

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Agonistas do recetor do péptido semelhante ao glucagon tipo I e fertilidade masculina

Beatriz de Fátima Oliveira Fernandes

M

2026



Agonistas do recetor do péptido semelhante ao glucagon tipo 1 e fertilidade masculina

Artigo de revisão sistemática

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Autora: Beatriz de Fátima Oliveira Fernandes

Estudante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: biaof2002@gmail.com; up202008067@up.pt

Orientador: Dr. Nuno Rossano Monteiro Louro

Assistente Graduado de Urologia, Unidade Local de Saúde de Santo António, E.P.E.

Assistente Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: nunorlouro@gmail.com

Coorientador: Professor Doutor Avelino Manuel Fraga Ferreira

Assistente Graduado Sénior de Urologia, Unidade Local de Saúde de Santo António, E.P.E.

Professor Catedrático Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: avfraga@gmail.com

Porto, junho de 2026

Agonistas do recetor do péptido semelhante ao glucagon tipo 1 e fertilidade masculina

Artigo de revisão sistemática

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

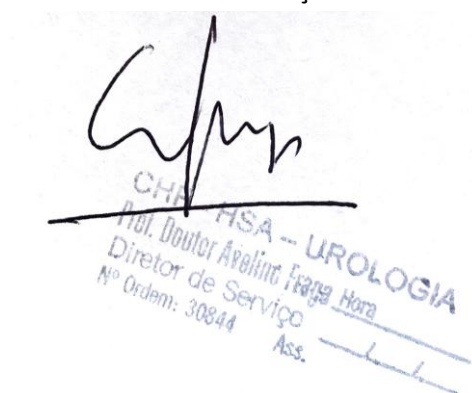
A autora

(Beatriz de Fátima Oliveira Fernandes)

Sob a orientação de

(Dr. Nuno Rossano Monteiro Louro)

Sob a coorientação de



CHM HSA -- UROLOGIA
Prof. Doutor Avelino Manuel Fraga Ferreira
Diretor de Serviço
Nº Ordem: 30844
Ass. _____

(Professor Doutor Avelino Manuel Fraga Ferreira)

Porto, junho de 2026

Agradecimentos

Pelo presente trabalho, agradeço ao Prof. Dr. Avelino Fraga, por apoiar a sua realização, e ao Dr. Nuno Louro, por me ter inspirado naquela aula do 2º ano do curso, e me ter aceitado e orientado durante este ano.

Por estes 6 anos de estudo, agradeço:

- aos meus pais, pelo exemplo que são para mim e o suporte que me proporcionam;
- ao meu irmão, o meu grande apoio;
- aos bons amigos que fiz;
- a uma querida mentora, que me aconselhou desde o início;
- e por fim, aos animais da minha vida, que compõem o meu dia.

Um sincero obrigada,
Beatriz

Resumo

Introdução A infertilidade masculina é responsável por cerca de 30 a 50% dos casos de infertilidade conjugal e tem vindo a ganhar relevância paralelamente ao aumento global da obesidade e da diabetes mellitus tipo 2. Estas condições, hoje altamente prevalentes, exercem um impacto negativo consistente na função reprodutiva masculina. Neste contexto, os agonistas do recetor do GLP-1, utilizados no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e/ou da obesidade, surgem como uma estratégia terapêutica promissora, cujo potencial impacto na fertilidade masculina decorre sobretudo da sua capacidade de atuar sobre os principais fatores reversíveis associados ao hipogonadismo funcional, nomeadamente a obesidade e a resistência à insulina.

Objetivos Analisar as mais recentes evidências sobre a forma como os agonistas do recetor do GLP-1 poderão influenciar a fertilidade masculina, nomeadamente na função endócrina, sexual e espermática, em homens saudáveis, ou com patologia metabólica (obesidade e diabetes mellitus tipo 2) ou com hipogonadismo.

Metodologia Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados bibliográficas PubMed e Cochrane Library utilizando a seguinte expressão de pesquisa: ((Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists OR liraglutide OR exenatide OR dulaglutide OR semaglutide OR lixisenatide) AND (male reproduction OR male infertility OR Hypogonadism OR Semen Analysis OR testosterone OR erectile dysfunction)) NOT (PCOS OR Pregnancy). O risco de viés para cada estudo incluído foi avaliado com a ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2*, para estudos randomizados, e a Escala de *Newcastle-Ottawa*, para estudos não randomizados.

