as repercussões clínicas ultrapassavam amplamente o sistema reprodutivo, afetando

também o sistema cardiovascular, imunológico, hematológico, metabólico e psicológico.

Entre atletas de modalidades de resistência, ginastas, bailarinas, corredoras de longa distância e fisiculturistas em preparação competitiva, a prevalência de alterações menstruais pode atingir níveis expressivos.

Em muitas situações, a interrupção da menstruação é erroneamente interpretada como uma adaptação fisiológica normal ao treinamento, quando na realidade representa um importante marcador de disfunção neuroendócrina.

O déficit energético prolongado promove profundas alterações hormonais destinadas à conservação de energia, sendo que uma das primeiras modificações observadas é a redução dos níveis séricos de leptina.

Produzida pelos adipócitos, a Leptina funciona como um sensor periférico das reservas energéticas corporais, sendo que sua redução informa ao hipotálamo que os estoques energéticos encontram-se insuficientes para sustentar adequadamente processos fisiológicos de elevado custo metabólico, como a reprodução.

A diminuição da sinalização leptínica reduz a atividade dos neurônios produtores de kisspeptina localizados no núcleo arqueado do hipotálamo.

Como conseqüência, ocorre menor estimulação dos neurônios secretores de GnRH, comprometendo toda a cascata hormonal subsequente.

Paralelamente, observa-se aumento da secreção de grelina que é um hormônio, produzido predominantemente pelo estômago, encontrando-se fisiologicamente relacionado ao aumento do apetite e à busca por alimentos.

Em estados de déficit energético, suas concentrações elevam-se significativamente, exercendo efeitos inibitórios sobre a atividade reprodutiva.

Outro componente fundamental da fisiopatologia da amenorréia hipotalâmica funcional é a ativação crônica do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA).

Mulheres submetidas a estresse psicológico intenso ou treinamento físico excessivo freqüentemente apresentam aumento sustentado da secreção de cortisol.

O cortisol exerce múltiplos efeitos sobre o sistema reprodutivo, pois além de interferir diretamente na secreção de GnRH, promove alterações nos sistemas de neurotransmissores centrais envolvidos na regulação da fertilidade.

O excesso crônico de cortisol também contribui para perda de massa óssea, redução da síntese protéica e alterações imunológicas freqüentemente observadas nessas pacientes.

A adaptação metabólica ao déficit energético envolve ainda modificações na função tireoidiana. Embora os níveis de TSH freqüentemente permaneçam dentro da faixa de referência, observa-se redução da conversão periférica de Tiroxina (T4) em triiodotironina (T3).

Como resultado, ocorre diminuição dos níveis séricos de T3, representando um mecanismo fisiológico destinado à economia energética.

Essa redução de Triiodotironina (T3) não deve ser interpretada como hipotireoidismo primário, mas sim como uma adaptação neuroendócrina destinada à preservação energética. Entretanto, sua presença contribui para sintomas como fadiga, redução do desempenho físico, intolerância ao frio e diminuição da taxa metabólica basal.

As alterações da secreção de insulina também participam desse processo, pois durante estados de restrição energética prolongada ocorre redução dos níveis basais de insulina circulante.

Embora essa adaptação favoreça a mobilização de substratos energéticos, ela também influencia circuitos hipotalâmicos relacionados à reprodução.

Além dos hormônios clássicos, diversos mediadores neuroquímicos participam da fisiopatologia da amenorréia hipotalâmica funcional.

Entre eles destacam-se o Neuropeptídeo Y, os peptídeos relacionados à Agouti, a Neurocinina B e a Dinorfina. Essas substâncias atuam de forma integrada para modular a atividade dos neurônios produtores de GnRH de acordo com o estado metabólico do organismo.

A consequência final dessas adaptações é a instalação de um quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico funcional, onde os níveis de LH tornam-se reduzidos ou inadequadamente normais, os

níveis de FSH diminuem e a produção ovariana de estradiol sofre queda significativa.

A deficiência estrogênica resultante possui repercussões que vão muito além da interrupção menstrual, pois o estradiol desempenha funções fundamentais na manutenção da densidade mineral óssea, da saúde cardiovascular, da função cognitiva e da integridade endotelial. Dessa forma, a amenorréia hipotalâmica funcional não deve ser encarada apenas como uma alteração reprodutiva, mas como uma condição sistêmica potencialmente associada a importantes conseqüências clínicas de longo prazo.

Nesse contexto, o interesse científico pelos agonistas do receptor de GLP-1 pode ser uma alternativa promissora, pois inicialmente os mesmos foram desenvolvidos para tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, porém estudos recentes sugerem que essas moléculas podem influenciar diretamente os centros hipotalâmicos responsáveis pela integração entre metabolismo e reprodução.

Sua capacidade de modular a sinalização energética, reduzir processos inflamatórios centrais, melhorar a sensibilidade à insulina e interagir com circuitos neuronais relacionados à leptina e à kisspeptina levanta a hipótese de que possam exercer papel relevante na regulação da função reprodutiva feminina.

A observação clínica de mulheres que recuperam a função menstrual durante o tratamento com agonistas do receptor de GLP-1 tem despertado crescente interesse da comunidade científica.

Embora os mecanismos envolvidos ainda não estejam completamente esclarecidos, evidências experimentais sugerem que tais efeitos podem resultar da complexa interação entre

melhora metabólica sistêmica, modulação neuroendócrina central e restauração progressiva dos mecanismos fisiológicos responsáveis pela secreção pulsátil de GnRH.

A compreensão dessas interações constitui atualmente uma das áreas mais promissoras da Endocrinologia e Ginecologia Endócrina, abrindo perspectivas para novas abordagens terapêuticas destinadas ao manejo da amenorréia hipotalâmica funcional em diferentes populações femininas, incluindo atletas de alto rendimento, praticantes de exercícios físicos intensos e mulheres submetidas a distúrbios metabólicos complexos.

4. ANÁLOGOS DE GLP-1, RECEPTORES INCRETÍNICOS E MECANISMOS NEUROENDÓCRINOS DE INTERAÇÃO COM O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL (HHG).

A compreensão contemporânea da Fisiologia Endócrina ultrapassa a visão clássica segundo a qual os hormônios intestinais atuariam exclusivamente sobre o trato gastrointestinal ou sobre o metabolismo glicídico.

Atualmente reconhece-se que o sistema incretínico participa de uma complexa rede de comunicação entre intestino, sistema nervoso central (SNC), tecido adiposo, fígado, músculo esquelético e órgãos reprodutivos, estabelecendo uma verdadeira integração neuroendócrina entre metabolismo energético e fertilidade.

Nesse contexto, o peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1, conhecido internacionalmente como glucagon-like peptide-1 ou GLP-1, destaca-se como uma das moléculas mais relevantes da fisiologia humana moderna.

O GLP-1 é sintetizado a partir do processamento do pró-glucagon pelas células enteroendócrinas L localizadas predominantemente no íleo distal e no cólon.

Sua secreção ocorre principalmente após a ingestão alimentar, especialmente em resposta à presença de carboidratos, proteínas e lipídios no lúmen intestinal.

Após sua liberação, o GLP-1 alcança a circulação sistêmica e exerce seus efeitos através da ativação do receptor GLP-1R, pertencente à família dos receptores acoplados à proteína G.

A ativação desse receptor desencadeia múltiplas vias intracelulares envolvendo adenilato ciclase, AMP cíclico, proteína quinase A e diversas cascatas relacionadas à sobrevivência celular, síntese protéica e regulação metabólica.

Inicialmente acreditava-se que os efeitos fisiológicos do GLP-1 restringiam-se ao aumento da secreção de insulina dependente da glicose, à redução da secreção de glucagon e ao retardo do esvaziamento gástrico.

Entretanto, avanços obtidos através de técnicas modernas de neuroimagem, imunohistoquímica e biologia molecular demonstraram ampla distribuição dos receptores de GLP-1 em diversas regiões cerebrais envolvidas no controle da homeostase energética e da reprodução.

Entre essas regiões destacam-se o núcleo arqueado, o núcleo paraventricular, o hipotálamo ventromedial, a área pré-óptica medial e o núcleo do trato solitário.

Essas estruturas participam diretamente da integração entre disponibilidade energética, comportamento alimentar, gasto energético e função reprodutiva.

O núcleo arqueado do hipotálamo possui especial relevância nesse processo, pois trata-se de uma região altamente sensível às alterações metabólicas periféricas devido à sua proximidade com áreas de permeabilidade vascular aumentada.

Nesse local encontram-se populações neuronais responsáveis pela interpretação dos sinais hormonais provenientes do tecido adiposo, do trato gastrointestinal e do pâncreas.

Entre essas populações neuronais destacam-se os neurônios produtores de pró-opiomelanocortina e transcrito regulado por cocaína e anfetamina, conhecidos como neurônios POMC/CART.

Esses neurônios exercem ação anorexigênica, promovendo redução da ingestão alimentar e aumento do gasto energético, sendo que alguns estudos experimentais demonstraram que o GLP-1 estimula diretamente a atividade dessas células, favorecendo um ambiente metabólico associado à saciedade e à utilização eficiente dos substratos energéticos.

Em oposição aos neurônios POMC/CART encontram-se os neurônios produtores de neuropeptídeo Y e proteína relacionada ao Agouti, conhecidos como neurônios NPY/AgRP. Essas células possuem ação orexigênica, aumentando a fome e promovendo mecanismos de conservação energética.

A ativação dos receptores de GLP-1 tende a reduzir a atividade desses neurônios, contribuindo para a diminuição da ingestão

alimentar observada durante o tratamento com agonistas do receptor de GLP-1.

A relevância dessas interações para a função reprodutiva torna-se evidente quando se considera que os mesmos circuitos neuronais envolvidos no controle da fome e da saciedade mantêm conexões anatômicas e funcionais com os neurônios produtores de kisspeptina e GnRH.

A Kisspeptina ocupa posição central nessa interface entre metabolismo e reprodução, sendo produzida principalmente pelos neurônios localizados no núcleo arqueado e na região anteroventral periventricular, a Kisspeptina constitui atualmente o mais importante regulador fisiológico da secreção pulsátil de GnRH.

Diversos estudos demonstraram que sua atividade é altamente dependente do estado metabólico do organismo.

Quando a disponibilidade energética é adequada, os neurônios kisspeptinérgicos permanecem ativos, estimulando a secreção regular de GnRH.

Conseqüentemente, ocorre manutenção da secreção de LH e FSH, preservando-se a função ovariana e a fertilidade.

Por outro lado, durante situações de déficit energético, redução dos estoques adiposos ou estresse metabólico intenso, ocorre diminuição da atividade dos neurônios produtores de kisspeptina. Como resultado, a secreção pulsátil de GnRH torna-se reduzida, culminando na instalação do quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico característico da amenorréia hipotalâmica funcional.

Uma das hipóteses mais promissoras atualmente investigadas sugere que os agonistas do receptor de GLP-1 possam exercer influência indireta sobre os neurônios kisspeptinérgicos através da modulação de múltiplos sinais metabólicos centrais.

Entre esses sinais destaca-se a leptina, uma substância produzida pelos adipócitos, que representa um dos principais indicadores periféricos das reservas energéticas corporais. Sua ação sobre o hipotálamo permite que o Sistema Nervoso Central (SNC) avalie continuamente a disponibilidade energética necessária para sustentar funções reprodutivas adequadas.

Embora os neurônios produtores de GnRH não apresentem expressão significativa de receptores para leptina, os neurônios produtores de kisspeptina são altamente sensíveis a esse hormônio. Dessa forma, a leptina exerce seus efeitos reprodutivos predominantemente por intermédio da kisspeptina.

Diversas investigações experimentais sugerem que os agonistas do receptor de GLP-1 podem melhorar a sinalização leptínica central através da redução da inflamação hipotalâmica e da melhora da sensibilidade neuronal à leptina.

Esse mecanismo poderia contribuir para a restauração parcial da atividade do eixo reprodutivo em determinadas pacientes.

Outro aspecto relevante envolve a insulina, que além de sua função clássica no metabolismo glicídico, atua como importante modulador neuroendócrino, sendo que receptores de insulina encontram-se amplamente distribuídos em regiões hipotalâmicas envolvidas na reprodução.

Dessa forma, a resistência insulínica crônica pode comprometer a comunicação entre metabolismo e fertilidade.

Nesse cenário, a melhora da sensibilidade insulínica promovida pelos agonistas do receptor de GLP-1 pode favorecer a normalização de múltiplos circuitos neuroendócrinos relacionados à função gonadal.

Paralelamente, evidências recentes demonstram que o GLP-1 exerce efeitos anti-inflamatórios centrais significativos, sendo que quadros como obesidade, a resistência insulínica e diversos estados metabólicos disfuncionais encontram-se associados à inflamação hipotalâmica de baixo grau. Esse processo pode interferir negativamente na sinalização hormonal responsável pela regulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG).

A ativação dos receptores de GLP-1 promove redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral alfa (TNFAlfa), interleucina-1 beta e interleucina-6.

Simultaneamente ocorre melhora da função mitocondrial neuronal e redução do estresse oxidativo, criando condições mais favoráveis para a comunicação neuroendócrina normal.

Outro mecanismo potencialmente relevante envolve a modulação do Sistema Dopaminérgico Mesolímbico Central, pois estudos experimentais sugerem que os agonistas do receptor de GLP-1 influenciam circuitos cerebrais relacionados à motivação, recompensa e comportamento alimentar.

Como esses sistemas apresentam conexões funcionais com áreas envolvidas na reprodução, sua modulação pode contribuir

indiretamente para alterações da função gonadal.

Nos últimos anos, observações clínicas têm demonstrado que algumas mulheres submetidas ao tratamento com agonistas do receptor de GLP-1 apresentam recuperação espontânea da função menstrual, aumento das taxas de ovulação e melhora de parâmetros reprodutivos previamente comprometidos.

Embora parte desses efeitos possa ser atribuída à melhora global do estado metabólico, evidências crescentes sugerem que mecanismos neuroendócrinos diretos também participem desse processo.

A interação entre GLP-1, Leptina, Insulina, Kisspeptina e GnRH representa atualmente uma das áreas mais promissoras da Endocrinologia translacional, pois a compreensão desses mecanismos poderá fornecer bases para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras destinadas ao tratamento de distúrbios reprodutivos associados a alterações metabólicas, incluindo a amenorréia hipotalâmica funcional.

Nesse contexto, torna-se fundamental analisar as características farmacológicas dos agonistas do receptor de GLP-1 atualmente disponíveis e das novas moléculas em desenvolvimento, tema que será abordado na próxima seção deste artigo.

5. AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 APROVADOS E NOVAS MOLÉCULAS INCRETÍNICAS: MECANISMOS DE AÇÃO, EFEITOS METABÓLICOS E POTENCIAL INTERAÇÃO COM O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL (HHG).

O desenvolvimento dos agonistas do receptor de GLP-1 representa uma das mais profundas transformações da farmacologia desde a

introdução da insulina na prática clínica. Embora inicialmente concebidas para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, essas moléculas demonstraram capacidade de influenciar simultaneamente diversos sistemas fisiológicos, incluindo metabolismo energético, inflamação sistêmica, função cardiovascular, composição corporal, neuroplasticidade hipotalâmica e, potencialmente, a regulação neuroendócrina da reprodução humana.

O racional biológico que fundamenta o desenvolvimento desses fármacos decorre da própria fisiologia do GLP-1 endógeno, que é produzido pelas células L intestinais após a ingestão alimentar, sendo que o mesmo participa da chamada resposta incretínica, fenômeno responsável por amplificar a secreção de insulina após refeições. Entretanto, sua meia-vida fisiológica é extremamente curta, geralmente inferior a dois minutos, devido à rápida degradação pela enzima dipeptidil peptidase-4.

Dessa forma, tornou-se necessário desenvolver moléculas estruturalmente modificadas capazes de resistir à degradação enzimática e produzir ativação prolongada dos receptores de GLP-1.

Além dos efeitos pancreáticos clássicos, atualmente reconhece-se que os receptores GLP-1 encontram-se amplamente distribuídos no Sistema Nervoso Central (SNC), particularmente em regiões envolvidas na integração entre metabolismo e reprodução, incluindo núcleo arqueado, núcleo paraventricular, hipotálamo ventromedial, área pré-óptica medial e núcleo do trato solitário.