Resultados De forma global, os 17 estudos analisados nesta revisão sugerem que os GLP-1 RAs têm um impacto potencialmente benéfico nos vários domínios da função reprodutiva e sexual masculina, embora dependente do contexto clínico (homens saudáveis vs. homens com patologia metabólica ou hipogonadismo funcional). Em homens saudáveis, não foram observados efeitos significativos no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, parâmetros espermáticos ou no desejo sexual. Em indivíduos com obesidade, diabetes mellitus tipo 2, ou hipogonadismo funcional, estes fármacos associaram-se a melhorias na função endócrina, espermática e sexual, sobretudo mediadas pela perda de peso sustentada. No que diz respeito aos possíveis efeitos adversos relacionados com esta classe farmacológica, apenas foram descritas reações ligeiras.

Conclusão Os agonistas do recetor do GLP-1 surgem como uma opção terapêutica promissora e segura no contexto da saúde reprodutiva masculina, particularmente em doentes com patologia metabólica, onde a perda ponderal desempenha um papel central nos benefícios observados. Estudos futuros, com um desenho metodológico robusto e comparações diretas entre esta classe farmacológica, serão fundamentais para clarificar o seu papel na prática clínica.

Palavras-chave Péptido semelhante ao glucagon tipo 1, GLP-1, agonistas do recetor do péptido semelhante ao glucagon tipo 1, reprodução masculina, infertilidade masculina, hipogonadismo, testosterona, espermograma, disfunção erétil

Abstract

Background Male infertility accounts for approximately 30 to 50% of cases of couple infertility and has become increasingly prevalent in parallel with the global rise in obesity and type 2 diabetes mellitus. These conditions, which are highly prevalent today, have a consistent negative impact on male reproductive function. In this context, GLP-1 receptor agonists, used in the treatment of type 2 diabetes mellitus and/or obesity, emerge as a promising therapeutic strategy, whose potential impact on male fertility stems primarily from their ability to act on the main reversible factors associated with functional hypogonadism, namely obesity and insulin resistance.

Aim of the study To analyze the latest evidence on how GLP-1 receptor agonists may influence male fertility, specifically regarding endocrine, sexual and sperm function, in healthy men, men with metabolic disorders (obesity and type 2 diabetes mellitus), or men with functional hypogonadism.

Methods A search was conducted in the PubMed and Cochrane Library databases using the following search terms: ((Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists OR liraglutide OR exenatide OR dulaglutide OR semaglutide OR lixisenatide) AND (male reproduction OR male infertility OR Hypogonadism OR Semen Analysis OR testosterone OR erectile dysfunction)) NOT (PCOS OR Pregnancy). The risk of bias for each included study was assessed using the Cochrane Risk of Bias 2 tool for randomized studies and the Newcastle-Ottawa Scale for non-randomized studies.

Results Overall, the 17 studies analyzed in this review suggest that GLP-1 RAs have a potentially beneficial impact on various aspects of male reproductive and sexual function, although this depends on the clinical context (healthy men vs. men with obesity, type 2 diabetes mellitus, or functional hypogonadism). In healthy men, no significant effects were observed on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, sperm parameters, or sexual desire. In individuals with obesity, type 2 diabetes mellitus, or functional hypogonadism, these drugs were associated with improvements in endocrine, sperm and sexual function, primarily mediated by sustained weight loss. Regarding potential adverse effects related to this drug class, only mild reactions have been reported.

Conclusion GLP-1 receptor agonists are emerging as a promising and safe therapeutic option in the context of male reproductive health, particularly in patients with metabolic disorders, where weight loss plays a central role in the observed benefits. Future studies with a robust methodological design and direct comparisons between drugs inside this pharmacological class will be essential to clarify their role in clinical practice.

Keywords Glucagon-Like Peptide 1 / Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists / Reproduction / Infertility, Male / Hypogonadism / Semen Analysis / Testosterone/ Libido / Erectile dysfunction / Obesity / Overweight/ Weight loss / Diabetes Mellitus, type 2