Essa distribuição anatômica constitui a base fisiológica para a hipótese de que os agonistas de GLP-1 possam influenciar a

atividade do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

5.1. Exenatida

A Exenatida foi o primeiro agonista do receptor de GLP-1 aprovado para uso clínico, sendo que sua estrutura molecular deriva da Exendina-4, um peptídeo originalmente identificado na saliva do réptil *Heloderma suspectum*.

Apesar de apresentar apenas cerca de 53% de homologia estrutural com o GLP-1 humano, sua afinidade pelo receptor GLP-1R mostrou-se suficientemente elevada para produzir efeitos metabólicos significativos.

Após a ligação ao receptor, a exenatida promove ativação da adenilato ciclase, aumento intracelular de AMP cíclico e ativação subsequente de proteínas quinases responsáveis pela exocitose de insulina.

Simultaneamente ocorre supressão da secreção de glucagon, redução da produção hepática de glicose e desaceleração do esvaziamento gástrico.

No sistema nervoso central (SNC), a exenatida demonstrou capacidade de reduzir a atividade de neurônios orexigênicos NPY/AgRP e estimular neurônios anorexigênicos POMC/CART, promovendo aumento da saciedade e redução da ingestão energética.

Embora os estudos envolvendo reprodução feminina sejam escassos, a melhora da homeostase glicêmica e da sensibilidade insulínica observada durante o tratamento pode contribuir

indiretamente para a normalização dos sinais metabólicos responsáveis pela regulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG).

5.2. Liraglutida

A Liraglutida constitui um análogo de GLP-1 com aproximadamente 97% de homologia estrutural em relação ao hormônio humano. Sua modificação molecular mais relevante consiste na adição de uma cadeia de ácido graxo que favorece ligação reversível à albumina plasmática, prolongando significativamente sua meia-vida biológica.

Essa característica permite exposição sustentada dos tecidos-alvo ao estímulo incretínico, promovendo efeitos metabólicos mais estáveis ao longo do dia.

Além do aumento da secreção de insulina dependente da glicose e da supressão do glucagon, a liraglutida produz importantes efeitos centrais.

Estudos utilizando ressonância magnética funcional demonstraram redução da atividade de regiões cerebrais associadas à recompensa alimentar, incluindo córtex orbitofrontal, amígdala e sistema mesolímbico dopaminérgico central.

Essas alterações resultam não apenas em menor ingestão alimentar, mas também em redução do comportamento hedônico relacionado à alimentação.

Na esfera reprodutiva, diversos estudos envolvendo mulheres com obesidade e síndrome dos ovários policísticos (SOP), conhecida atualmente como síndrome ovariana metabólica poliendocrina

(SOMP), demonstraram melhora da sensibilidade insulínica, redução dos níveis de androgênios circulantes e aumento da frequência ovulatória.

Embora a amenorréia hipotalâmica funcional apresente fisiopatologia distinta da síndrome dos ovários policísticos, tais achados demonstram que a modulação farmacológica do sistema incretínico possui potencial para influenciar diretamente mecanismos relacionados à fertilidade feminina.

5.3. Dulaglutida

A Dulaglutida foi desenvolvida com o objetivo de prolongar ainda mais a duração da ativação dos receptores de GLP-1, pois sua estrutura consiste em duas moléculas análogas ao GLP-1 ligadas a um fragmento de imunoglobulina humana, estratégia que reduz sua depuração renal e aumenta significativamente sua meia-vida plasmática.

Essa característica permite administração semanal, proporcionando estimulação contínua dos receptores incretínicos.

Estudos experimentais demonstram que a Dulaglutida reduz marcadores inflamatórios sistêmicos, melhora a função endotelial e promove alterações favoráveis na composição corporal.

Considerando que a inflamação de baixo grau pode interferir na sinalização hipotalâmica relacionada à reprodução, tais efeitos podem representar mecanismos adicionais através dos quais os agonistas de GLP-1 influenciam o eixo gonadal.

5.4. Semaglutida

A Semaglutida representa um dos mais importantes avanços da farmacologia metabólica contemporânea.

Sua estrutura apresenta aproximadamente 94% de homologia com o GLP-1 humano, associada a modificações que aumentam substancialmente sua resistência à degradação enzimática e sua ligação à albumina plasmática.

Essas características conferem meia-vida aproximada de sete dias, permitindo administração semanal.

Após ativação dos receptores GLP-1R, a Semaglutida desencadeia intensa modulação dos circuitos hipotalâmicos responsáveis pelo controle da saciedade.

Estudos de neuroimagem demonstraram redução significativa da atividade neuronal em áreas associadas à motivação alimentar, recompensa hedônica e comportamento compulsivo relacionado ao consumo de alimentos.

Paralelamente ocorre ativação dos neurônios POMC/CART e supressão dos neurônios NPY/AgRP, resultando em profunda redução da ingestão energética.

A Semaglutida promove ainda melhora da resistência insulínica, redução da lipotoxicidade, diminuição da inflamação sistêmica e melhora da função mitocondrial.

Sob a perspectiva neuroendócrina, esses efeitos possuem potencial relevância para a fisiologia reprodutiva, pois a melhora da sinalização leptínica, associada à redução da inflamação hipotalâmica, pode favorecer a atividade dos neurônios produtores de kisspeptina,

considerados atualmente os principais reguladores da secreção pulsátil de GnRH.

Observações clínicas recentes relatam recuperação da função menstrual em algumas mulheres previamente portadoras de amenorréia ou irregularidade menstrual após tratamento com Semaglutida.

Embora tais achados ainda careçam de confirmação por estudos prospectivos específicos, representam importante área de investigação científica.

5.5. Tirzepatida

A Tirzepatida introduziu um novo paradigma terapêutico ao combinar agonismo simultâneo dos receptores de GLP-1 e do peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP).

O GIP constitui uma incretina produzida pelas células K intestinais e participa da regulação da secreção de insulina, do metabolismo lipídico e da comunicação entre tecido adiposo e Sistema Nervoso Central (SNC).

A ativação combinada dos receptores GIP e GLP-1 produz efeitos sinérgicos sobre homeostase glicêmica, composição corporal e metabolismo energético.

Os estudos SURMOUNT demonstraram perdas ponderais superiores a 20% do peso corporal inicial em parte dos pacientes tratados, magnitude anteriormente observada principalmente após cirurgia bariátrica.

Além da redução da adiposidade, a Tirzepatida promove melhora significativa da sensibilidade insulínica, redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e melhora global da saúde metabólica.

Esses efeitos possuem potencial importância para a endocrinologia e fisiologia reprodutiva, uma vez que a adequada comunicação entre metabolismo e reprodução depende da integridade de múltiplos sinais hormonais periféricos.

A normalização da resistência insulínica, da leptina e da inflamação sistêmica pode favorecer a recuperação da atividade dos neurônios kisspeptinérgicos e, conseqüentemente, da secreção pulsátil de GnRH.

5.6. Retatrutida

A Retatrutida representa atualmente uma das moléculas mais avançadas da nova geração incretínica, sendo que o seu diferencial consiste no agonismo simultâneo dos receptores de GLP-1, GIP e Glucagon.

Enquanto a ativação dos receptores de GLP-1 reduz o apetite e melhora o controle glicêmico, a ativação do receptor de glucagon promove aumento do gasto energético e intensificação da oxidação de substratos energéticos.

Essa combinação produz um ambiente metabólico singular, caracterizado por redução da ingestão alimentar associada ao aumento do consumo energético.

Os resultados preliminares dos estudos clínicos sugerem perdas ponderais superiores às observadas com qualquer agonista

incretínico previamente desenvolvido.

Caso sua eficácia e segurança sejam confirmadas em estudos de longo prazo, a Retatrutida poderá modificar substancialmente a abordagem terapêutica da obesidade e das doenças metabólicas.

Do ponto de vista da fisiologia reprodutiva, sua capacidade de promover profunda remodelação metabólica poderá oferecer informações valiosas sobre a interação entre disponibilidade energética, composição corporal e função gonadal.

5.7. Survodutida

A Survodutida integra uma nova geração de terapias metabólicas desenvolvidas com o objetivo de expandir os benefícios observados com os agonistas clássicos de GLP-1. Sua estrutura farmacológica combina agonismo dos receptores de GLP-1 e Glucagon, permitindo atuação simultânea sobre mecanismos responsáveis pela regulação da ingestão alimentar e do gasto energético.