Lista de abreviaturas

ADAM *Androgen Deficiency in Aging Males*

AMS *Aging Male Symptoms*

BES *Binge Eating Scale*

BIA Análise da composição corporal através de Bioimpedância

DAPA Dapaglifozina

DE Disfunção Erétil

DM Diabetes Mellitus

DM2 Diabetes Mellitus tipo 2

DULA Dulaglutido

EXE Exenatida

FAERS *FDA Adverse Event Reporting System*

FSH Hormona Folículo-Estimulante

GIP Péptido Insulinotrópico Dependente da Glicose

GLI Glimepirida

GLP-1 Polipéptido Semelhante ao Glucagon tipo 1

GLP-1 RA Agonista do Receptor do Péptido Semelhante ao Glucagon tipo 1

HbA1c Hemoglobina Glicada A1c

HF Hipogonadismo Funcional

HHG Hipotálamo-Hipófise-Gónada

HOMA-IR *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*

IIEF *International Index of Erectile Function score*

iDPP-4 Inibidor da Dipeptidil Peptidase-4

iPDE5 Inibidor da Fosfodiesterase tipo 5

iSGLT2 Inibidor do Cotransportador Sódio-Glicose 2

IMC Índice de Massa Corporal

LH Hormona Luteinizante

LIRA Liraglutida

MET Metformina

MGH-SFQ Questionário de Funcionamento Sexual do *Massachusetts General Hospital*

PCR Proteína C reativa

PHQ-9 Questionário de Saúde do Paciente para depressão

PRISMA *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*

PRR *Proportional Reporting Ratio*

PSA Antígeno Específico da Próstata

ROR *Reporting Odds Ratio*

RRR *Relative Reporting Ratio*

SEMA Semaglutido

SHBG Globulina Transportadora de Hormonas Sexuais

TB Testosterona Biodisponível

TL Testosterona Livre

TRT Terapia de Reposição de Testosterona

TT Testosterona Total

PTGO Prova de Tolerância Oral à Glicose

TZP Tirzepatida

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
<i>Abstract</i>	iii
Lista de abreviaturas	iv
Lista de tabelas.....	vi
Lista de figuras	vii
Introdução.....	1
Metodologia	3
Resultados	4
Efeitos dos GLP-1 RAs sobre o eixo HHG e a função sexual em homens saudáveis.....	4
Efeito dos GLP-1 RAs na fertilidade em homens com obesidade, DM ou hipogonadismo	4
Reações adversas de foro sexual observadas com o uso dos GLP-1 RAs	10
Discussão	12
Conclusão	16
Apêndice.....	17
Referências Bibliográficas	25

Lista de tabelas

Tabela I- Avaliação do viés de ensaios clínicos randomizados e estudos do tipo *crossover* segundo o *Cochrane Risk of Bias 2*

Tabela II- Avaliação do viés de estudos coorte utilizando a Escala de *Newcastle-Ottawa*

Tabela III- Sumário dos estudos incluídos

Lista de figuras

Figura 1- Fluxograma da metodologia de seleção de artigos

Introdução

A infertilidade é definida como a incapacidade de obter uma gravidez após um período de tempo (6 ou 12 meses) de relações sexuais regulares e desprotegidas. O fator masculino é responsável por cerca de 30% a 50% dos casos de infertilidade em casais, seja como causa primária ou como fator contribuinte.¹

Com uma tendência crescente e preocupante, a obesidade, definida por um índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m², e a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), caracterizada por um estado de hiperglicemia crônica secundária à insulinoresistência e à produção insuficiente desta hormona, têm-se tornado cada vez mais relevantes, uma vez que tem sido demonstrado o seu impacto negativo na reprodução, afetando a fertilidade masculina.²

Em termos epidemiológicos, enquanto que a prevalência de excesso de peso e obesidade se encontra em níveis epidêmicos, com o estudo do *Global Burden of Disease* em 2021 a estimar que no mundo cerca de mil milhões de homens adultos vivam com o IMC aumentado (>25 kg/m²)³, a Federação Internacional de Diabetes estima que atualmente mais de 500 milhões de pessoas vivam com diabetes mellitus (DM), a grande maioria das quais afetada pela DM2.⁴

Concordantemente, segundo Collins *et al.* a prevalência de obesidade em homens em idade reprodutiva também tem vindo a aumentar gradualmente nas últimas décadas, com um declínio simultâneo na fertilidade masculina.⁵ A obesidade associa-se à infertilidade masculina, à subfertilidade e a piores resultados nas técnicas de procriação medicamente assistida. Estudos demonstraram que um IMC elevado está relacionado a taxas de fertilidade e taxas de sucesso na fertilização in vitro inferiores ao esperado. Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a obesidade afeta a infertilidade masculina são multifatoriais, resultando em alterações no espermograma, disfunções endócrinas, disfunção sexual, desregulação da temperatura escrotal, e ainda através das condições comórbidas da obesidade.⁶

Quanto às alterações nos parâmetros espermáticos, homens obesos apresentam níveis inferiores de volume espermático, motilidade progressiva, morfologia normal, concentração e número total de espermatozoides no ejaculado, assim como maior fragmentação do ácido desoxirribonucleico, diminuição da função mitocondrial e danos oxidativos. O excesso de tecido adiposo promove ainda alterações epigenéticas com possíveis repercussões transgeracionais.⁶

A nível hormonal, a obesidade está associada à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG). O aumento da aromatização periférica da testosterona em estradiol, devido ao excesso de depósitos de tecido adiposo, resulta num feedback negativo sobre o eixo HHG, diminuindo a síntese de testosterona. O hipogonadismo secundário resultante é denominado de hipogonadismo metabólico, um tipo de hipogonadismo funcional (HF). Está presente quando se associa à obesidade, à DM2 ou à síndrome metabólica. É uma condição caracterizada por baixos níveis de testosterona total (TT) <300 ng/dL e testosterona livre (TL) <65 pg/mL, acompanhados por níveis baixos ou anormalmente normais de gonadotrofinas.⁷ Sinais e sintomas incluem: diminuição do desejo sexual, da função erétil, da qualidade do sêmen, da força e massa muscular e do humor. Para o diagnóstico de hipogonadismo é necessário que ambos os critérios laboratoriais e clínicos, referidos anteriormente, estejam presentes. Estima-se que o hipogonadismo afete entre 2,1 % e 12,8 % dos homens adultos na população em geral.⁸ Numa revisão publicada em 2020 no *European Journal of Endocrinology*, que incluiu 18 estudos e cerca de 4546 homens obesos (IMC médio entre 24,8 e 50,3 kg/m²), a prevalência combinada de hipogonadismo foi de 42,8% quando avaliada através da TT e de 32,7% quando baseada na TL, apesar da elevada heterogeneidade entre os estudos.⁹

A DM2 contribui adicionalmente para a infertilidade através do estado de hiperglicemia crónica, resistência à insulina, stresse oxidativo, neuropatia e inflamação sistémica. Estes processos comprometem a função do eixo HHG, a função testicular e a função sexual, resultando numa diminuição da testosterona e na condição de HF, bem como na deterioração dos parâmetros seminais, níveis baixos de globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG), e ainda, em disfunção erétil (DE), efeitos deletérios semelhantes aos da obesidade.^{2,6}

Uma meta-análise demonstrou que a DE era mais prevalente em homens com excesso de peso e obesidade, em comparação com homens com peso normal, estando também associada a valores aumentados do perímetro abdominal.¹⁰ Estudos epidemiológicos demonstram que a prevalência de DE em doentes com diabetes é cerca de 3,5 vezes maior do que em indivíduos sem diabetes, o que provavelmente se deve a alterações decorrentes da neuropatia diabética.² Segundo a quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, a DE é definida como uma disfunção sexual caracterizada pela incapacidade de estabelecer ou manter uma ereção suficiente para uma relação sexual satisfatória ou redução acentuada na rigidez da ereção, com pelo menos 6 meses de evolução e ocorrência em pelo menos 75% das tentativas de atividade sexual, causando sofrimento clinicamente significativo para o indivíduo.¹¹

De forma a avaliar a função sexual masculina é amplamente utilizado o questionário *International Index of Erectile Function score* (IIEF). Existem 2 versões, o IIEF-15 e o IIEF-5. A primeira versão criada foi o IIEF composto por 15 itens (IIEF-15) que abrange cinco domínios da função sexual: função erétil (seis questões: 1-5 e 15; com pontuações parciais possíveis de 1-30), função orgásmica (duas questões: 9 e 10; com pontuações parciais possíveis de 0-10), desejo sexual (duas questões: 11 e 12; com pontuações parciais possíveis de 2-10), satisfação com a relação sexual (três questões: 6-8; com pontuações parciais possíveis de 0-15) e satisfação geral (duas questões: 13 e 14; com pontuações parciais possíveis de 2-10). A classificação da função erétil baseia-se na pontuação total: ausência de DE (26-30), DE ligeira (22-25), DE ligeira a moderada (17-21), DE moderada (11-16) e DE grave (1-10).^{12,13} O IIEF-5 corresponde a uma versão abreviada do IIEF-15, composta por cinco questões selecionadas (2, 4, 5, 7 e 15). A sua interpretação é a seguinte: ausência de DE (22-25), DE ligeira (17-21), DE ligeira a moderada (12-16), DE moderada (8-11) e DE grave (5-7). Um ponto de corte de 21 apresenta sensibilidade de 98% e especificidade de 88%, demonstrando uma boa capacidade discriminativa entre a presença e ausência de DE. Assim, enquanto o IIEF-15 fornece uma análise mais detalhada dos diferentes domínios da função sexual, o IIEF-5 destaca-se como uma ferramenta prática para avaliação inicial e monitorização da resposta ao tratamento.^{14,15}