Tradicionalmente, o hormônio Glucagon foi reconhecido principalmente por sua capacidade de elevar a glicemia através da estimulação da glicogenólise e da gliconeogênese hepática. Entretanto, investigações mais recentes demonstraram que a ativação controlada de seus receptores também exerce importantes efeitos sobre o metabolismo energético global, promovendo aumento da termogênese, estimulação da oxidação de ácidos graxos e elevação do gasto energético basal.

A associação desses efeitos aos mecanismos anorexigênicos mediados pelo receptor de GLP-1 cria uma estratégia terapêutica

particularmente atrativa para o tratamento da obesidade e das doenças metabólicas associadas.

Além dos benefícios sobre o peso corporal, estudos clínicos preliminares demonstraram importante redução da gordura hepática intra-hepática, melhora dos marcadores bioquímicos de esteato-hepatite associada à disfunção metabólica e redução de parâmetros inflamatórios sistêmicos.

Sob a perspectiva da endocrinologia e fisiologia, esses efeitos podem adquirir relevância significativa, pois a redução da inflamação sistêmica, da resistência insulínica e da lipotoxicidade tecidual pode favorecer a normalização dos mecanismos neuroendócrinos envolvidos na regulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG).

Embora ainda não existam estudos especificamente direcionados à amenorréia hipotalâmica funcional, a melhora global da comunicação metabólica observada com a Survodutida sugere potencial influência sobre a função reprodutiva feminina.

5.8. Mazdutida

A Mazdutida representa outra importante molécula pertencente à nova geração dos agonistas multimodais, pois seu mecanismo de ação envolve agonismo simultâneo dos receptores de GLP-1 e Glucagon, buscando combinar redução da ingestão alimentar com aumento do gasto energético.

Os estudos clínicos realizados até o momento demonstram reduções expressivas do peso corporal, acompanhadas por melhora

da composição corporal, redução da gordura visceral e otimização de múltiplos parâmetros cardiometabólicos.

Do ponto de vista fisiológico, a gordura visceral possui papel particularmente relevante na Endocrinologia, pois trata-se de um tecido metabolicamente ativo capaz de produzir citocinas inflamatórias, adipocinas disfuncionais e diversos mediadores que influenciam a comunicação entre metabolismo e reprodução.

A redução seletiva da adiposidade visceral promovida pela Mazdutida pode contribuir para a restauração de um ambiente endócrino mais favorável à função gonadal.

Outro aspecto importante refere-se ao impacto dessas terapias sobre a sinalização central da leptina.

A obesidade freqüentemente encontra-se associada à resistência leptínica, condição na qual níveis elevados de leptina deixam de produzir respostas adequadas no Sistema Nervoso Central (SNC). A melhora da composição corporal e da inflamação hipotalâmica pode restaurar parcialmente essa sinalização, favorecendo a atividade dos circuitos neuroendócrinos responsáveis pela fertilidade.

5.9. Orforglipron

O Orforglipron representa uma das mais relevantes inovações farmacológicas atualmente em desenvolvimento na indústria farmacêutica.

Diferentemente dos agonistas clássicos de GLP-1, que apresentam estrutura peptídica, o Orforglipron consiste em uma pequena molécula não peptídica administrada por via oral.

Essa característica possui grande importância estratégica, pois enquanto os agonistas peptídicos dependem de tecnologias complexas para evitar degradação gastrointestinal, as moléculas não peptídicas apresentam potencial para produção mais simples, menor custo e maior acessibilidade global.

Farmacologicamente, o Orforglipron promove ativação do receptor GLP-1 através de mecanismo distinto dos agonistas peptídicos tradicionais, porém resultando em efeitos fisiológicos semelhantes.

Os estudos clínicos iniciais demonstraram significativa redução do peso corporal, melhora do controle glicêmico e perfil de segurança favorável.

Sob a perspectiva neuroendócrina, espera-se que os efeitos centrais do Orforglipron sejam comparáveis aos observados com outros agonistas de GLP-1, incluindo modulação dos neurônios POMC/CART, redução da atividade dos neurônios NPY/AgRP e possível influência indireta sobre os sistemas kisspeptina-GnRH.

Caso os resultados observados até o momento sejam confirmados em estudos de longo prazo, o Orforglipron poderá representar uma importante alternativa terapêutica para pacientes que preferem evitar medicações injetáveis.

5.10. Cagrisema

Entre as estratégias terapêuticas mais promissoras atualmente em desenvolvimento destaca-se a combinação entre Semaglutida e Cagrilintida, denominada CagriSema.

A Semaglutida atua predominantemente através da ativação dos receptores de GLP-1, enquanto a Cagrilintida consiste em um análogo de longa duração da Amilina.

A amilina é um hormônio produzido fisiologicamente pelas células beta pancreáticas e liberado simultaneamente à insulina. Seus efeitos incluem redução do esvaziamento gástrico, aumento da saciedade e modulação dos centros hipotalâmicos relacionados ao comportamento alimentar.

A associação entre os sistemas incretínico e amilinérgico produz efeitos potencialmente complementares sobre a regulação energética.

Estudos preliminares sugerem que essa combinação pode alcançar reduções ponderais superiores às observadas com a Semaglutida isoladamente.

Além disso, a atuação simultânea sobre diferentes circuitos neuroendócrinos pode ampliar os efeitos sobre composição corporal, sensibilidade insulínica e comunicação metabólica central.

Sob o ponto de vista da fisiologia reprodutiva, tais alterações podem exercer impacto indireto sobre os mecanismos responsáveis pela manutenção da função gonadal feminina.

6. GLP-1, FERTILIDADE FEMININA E RECUPERAÇÃO DA FUNÇÃO MENSTRUAL NA AMENORRÉIA HIPOTALÂMICA FUNCIONAL

A relação entre metabolismo energético e reprodução humana representa uma das mais sofisticadas interações fisiológicas do organismo.

A fertilidade feminina depende da adequada integração entre múltiplos sistemas hormonais responsáveis por informar continuamente ao Sistema Nervoso Central (SNC) se existem condições metabólicas compatíveis com a manutenção de uma gestação.

Nesse contexto, a amenorréia hipotalâmica funcional pode ser compreendida como uma manifestação clínica da ruptura dessa integração fisiológica.

Tradicionalmente, a amenorréia hipotalâmica funcional tem sido interpretada como consequência direta da redução da disponibilidade energética associada ao exercício físico excessivo, à restrição alimentar ou ao estresse crônico.

Entretanto, avanços recentes na neuroendocrinologia demonstram que o fenômeno é substancialmente mais complexo, envolvendo alterações coordenadas em sistemas regulatórios responsáveis pela comunicação entre tecido adiposo, trato gastrointestinal, sistema nervoso central e órgãos reprodutivos.

A identificação de receptores de GLP-1 em áreas hipotalâmicas relacionadas ao controle da reprodução despertou crescente interesse acerca do papel dessas moléculas na fisiologia reprodutiva feminina.

Embora originalmente desenvolvidos para tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2, os agonistas do receptor de GLP-1 passaram a ser investigados sob uma perspectiva mais ampla, envolvendo sua potencial influência sobre a fertilidade e a função gonadal.

A base fisiológica dessa hipótese encontra-se na íntima relação existente entre os neurônios reguladores do balanço energético e os neurônios responsáveis pela secreção pulsátil de GnRH. Durante décadas acreditou-se que a reprodução fosse regulada predominantemente pelos ovários e pela hipófise.

Atualmente, entretanto, sabe-se que a atividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG) depende fundamentalmente da interpretação central dos sinais metabólicos periféricos.

Os neurônios produtores de GnRH não atuam de forma isolada, pois sua atividade é modulada por uma extensa rede neuronal composta por neurônios produtores de Kisspeptina, Neurocinina B, Dinorfina, Pró-opiomelanocortina (POMC), Neuropeptídeo Y e proteína relacionada ao Agouti.

Essas estruturas funcionam como verdadeiros sensores metabólicos capazes de ajustar a reprodução de acordo com o estado energético do organismo.

A Kisspeptina ocupa posição central nesse sistema, sendo considerada atualmente o principal regulador da secreção pulsátil de GnRH, atuando como elo fisiológico entre metabolismo e fertilidade. Diversos estudos demonstraram que alterações da atividade kisspeptinérgica produzem profundas repercussões sobre a função reprodutiva feminina.

Em situações de adequada disponibilidade energética, os neurônios produtores de kisspeptina permanecem metabolicamente ativos, estimulando a secreção fisiológica de GnRH. Conseqüentemente ocorre manutenção da produção de LH e FSH, desenvolvimento folicular normal, ovulação e ciclos menstruais regulares.

Por outro lado, durante estados de déficit energético prolongado, ocorre redução da atividade desses neurônios. Como consequência, a secreção pulsátil de GnRH torna-se irregular ou insuficiente, produzindo redução progressiva da atividade gonadal.

A leptina representa um dos principais mediadores dessa comunicação, sendo produzida pelos adipócitos, sua concentração circulante reflete a quantidade de energia armazenada sob a forma de gordura corporal.

Quando os estoques energéticos diminuem significativamente, os níveis séricos de leptina caem, sinalizando ao hipotálamo a existência de uma condição potencialmente desfavorável para a reprodução.

A redução da sinalização leptínica promove diminuição da atividade dos neurônios produtores de kisspeptina e, conseqüentemente, supressão do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG).

Nesse cenário, surge uma questão fundamental: de que forma os agonistas do receptor de GLP-1 poderiam influenciar esse sistema?

A resposta parece envolver múltiplos mecanismos fisiológicos simultâneos, sendo que o primeiro deles relaciona-se à melhora da homeostase metabólica global.

A resistência insulínica, freqüentemente presente em diferentes graus mesmo em mulheres não obesas, pode comprometer a comunicação entre metabolismo e reprodução. Os agonistas de GLP-1 promovem melhora significativa da sensibilidade insulínica, reduzindo hiperinsulinemia compensatória, lipotoxicidade e inflamação sistêmica.

A melhora da sensibilidade insulínica repercute diretamente sobre a função hipotalâmica, pois receptores de insulina encontram-se amplamente distribuídos em regiões cerebrais envolvidas na regulação da fertilidade, incluindo os neurônios produtores de kisspeptina. Dessa forma, a restauração da sinalização insulínica pode favorecer a recuperação da atividade reprodutiva normal.

Outro mecanismo potencialmente relevante envolve a inflamação hipotalâmica de baixo grau, isso se explica porque nas últimas décadas tornou-se evidente que diversos estados metabólicos encontram-se associados a processos inflamatórios crônicos capazes de interferir na função neuronal. Citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1 beta e interleucina-6 podem comprometer a comunicação entre os sistemas reguladores do metabolismo e da reprodução.

Os agonistas do receptor de GLP-1 demonstram importante capacidade de reduzir esses mediadores inflamatórios, promovendo melhora do ambiente neuroendócrino central.

A modulação dos neurônios POMC/CART e NPY/AgRP constitui outro mecanismo potencialmente relevante.

Os neurônios POMC/CART exercem ação predominantemente anorexigênica e encontram-se associados a estados de adequada disponibilidade energética.

Por outro lado, os neurônios NPY/AgRP são ativados durante períodos de escassez energética e possuem importante capacidade de inibir a função reprodutiva.

A ativação dos receptores de GLP-1 promove aumento da atividade dos neurônios POMC/CART e supressão dos neurônios NPY/AgRP, favorecendo um ambiente neuroendócrino potencialmente mais compatível com a manutenção da fertilidade.

Além disso, estudos experimentais sugerem que o GLP-1 pode exercer influência indireta sobre a própria atividade dos neurônios kisspeptinérgicos.

Embora os mecanismos exatos permaneçam em investigação, acredita-se que a integração entre sinais incretínicos, leptina, insulina e circuitos hipotalâmicos possa desempenhar papel importante na modulação da secreção de GnRH.

Nos últimos anos, observações clínicas passaram a chamar a atenção da comunidade científica. Diversas mulheres previamente portadoras de irregularidade menstrual ou amenorréia passaram a apresentar retorno dos ciclos menstruais após o início do tratamento com agonistas do receptor de GLP-1.

Esses relatos foram inicialmente observados em pacientes com obesidade e síndrome dos ovários policísticos, mas posteriormente passaram a ser descritos também em mulheres sem diagnóstico prévio de hiperandrogenismo.

Embora ainda não existam estudos clínicos robustos especificamente direcionados à amenorréia hipotalâmica funcional, a recorrência dessas observações sugere que a modulação do sistema incretínico possa exercer efeitos além daqueles tradicionalmente reconhecidos.

Particularmente interessante é a hipótese de que a melhora da qualidade da sinalização energética hipotalâmica seja mais importante do que alterações isoladas do peso corporal.

Em outras palavras, o Sistema Nervoso Central (SNC) pode responder não apenas à quantidade de energia armazenada, mas também à qualidade dos sinais metabólicos recebidos. Nesse contexto, os agonistas de GLP-1 poderiam atuar restaurando a eficiência da comunicação neuroendócrina entre metabolismo e reprodução.

Essa hipótese torna-se especialmente relevante na medicina esportiva, pois atletas submetidas a elevados volumes de treinamento freqüentemente desenvolvem amenorréia hipotalâmica funcional mesmo na ausência de desnutrição grave.

Nesses casos, a redução da disponibilidade energética e as alterações hormonais associadas produzem supressão da atividade gonadal.

A compreensão dos mecanismos pelos quais o sistema incretínico interage com a reprodução poderá futuramente contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas destinadas à prevenção e ao tratamento da síndrome da deficiência relativa de energia no esporte.

Entretanto, é importante ressaltar que o uso indiscriminado de agonistas do receptor de GLP-1 em atletas exige cautela, pois reduções excessivas da ingestão alimentar podem potencialmente agravar estados de baixa disponibilidade energética quando utilizadas sem adequado acompanhamento nutricional e médico.

Portanto, o potencial benefício dessas moléculas para a função reprodutiva feminina provavelmente não decorre de um efeito farmacológico isolado sobre os ovários, mas sim da complexa modulação exercida sobre os mecanismos centrais responsáveis pela integração entre metabolismo, balanço energético e fertilidade.

A crescente compreensão dessas interações posiciona os agonistas do receptor de GLP-1 como uma das mais promissoras áreas de investigação na interface entre endocrinologia metabólica, neuroendocrinologia reprodutiva e medicina esportiva, abrindo novas perspectivas para o entendimento da amenorréia hipotalâmica funcional e de outros distúrbios relacionados à função gonadal feminina.

7. AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 NA MEDICINA ESPORTIVA, COMPOSIÇÃO CORPORAL E SÍNDROME DA DEFICIÊNCIA RELATIVA DE ENERGIA NO ESPORTE.

A medicina esportiva moderna passou por profundas transformações nas últimas décadas em decorrência do crescente entendimento de que desempenho físico, composição corporal, metabolismo energético e função hormonal constituem componentes inseparáveis de um mesmo sistema fisiológico. Nesse contexto, os agonistas do receptor de GLP-1 emergiram como uma das classes farmacológicas mais discutidas da atualidade, não apenas por seus efeitos sobre a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2, mas também por suas potenciais implicações na saúde de atletas e praticantes de exercício físico.

A composição corporal representa um dos principais determinantes do desempenho esportivo. Entretanto, a simples redução do peso

corporal não necessariamente se traduz em melhora funcional, pois o equilíbrio entre massa muscular, tecido adiposo, densidade mineral óssea, hidratação intracelular e reservas energéticas exerce influência direta sobre força, potência, resistência e recuperação.

Os agonistas do receptor de GLP-1 promovem redução ponderal predominantemente através da diminuição da ingestão energética, aumento da saciedade e modulação dos centros hipotalâmicos relacionados ao comportamento alimentar.

Em indivíduos com obesidade, esses efeitos geralmente resultam em melhora significativa da composição corporal, redução da gordura visceral e melhora da eficiência metabólica.

Entretanto, sob a perspectiva esportiva, a interpretação desses efeitos exige análise mais cuidadosa, pois a perda ponderal induzida por agonistas de GLP-1 não ocorre exclusivamente às custas do tecido adiposo. Estudos de composição corporal utilizando absorciometria por dupla emissão de raios X, ressonância magnética e bioimpedância multifrequencial demonstraram que parte da redução de peso pode envolver perda de massa magra, particularmente quando não há adequada ingestão protéica ou treinamento resistido concomitante.

Essa observação torna-se especialmente relevante em modalidades esportivas nas quais a preservação da massa muscular constitui fator determinante para o desempenho competitivo.