Inicialmente desenvolvidos para o tratamento da diabetes, os agonistas do receptor do péptido semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RAs) emergiram como uma importante inovação na resposta ao desafio global da obesidade. Em outubro de 2025 estavam aprovados 12 fármacos que atuam sobre o recetor do péptido semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) para o tratamento da DM2 e/ou da obesidade.¹⁶ Estes fármacos promovem uma redução significativa, tanto da hemoglobina glicada A1c (HbA1c) como do peso, além de apresentarem um perfil de segurança favorável em estudos clínicos.¹⁷ Assim, esta terapêutica pode ser relevante no contexto da fertilidade masculina, uma vez que a característica distintiva do HF é a sua potencial reversibilidade quando os fatores externos são corrigidos.¹⁸

Desta forma, esta revisão pretende analisar a forma como os GLP-1 RAs poderão influenciar a fertilidade masculina.

Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com as guidelines PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*). Os estudos elegíveis foram selecionados seguindo o modelo PICO: população (P: homens saudáveis ou com obesidade ou com diabetes mellitus tipo 2 ou com hipogonadismo), intervenção (I: administração de GLP-1 RA), comparação (C: indivíduos não tratados), *outcomes* (O: níveis hormonais, parâmetros espermáticos, função sexual). Os indivíduos sem intervenção, com uso de placebo, ou tratados com outros medicamentos que não são GLP-1 RAs, foram considerados como não tratados. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados controlados e estudos observacionais.

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados bibliográficas PubMed e Cochrane Library de estudos na literatura publicada desde janeiro de 2015 até dezembro de 2025, escritos em inglês, utilizando a seguinte expressão de pesquisa: ((Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists OR liraglutide OR exenatide OR dulaglutide OR semaglutide OR lixisenatide) AND (male reproduction OR male infertility OR Hypogonadism OR Semen Analysis OR testosterone OR erectile dysfunction)) NOT (PCOS OR Pregnancy). A pesquisa foi complementada com uma triagem manual de listas de referências dos artigos e análise de citações. Foram removidos os duplicados e avaliados os títulos e resumos dos restantes estudos. Foram excluídos artigos que não são estudos originais, com um objetivo diferente do pretendido, nomeadamente, que pretendam estudar outros efeitos dos GLP-1 RAs que não no âmbito da reprodução masculina, ensaios com animais, estudos realizados exclusivamente em mulheres, estudos incompletos ou em que o texto integral não é possível ser obtido (Figura 1).

O risco de viés para cada estudo incluído foi avaliado com a ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2*, para estudos randomizados (Tabela I), e a Escala de *Newcastle-Ottawa* (Tabela II), para estudos não randomizados.

Resultados

Foram identificados 126 artigos por pesquisa na base de dados PubMed e Cochrane Library, e 3 artigos de forma manual. Foram excluídos 5 artigos por serem duplicados. Foi realizada a análise dos títulos e *abstracts* de 124 artigos e aplicados os critérios de exclusão previamente mencionados. Foram selecionados 17 artigos para leitura integral do texto, todos incluídos nesta revisão, cujo resumo se encontra na Tabela III. O efeito dos GLP-1 RAs sobre a fertilidade masculina, nomeadamente nos parâmetros endócrinos, espermáticos e na função sexual, foi estudado em homens saudáveis por 2 artigos, e em homens com obesidade, diabetes mellitus ou hipogonadismo em 12 artigos. Os seus possíveis eventos sexuais adversos foram estudados por 3 artigos.

Efeitos dos GLP-1 RAs sobre o eixo HHG e a função sexual em homens saudáveis

Com o objetivo de investigar os efeitos da administração de GLP-1 no eixo HHG em homens, Izzi-Engbeaya *et al.*¹⁹ conduziu um estudo do tipo crossover, randomizado, controlado por placebo e de ocultação simples. Foram selecionados um total de 18 homens saudáveis eugonadaís, com uma média de idades de 24 anos e IMC normal. Todos os participantes atenderam a 2 sessões, uma para administração de 0,8 pmol/kg/min de GLP-1 e outra para administração de um placebo, cuja ordem foi aleatória. Observou-se que a administração do GLP-1 não teve efeito significativo a nível hormonal. Não houve diferenças significativas entre os níveis séricos de hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimulante (FSH) e testosterona ($p=0,16$, $p=0,29$, $p=0,71$, respetivamente) durante a administração do veículo e do GLP-1, nem da pulsatilidade de LH e da testosterona ($p=0,46$ e $p=0,76$, respetivamente).

Por sua vez, Lengsfeld *et al.*²⁰ conduziu um ensaio clínico do tipo crossover, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, que pretendia investigar o efeito do tratamento com dulaglutido sobre o desejo sexual em homens saudáveis. Com este propósito, foi utilizado o Questionário de Funcionamento Sexual do *Massachusetts General Hospital* (MGH-SFQ). O MGH-SFQ consiste em cinco itens que avaliam o interesse sexual, a excitação, a capacidade para atingir o orgasmo, a capacidade para atingir e manter uma ereção e a satisfação sexual geral.²¹ Foram também analisadas, secundariamente, as hormonas do eixo HHG e parâmetros espermáticos. Foram incluídos 24 homens saudáveis eugonadaís com idade entre os 18 e 50 anos e com vida sexual ativa e satisfatória (avaliada por meio do MGH-SFQ), alocados para realizar dulaglutido 1,5 mg/0,5 ml ou placebo durante quatro semanas. Todos os participantes realizaram ambas as intervenções sequencialmente e em ordens aleatórias. Não foi encontrada evidência de um impacto negativo do tratamento de 4 semanas com dulaglutido sobre o desejo sexual ($p=0,402$). As hormonas do eixo HHG, assim como os parâmetros espermáticos, permaneceram dentro dos valores esperados para a idade, sem diferenças significativas entre os tratamentos. Foram observadas reações adversas ligeiras, nomeadamente cefaleia e astenia, com o uso do dulaglutido.

Efeito dos GLP-1 RAs na fertilidade em homens com obesidade, DM ou hipogonadismo

Shao *et al.*²² conduziu um estudo observacional prospetivo, com o objetivo de determinar se o tratamento combinado com exenatida 10 µg (EXE) e metformina (MET) é mais eficaz na melhoria dos níveis séricos de TT, quando comparado com o tratamento combinado com glimepirida (GLI) e MET em homens com DM2 e obesidade. Foram incluídos no estudo, com

duração de 12 semanas, 176 homens obesos com DM2 recentemente diagnosticada ou tratada apenas com MET, mau controlo glicémico (HbA1c 7-11%) e uma média de idades de 44 anos: 90 participantes no grupo EXE + MET e 86 no grupo GLI + MET. Foi avaliada a função sexual com os questionários *Androgen Deficiency in Aging Males* (ADAM) e *Aging Male Symptoms* (AMS), escalas que pretendem avaliar alterações sintomáticas relacionadas com o envelhecimento masculino. A escala AMS é uma ferramenta validada e utilizada internacionalmente, composta por 17 itens, que avalia três domínios principais: sintomas psicológicos, sintomas somáticos e sintomas sexuais.²³ Uma pontuação entre 17 e 26 é considerada negativa, e uma pontuação ≥ 27 como positiva. O questionário ADAM é composto por 10 perguntas relativas aos sintomas associados ao hipogonadismo, e é considerado positivo quando há resposta afirmativa à pergunta 1 (diminuição do desejo sexual) ou à pergunta 7 (disfunção erétil), ou a qualquer outra combinação de 3 perguntas.²⁴ Estas perguntas, embora eficazes na identificação dos sintomas associados ao défice de androgénios, não fornecem informações sobre a gravidade dos sintomas. O grupo EXE + MET apresentou melhorias significativamente superiores ao grupo GLI + MET ($p < 0,001$). Ambos os grupos registaram aumento nos níveis séricos de TT, embora esse aumento tenha sido mais acentuado no grupo EXE + MET ($121,72 \pm 56,73$ ng/dl versus $34,67 \pm 16,30$ ng/dl), principalmente em participantes com perdas de peso $\geq 5\%$ ($p < 0,001$). A TL e a testosterona biodisponível (TB) também apresentaram aumentos significativos em ambos os grupos (ambos com $p < 0,001$), sem diferenças entre eles ($p > 0,05$). Os níveis de SHBG aumentaram em ambos os grupos, com maior expressão no grupo EXE + MET ($p < 0,001$), enquanto os níveis de LH não apresentaram alterações significativas ($p > 0,05$). Adicionalmente, o aumento da TT mostrou estar positivamente correlacionado com a TL e TB, e negativamente correlacionado com os parâmetros antropométricos como peso corporal, IMC, perímetro abdominal e gordura corporal total, sendo esta associação mais evidente com o perímetro abdominal. Relativamente à função sexual, no final do estudo, ambos os questionários apresentaram resultados positivos, em 35,6% dos participantes do grupo EXE + MET e em 65,1% do grupo GLI + MET, verificando-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$).