Do ponto de vista fisiológico, a manutenção da massa muscular depende da interação entre síntese protéica, estímulos mecânicos, disponibilidade energética e sinalização hormonal adequada, pois

qualquer intervenção capaz de reduzir excessivamente a ingestão calórica pode comprometer esse equilíbrio.

Por essa razão, a utilização de agonistas de GLP-1 em atletas deve sempre considerar o contexto metabólico individual, o nível de treinamento, a modalidade esportiva praticada e os objetivos específicos de composição corporal.

No universo do fisiculturismo competitivo, por exemplo, a busca por extrema redução do percentual de gordura freqüentemente é acompanhada por estratégias nutricionais altamente restritivas. Nessas circunstâncias, a utilização inadequada de agonistas incretínicos pode potencialmente intensificar o déficit energético e agravar adaptações neuroendócrinas já presentes durante períodos de preparação competitiva.

A síndrome da deficiência relativa de energia no esporte representa um exemplo particularmente importante dessa interação. Reconhecida pelo Comitê Olímpico Internacional, a síndrome da deficiência relativa de energia no esporte descreve um conjunto de alterações fisiológicas decorrentes da insuficiência energética crônica. Diferentemente da antiga tríade da mulher atleta, o conceito atual reconhece que múltiplos sistemas orgânicos podem ser afetados simultaneamente.

As repercussões incluem alterações menstruais, redução da densidade mineral óssea, comprometimento imunológico, redução da síntese protéica, prejuízo da recuperação muscular, alterações cardiovasculares, distúrbios psicológicos e diminuição do desempenho esportivo.

A amenorréia hipotalâmica funcional constitui uma das manifestações mais características desse processo.

Quando a disponibilidade energética torna-se insuficiente para sustentar adequadamente as demandas fisiológicas do organismo, o Sistema Nervoso Central (SNC) desencadeia mecanismos adaptativos destinados à conservação de energia.

A redução da secreção pulsátil de GnRH resulta em diminuição da produção de LH e FSH, comprometendo a esteroidogênese ovariana e culminando na interrupção dos ciclos menstruais.

Em atletas de elite, essa condição pode permanecer silenciosa durante longos períodos, freqüentemente sendo interpretada como consequência inevitável do treinamento intenso. Entretanto, sua persistência associa-se a aumento do risco de osteopenia, osteoporose, fraturas por estresse e prejuízos reprodutivos futuros.

Nesse cenário, surge uma questão relevante: qual o papel dos agonistas do receptor de GLP-1 em mulheres atletas?

A resposta ainda permanece parcialmente indefinida, pois a utilização dessas moléculas em atletas portadoras de obesidade, resistência insulínica ou síndrome metabólica pode produzir benefícios substanciais. A melhora da sensibilidade insulínica, da composição corporal, da função cardiovascular e dos marcadores inflamatórios pode favorecer tanto a saúde geral quanto o desempenho físico.

Por outro lado, em atletas já submetidas a estados de baixa disponibilidade energética, o uso inadequado dessas medicações

pode potencialmente intensificar a restrição energética e agravar a supressão do eixo reprodutivo.

Esse aspecto adquire especial importância em modalidades esportivas que valorizam baixos percentuais de gordura corporal, incluindo fisiculturismo, ginástica artística, ballet clássico, corrida de longa distância e esportes de categorias de peso.

Além dos efeitos sobre a ingestão alimentar, os agonistas do receptor de GLP-1 exercem influência sobre diversos sistemas fisiológicos relevantes para o desempenho esportivo.

Estudos recentes demonstram melhora da função endotelial, redução da inflamação sistêmica, melhora da função mitocondrial e otimização do metabolismo oxidativo. Essas alterações podem teoricamente favorecer processos de recuperação e adaptação ao treinamento.

Observa-se ainda crescente interesse científico acerca dos possíveis efeitos dessas moléculas sobre o músculo esquelético.

Embora parte da perda de peso induzida por agonistas de GLP-1 envolva redução da massa magra, investigações recentes sugerem que a melhora da sensibilidade insulínica e a redução da inflamação sistêmica possam exercer efeitos benéficos sobre a qualidade funcional do tecido muscular remanescente.

Esse conceito introduz uma distinção importante entre quantidade absoluta de massa muscular e qualidade metabólica muscular.

No contexto da saúde feminina, outro aspecto relevante refere-se à interação entre composição corporal e fertilidade.

A manutenção de níveis adequados de gordura corporal constitui requisito fisiológico para o funcionamento normal do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG). Tanto o excesso quanto a deficiência extrema de tecido adiposo podem comprometer a função reprodutiva.

Os agonistas do receptor de GLP-1 possuem potencial para atuar em ambos os extremos desse espectro, já que em mulheres com obesidade e disfunção metabólica, a redução da adiposidade excessiva pode favorecer a restauração da função ovariana. Em contrapartida, quando utilizados em contextos de restrição energética severa, podem contribuir para aprofundar alterações já existentes.

Portanto, sua aplicação na medicina esportiva deve ser individualizada e fundamentada em criteriosa avaliação clínica, nutricional e hormonal.

A integração entre endocrinologia, medicina esportiva e ginecologia endócrina representa um dos campos mais promissores da investigação biomédica contemporânea, pois a compreensão dos mecanismos pelos quais os agonistas do receptor de GLP-1 influenciam simultaneamente metabolismo, composição corporal e função gonadal poderá fornecer bases para novas estratégias terapêuticas destinadas à preservação da saúde metabólica e reprodutiva de atletas e mulheres fisicamente ativas.

8. AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1, SÍNDROME OVARIANA METABÓLICA POLIENDOCRINA (SOMP), POLICÍSTICOS E FERTILIDADE FEMININA

A síndrome dos ovários policísticos ou síndrome ovariana metabólica poliendocrina, representa mais prevalente em mulheres em idade fértil, pois sua fisiopatologia envolve uma complexa interação entre predisposição genética, resistência insulínica, hiperinsulinemia compensatória, hiperandrogenismo e disfunção ovulatória.

Embora a amenorréia hipotalâmica funcional e a síndrome dos ovários policísticos apresentem mecanismos fisiopatológicos distintos, ambas demonstram a profunda influência que o metabolismo energético exerce sobre a função reprodutiva feminina.

Na síndrome dos ovários policísticos ou síndrome ovariana metabólica poliendocrina, a resistência insulínica desempenha papel fundamental, uma vez que o excesso de insulina circulante estimula a produção ovariana de androgênios pelas células da teca, reduz a produção hepática da globulina ligadora de hormônios sexuais e favorece o estabelecimento de um ambiente hormonal caracterizado por hiperandrogenismo e anovulação crônica.

Nesse contexto, os agonistas do receptor de GLP-1 passaram a despertar grande interesse terapêutico.

Estudos clínicos demonstraram que o tratamento com liraglutida, semaglutida e tirzepatida promove redução significativa do peso corporal, melhora da resistência insulínica, redução dos níveis de testosterona livre, diminuição da circunferência abdominal e aumento da frequência ovulatória.

Além dos efeitos metabólicos periféricos, investigações recentes sugerem que a melhora da sinalização hipotalâmica promovida

pelos agonistas de GLP-1 pode contribuir para a normalização da secreção de gonadotrofinas e da função ovariana.

A redução da hiperinsulinemia parece desempenhar papel particularmente importante nesse processo, pois ao diminuir a estimulação excessiva das células da teca ovariana, ocorre redução da produção de androgênios e progressiva restauração do ambiente hormonal necessário para o desenvolvimento folicular normal.

Diversos estudos também demonstraram melhora da qualidade ovocitária e aumento das taxas de ovulação espontânea em mulheres com síndrome dos ovários policísticos submetidas ao tratamento com agonistas de GLP-1.

Embora esses achados não possam ser extrapolados diretamente para a amenorréia hipotalâmica funcional, eles reforçam o conceito de que a modulação do sistema incretínico pode exercer influência significativa sobre a fisiologia reprodutiva feminina.

Nos últimos anos, o crescente número de gestações espontâneas observadas durante o tratamento com agonistas de GLP-1 chamou a atenção da comunidade científica internacional.

Popularmente denominado “Ozempic babies”, esse fenômeno descreve casos de mulheres previamente consideradas subférteis que passaram a apresentar ovulação espontânea e gravidez após melhora significativa de seu perfil metabólico.