Jensterle *et al.*²⁵ conduziu um ensaio clínico randomizado, prospetivo e aberto, que pretendeu comparar os efeitos da liraglutida e da terapia de reposição de testosterona (TRT) no HF associado à obesidade em homens que apresentaram resposta insuficiente às medidas de estilo de vida. Durante 16 semanas, 30 homens obesos com HF, com uma média de idades de 46,5 anos, foram aleatoriamente distribuídos para receber 3 mg de liraglutida (LIRA) uma vez por dia ou 50 mg de gel transdérmico de testosterona a 1% uma vez por dia. A função sexual foi analisada através de medidas autorrelatadas (libido, o número de ereções matinais e a frequência de ejaculações por semana). Os resultados mostram que tanto a LIRA como a TRT trouxeram benefícios em homens com HF, mas com perfis de ação distintos. A LIRA promoveu uma perda de peso significativa (cerca de 6%), associada a melhorias nos parâmetros antropométricos, no controlo glicémico, e até à resolução da síndrome metabólica em dois homens. Além disso, levou a um aumento modesto da TT ($7,6 \pm 1,5$ para $10,2 \pm 4,2$ nmol/L, $p = 0,048$) e à recuperação do eixo HHG, evidenciada pelo aumento significativo da LH e FSH ($p < 0,001$). Curiosamente, mesmo com esse aumento mais discreto da TT, verificou-se uma melhoria da função sexual. Por outro lado, a TRT resultou num aumento mais expressivo da TT ($7,2 \pm 3,2$ para $13,1 \pm 8,1$ nmol/L, $p = 0,005$), com melhorias na função sexual, e na resistência à insulina avaliada pelo *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR). No entanto, suprimiu a LH e a FSH e não teve impacto relevante no peso corporal (cerca de 0,8%) nem no perímetro abdominal. Como foi dito

anteriormente, ambos os grupos tiveram um impacto positivo na função sexual, no entanto sem diferenças significativas entre os mesmos. No grupo LIRA foram observadas reações adversas ligeiras, nomeadamente cefaleia, náuseas e dor epigástrica.

Com o intuito de avaliar de que forma a melhoria do controlo glicémico e/ou a perda de peso, através do uso de medicamentos hipoglicemiantes, contribuem para a regulação das hormonas do sistema reprodutor e os sintomas de DE associados ao hipogonadismo, Giagulli *et al.*⁷ conduziu um estudo observacional retrospectivo. Foram incluídos 71 homens adultos, com idades entre os 45 e os 58 anos, obesos e com DM2 não controlada, DE leve a moderada segundo o IIEF-5, e suspeita de HF. No momento da primeira consulta foi prescrita metformina, ou caso já estivessem medicados com este fármaco, adicionado a dapagliflozina (DAPA), um inibidor do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2), ou um GLP-1 RA: dulaglutido (DULA) 1,5mg por semana ou liraglutida 1,2mg por dia (DAPA-MET, DULA-MET, LIRA-MET). Após três meses, verificaram-se melhorias nos parâmetros metabólicos e antropométricos, incluindo peso corporal, IMC, perímetro abdominal, glicemia em jejum e HbA1c, em todos os grupos. Os parâmetros hormonais (TT, TL, SHBG, FSH) e a função erétil, melhoraram nos grupos com terapêutica combinada, mas não no grupo tratado apenas com metformina. Não ocorreram alterações na LH. Aos 12 meses, apesar de todos os grupos apresentarem um aumento da TT, níveis ≥ 300 ng/dL foram mais frequentes nos grupos com terapêutica combinada (Dapa-MET, Dula-MET, Lira-MET: 44%, 43% e 63%, respectivamente) do que no grupo MET (4%) ($p < 0,01$). No final do seguimento, apenas 3% dos participantes com perda de peso $< 5\%$ atingiram níveis adequados de testosterona (TT ≥ 300 ng/dL). Entre aqueles com perdas de 5-10%, essa frequência aumentou para 26%, enquanto nos indivíduos com perda $> 10\%$ atingiu 94% ($p < 0,01$). Por outro lado, doentes com valores de HbA1c $< 6,5\%$ apresentaram uma menor prevalência de TT ≥ 300 ng/dL, em comparação com aqueles com um valor de HbA1c $\geq 6,5\%$ (15% vs. 51%; $p < 0,01$). Relativamente à função erétil, verificou-se uma melhoria global em todos os grupos após 12 meses, com 49% dos doentes a apresentar um aumento de pelo menos quatro pontos no IIEF-5, sem diferenças significativas entre grupos ($p = 0,23$). Esta melhoria esteve sobretudo associada à perda de peso, sendo menos evidente em indivíduos com redução inferior a 5% ($p = 0,02$), enquanto o controlo glicémico (HbA1c) não teve impacto relevante nesse desfecho ($p = 0,07$).