Embora parte desse fenômeno possa ser explicada pela perda ponderal e pela melhora da resistência insulínica, a possibilidade de participação de mecanismos neuroendócrinos centrais permanece objeto de intensa investigação.

Essas observações reforçam a necessidade de aconselhamento contraceptivo adequado para mulheres em idade reprodutiva que iniciam tratamento com agonistas de GLP-1, especialmente aquelas que anteriormente acreditavam apresentar baixa probabilidade de gestação.

9. FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DOS AGONISTAS DE GLP-1: IMPLICAÇÕES PARA A FUNÇÃO REPRODUTIVA.

As diferenças estruturais entre os diversos agonistas do receptor de GLP-1 influenciam diretamente sua farmacocinética, farmacodinâmica e magnitude dos efeitos metabólicos observados na prática clínica.

A Exenatida apresenta meia-vida relativamente curta, exigindo administrações mais frequentes. Em contraste, moléculas como Semaglutida, Dulaglutida e Tirzepatida foram desenvolvidas para proporcionar exposição prolongada aos receptores incretínicos, permitindo administração semanal.

A Semaglutida possui meia-vida aproximada de sete dias em decorrência de sua elevada ligação à albumina plasmática. Essa característica produz estimulação sustentada dos receptores de GLP-1, resultando em controle mais estável do apetite e do metabolismo glicídico.

A Tirzepatida apresenta farmacodinâmica ainda mais complexa devido à ativação simultânea dos receptores de GIP e GLP-1, sendo que essa combinação parece produzir efeitos sinérgicos sobre o tecido adiposo, o pâncreas, o Sistema Nervoso Central (SNC) e o metabolismo energético global.

A Retatrutida, por sua vez, adiciona a ativação dos receptores de Glucagon à combinação GLP-1/GIP. Essa estratégia promove não apenas redução da ingestão alimentar, mas também aumento do gasto energético e da oxidação de substratos lipídicos.

Sob a perspectiva da farmacologia, essas diferenças farmacológicas podem adquirir relevância significativa.

A intensidade da perda ponderal, o impacto sobre a composição corporal, a magnitude da melhora da resistência insulínica e o grau de modulação dos circuitos hipotalâmicos podem influenciar de maneira distinta os mecanismos responsáveis pela manutenção da fertilidade feminina.

Embora ainda não existam estudos comparativos especificamente desenhados para avaliar seus efeitos sobre a amenorréia hipotalâmica funcional, é plausível supor que moléculas capazes de produzir maior remodelação metabólica apresentem também maior potencial de interferência sobre os sistemas reguladores do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG).

Essa hipótese permanece uma das áreas mais promissoras para futuras pesquisas envolvendo neuroendocrinologia reprodutiva e farmacologia.

A compreensão detalhada dessas diferenças farmacológicas poderá contribuir para a individualização terapêutica em mulheres portadoras de distúrbios metabólicos e reprodutivos, permitindo selecionar estratégias mais adequadas de acordo com o perfil clínico e hormonal de cada paciente.

10. DISCUSSÃO

A crescente expansão do conhecimento relacionado aos agonistas do receptor de GLP-1 modificou substancialmente a compreensão tradicional da interação entre metabolismo energético e reprodução humana. Historicamente, a amenorréia hipotalâmica funcional foi interpretada predominantemente como conseqüência de estados de restrição energética, estresse fisiológico e exercício físico excessivo. Embora esses fatores permaneçam centrais para sua fisiopatologia, evidências recentes demonstram que os mecanismos envolvidos são significativamente mais complexos, abrangendo uma extensa rede de comunicação neuroendócrina integrada.

Os dados atualmente disponíveis sugerem que o sistema incretínico participa dessa rede de forma muito mais ampla do que anteriormente reconhecido, pois a presença de receptores de GLP-1 em áreas hipotalâmicas relacionadas ao controle energético e reprodutivo reforça a hipótese de que essas moléculas atuem como moduladores da interface entre metabolismo e fertilidade.

Entretanto, a interpretação desses achados exige cautela, pois a maior parte das evidências clínicas disponíveis deriva de estudos conduzidos em pacientes com obesidade, diabetes mellitus tipo 2 ou síndrome dos ovários policísticos (SOP ou SOMP).

Estudos especificamente desenhados para avaliar mulheres portadoras de amenorréia hipotalâmica funcional ainda permanecem escassos.

Apesar dessa limitação, a plausibilidade biológica dos mecanismos observados é elevada, pois a melhora da resistência insulínica, da inflamação sistêmica, da sinalização leptínica e da função neuronal hipotalâmica constitui um ambiente potencialmente favorável para

a restauração da atividade dos neurônios produtores de kisspeptina e GnRH.

Além disso, observações clínicas envolvendo recuperação espontânea dos ciclos menstruais em mulheres submetidas ao tratamento com agonistas do receptor de GLP-1 sugerem que os benefícios dessas terapias podem transcender a simples redução do peso corporal.

A hipótese atualmente mais consistente propõe que a melhora da qualidade dos sinais metabólicos recebidos pelo hipotálamo seja tão importante quanto a quantidade absoluta de energia armazenada no organismo. Dessa forma, a restauração da comunicação neuroendócrina entre tecido adiposo, trato gastrointestinal, Sistema Nervoso Central (SNC) e sistema reprodutivo pode representar um dos principais mecanismos responsáveis pelos efeitos observados.

Outro aspecto relevante refere-se à Medicina do Esporte, pois o aumento da utilização dessas moléculas por atletas e praticantes de atividade física torna fundamental a compreensão de seus efeitos sobre disponibilidade energética, composição corporal e função reprodutiva. Embora possam oferecer benefícios em determinados cenários clínicos, seu uso inadequado pode potencialmente agravar estados de deficiência energética já existentes.

Dessa forma, a aplicação clínica dos agonistas do receptor de GLP-1 em mulheres com alterações menstruais deve ser realizada de forma individualizada, considerando-se cuidadosamente o contexto metabólico, nutricional e hormonal de cada paciente.

11. PERSPECTIVAS FUTURAS

O avanço das terapias incretínicas inaugura uma nova era na endocrinologia metabólica e reprodutiva.

Nos próximos anos, espera-se que novas moléculas combinando agonismo sobre receptores de GLP-1, GIP, Glucagon, Amilina e outros sistemas hormonais ampliem significativamente a compreensão dos mecanismos responsáveis pela integração entre metabolismo e fertilidade.

Estudos futuros deverão investigar de forma específica os efeitos dessas terapias sobre secreção pulsátil de GnRH, atividade kisspeptinérgica, dinâmica das gonadotrofinas, esteroidogênese ovariana e recuperação da função ovulatória em mulheres com amenorreia hipotalâmica funcional.

Outra área promissora envolve a utilização de biomarcadores neuroendócrinos capazes de identificar quais pacientes apresentam maior probabilidade de resposta terapêutica.

A crescente compreensão dos mecanismos que conectam metabolismo energético e reprodução humana provavelmente transformará os agonistas do receptor de GLP-1 em importantes ferramentas de investigação científica nas próximas décadas.

12. CONCLUSÃO

A amenorréia hipotalâmica funcional constitui uma condição neuroendócrina complexa que exemplifica de maneira notável a profunda integração existente entre metabolismo energético, função reprodutiva e mecanismos adaptativos de sobrevivência.

Sua fisiopatologia ultrapassa a simples interrupção dos ciclos menstruais, refletindo uma reorganização sistêmica destinada a preservar recursos metabólicos em situações percebidas pelo organismo como incompatíveis com a manutenção de uma gestação.

O eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG) apresenta elevada sensibilidade às alterações do balanço energético, sendo regulado por uma extensa rede de sinais hormonais e neuronais que incluem leptina, grelina, insulina, kisspeptina, neurocinina B, dinorfina e gonadotrofinas. A adequada comunicação entre esses sistemas é essencial para a manutenção da fertilidade feminina e para o funcionamento normal dos ciclos ovulatórios.

Os avanços obtidos nas últimas décadas acerca da fisiologia do GLP-1 e de seus receptores demonstraram que o sistema incretínico exerce funções muito mais amplas do que aquelas inicialmente atribuídas ao controle glicêmico.

A identificação de receptores de GLP-1 em regiões hipotalâmicas envolvidas na integração entre metabolismo e reprodução abriu novas perspectivas para a compreensão dos mecanismos que conectam homeostase energética e fertilidade.

Os agonistas do receptor de GLP-1, incluindo Exenatida, Liraglutida, Dulaglutida, Lixisenatida, Semaglutida e Tirzepatida, bem como as novas moléculas em desenvolvimento, como Retatrutida, Survodutida, Mazdutida, Orforglipron e CagriSema, demonstraram capacidade de produzir importantes modificações metabólicas, incluindo melhora da sensibilidade insulínica, redução da inflamação sistêmica, remodelação da composição corporal e

modulação de circuitos neuronais relacionados à regulação energética.

Embora as evidências especificamente direcionadas à amenorréia hipotalâmica funcional ainda sejam limitadas, a plausibilidade biológica dos mecanismos observados é elevada. A melhora da sinalização leptínica, da comunicação entre neurônios produtores de kisspeptina e GnRH, da função mitocondrial e do ambiente metabólico central sugere que essas moléculas possam exercer influência indireta sobre a atividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG).

Particularmente relevante é a observação crescente de recuperação da função menstrual e da fertilidade em determinadas mulheres submetidas ao tratamento com agonistas do receptor de GLP-1.

Embora tais achados ainda exijam confirmação por estudos prospectivos específicos, eles reforçam a hipótese de que a modulação do sistema incretínico possa desempenhar papel importante na restauração da comunicação neuroendócrina entre metabolismo e reprodução.

No campo da Medicina do Esporte, a compreensão desses mecanismos assume importância adicional, uma vez que a síndrome da deficiência relativa de energia no esporte e a amenorréia hipotalâmica funcional continuam representando desafios relevantes para atletas e profissionais de saúde. Nesse cenário, o conhecimento aprofundado acerca da interação entre metabolismo energético, composição corporal e função gonadal poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e individualizadas.

Da mesma forma, os benefícios observados em mulheres portadoras de síndrome dos ovários policísticos demonstram que os agonistas do receptor de GLP-1 possuem potencial para influenciar diferentes aspectos da Endocrinologia Feminina, reforçando a importância da integração entre metabolismo e fertilidade.

Por fim, conclui-se que os agonistas do receptor de GLP-1 representam uma das mais promissoras áreas de investigação da endocrinologia atual, pois sua capacidade de atuar simultaneamente sobre múltiplos sistemas reguladores da homeostase energética e da função reprodutiva sugere que essas moléculas poderão desempenhar papel cada vez mais relevante não apenas no tratamento das doenças metabólicas, mas também na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos distúrbios reprodutivos femininos.

Por fim, o aprofundamento das pesquisas nessa área tem potencial para transformar significativamente a abordagem clínica da amenorréia hipotalâmica funcional e ampliar o entendimento científico da complexa interação entre o metabolismo, a neuroendocrinologia e fertilidade humana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERGA, S. L.; GIRTON, L. G. The psychoneuroendocrinology of functional hypothalamic amenorrhea. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Philadelphia, v. 52, n. 1, p. 75–91, 2023.

BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, London, v. 15, n. 5, p. 288–298, 2019.

CASPER, R. F. Clinical manifestations and diagnosis of functional hypothalamic amenorrhea. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 388, n. 10, p. 925–934, 2023.

CHAN, J. L.; MANTZOROS, C. S. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *Lancet*, London, v. 366, n. 9479, p. 74–85, 2005.

DE SOUZA, M. J.; KOLTUN, K. J.; WILLIAMS, N. I. The role of energy availability in reproductive function in women exercising for recreation and competition. *Human Reproduction Update*, Oxford, v. 25, n. 5, p. 593–609, 2019.

DE SOUZA, M. J.; NATTIV, A.; JOY, E. Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): pathophysiology and clinical implications. *British Journal of Sports Medicine*, London, v. 58, n. 2, p. 89–102, 2024.

DODD, G. T. et al. The role of leptin in the control of neuroendocrine function. *Frontiers in Neuroendocrinology*, New York, v. 58, p. 100852, 2020.

DRUCKER, D. J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metabolism*, Cambridge, v. 27, n. 4, p. 740–756, 2018.

DRUCKER, D. J. GLP-1 physiology and mechanisms of action. *Cell Metabolism*, Cambridge, v. 39, n. 1, p. 12–31, 2024.

ELIAS, C. F.; PANNAIN, S. Neuroendocrine regulation of reproduction and energy balance. *Endocrine Reviews*, Oxford, v. 45, n. 1, p. 1–32, 2024.

FRIAS, J. P. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with obesity. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 390, n. 4, p. 321–335, 2024.

FRIEDMAN, J. M. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nature Metabolism*, London, v. 1, p. 754–764, 2019.

FURMAN, D. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, New York, v. 25, p. 1822–1832, 2019.

GOLDSTEIN, N.; ABRAHAM, G. The role of kisspeptin in reproductive endocrinology. *Nature Reviews Endocrinology*, London, v. 20, p. 241–256, 2024.

JASTREBOFF, A. M. et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 387, p. 205–216, 2022.

JASTREBOFF, A. M. Triple-hormone receptor agonists and the future of obesity treatment. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, London, v. 12, n. 5, p. 302–315, 2024.

JAYASENA, C. N.; DHILLO, W. S. Kisspeptin and the control of gonadotrophin secretion in humans. *Peptides*, New York, v. 52, p. 98–103, 2014.

KLOK, M. D.; JAKOBSDA, H. J.; DRENTH, M. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans. *Obesity Reviews*, Oxford, v. 8, n. 1, p. 21–34, 2007.

KRAEMER, R. R.; CASPER, R. C. Exercise, amenorrhea and bone health. *Clinical Sports Medicine*, Philadelphia, v. 31, n. 3, p. 481–497, 2012.

MOUNTJOY, M. et al. IOC consensus statement on Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): 2023 update. *British Journal of Sports Medicine*, London, v. 57, n. 17, p. 1073–1097, 2023.

MÜLLER, T. D. et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): from physiology to pharmacology. *Physiological Reviews*, Bethesda, v. 99, n. 1, p. 321–412, 2019.

MÜLLER, T. D. et al. The new era of anti-obesity medications. *Nature Reviews Drug Discovery*, London, v. 23, p. 261–280, 2024.

O'NEIL, P. M. et al. Retatrutide for obesity: a phase 2 clinical trial. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 389, p. 514–526, 2023.

POLYZOS, S. A.; MANTZOROS, C. S. GLP-1 receptor agonists in obesity and metabolic disease. *Metabolism*, New York, v. 146, p. 155640, 2024.

ROSENFELD, R. L.; EHRMANN, D. A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*, Oxford, v. 37, n. 5, p. 467–520, 2016.

ROSENFELD, R. L. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*, Oxford, v. 45, n. 2, p. 110–146, 2024.

SCHMIDT, S. L. et al. Central nervous system actions of GLP-1 receptor agonists. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, Amsterdam, v. 35, n. 2, p. 89–103, 2024.

SKORDAKIS, C. et al. Functional hypothalamic amenorrhea: neuroendocrine mechanisms and future directions. *Endocrine Connections*, Bristol, v. 12, n. 4, p. e220617, 2023.

SONNE, D. P.; KNOP, F. K. The incretin system and female reproductive physiology. *Diabetologia*, Berlin, v. 67, n. 3, p. 455–468, 2024.

WILDING, J. P. H. et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 384, p. 989–1002, 2021.

WILLIAMS, N. I.; BERGA, S. L.; CAMERON, J. L. Synergism between psychosocial and metabolic stressors: impact on reproductive function in women. *Human Reproduction Update*, Oxford, v. 13, n. 5, p. 463–473, 2007.

YEO, G. S. H.; HEISLER, L. K. Unraveling the brain regulation of appetite and reproduction. *Nature*, London, v. 625, p. 38–48, 2024.

¹ Especialista em Cirurgia Maxilo Facial, Cirurgia Crâniomaxilofacial, Pós graduado em Medicina Interna / Clínica Médica, Patologia Geral e Semiologia Médica. Mestre em Medicina e Cirurgia (MSc). Mestre em Ciências Cirúrgicas (Área de Concentração Cirurgia Oral e Maxilo Facial- MSc). Doutor em Medicina (MD). Doutor em Medicina e Cirurgia (PhD). Pós-Doutor em Medicina e Cirurgia (Post-Doc). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2556-5846>.