Graybill *et al.*²⁶ conduziu um estudo coorte prospetivo, com o objetivo de descobrir os efeitos do tratamento com GLP-1 RA na testosterona sérica. Foram incluídos no estudo 51 homens com uma média de idades de 57 anos, que iniciaram GLP-1 RA para o tratamento da DM2. O agonista prescrito foi a exenatida 2 mg de libertação prolongada 2 mg por semana, com exceção de um participante que, após três meses, alterou para o dulaglutido 0,75 mg por semana. Os participantes mantiveram outros fármacos antidiabéticos desde que não contraindicassem o uso concomitante de GLP-1-RAs. Após seis meses, os 51 homens apresentaram perdas de peso modestas de 2,27 kg ($p = 0,0016$), com redução de 0,7% da HbA1c ($p = 0,0005$). No global, não se observaram alterações significativas na TT ($p = 0,710$) nem na TL ($p = 0,221$), embora tenha ocorrido um aumento significativo da SHBG de 36 para 41 nmol/L ($p = 0,0285$). Ao analisar por subgrupos, verificou-se que homens com níveis basais mais baixos de testosterona (< 320 ng/dL) apresentaram aumentos da TT e TL, enquanto aqueles com níveis basais mais elevados tiveram uma redução destes valores (TT: $p = 0,0172$, TL: $p = 0,00807$). Um padrão semelhante foi observado quando os participantes foram estratificados pela melhoria da HbA1c: indivíduos com uma redução maior da HbA1c ($\geq 1\%$) tiveram um aumento da TT, ao passo que aqueles com alterações $< 1\%$, apresentaram diminuição da TT ($p = 0,0413$), padrão que não se verificou com a TL.

Por sua vez, Andersen et al.²⁷ conduziu um ensaio clínico randomizado, controlado e duplamente cego, com o objetivo de investigar os efeitos da perda ponderal a curto e longo prazo (8 semanas e 1 ano) nos parâmetros seminais em homens com obesidade. Este é um subestudo do ensaio S-LiTE (*Synergy effect of the appetite hormone GLP-1 (Liraglutide) and Exercise on maintenance of weight loss and health after a low-calorie diet*). 47 homens obesos com idades entre 20 e 63 anos, realizaram inicialmente uma dieta com restrição calórica (800 kcal/dia) nas primeiras 8 semanas, e em seguida foram distribuídos pelos quatro grupos de intervenção: o grupo 1 não teve intervenção; o grupo 2 realizou exercício físico de acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde: 150 minutos por semana de atividade física moderada ou 75 minutos por semana de exercício vigoroso; o grupo 3 realizou liraglutida 3 mg por dia; e o grupo 4 realizou uma combinação de exercício com liraglutida. Após 8 semanas de dieta hipocalórica, ocorreu uma melhoria nos parâmetros metabólicos e antropométricos. Quanto aos parâmetros seminais, a concentração de espermatozóides aumentou 1,49 vezes ($p<0,01$), passando de 78,5 para 91,7 milhões/ml, e a contagem total de espermatozóides subiu 1,41 vezes ($p<0,01$), de 191,2 para 250,6 milhões por ejaculação. Por outro lado, o volume espermático e a motilidade não sofreram alterações. Observou-se também uma redução no número de indivíduos com oligozoospermia, de 8 para 6, e de indivíduos com contagens extremamente baixas de espermatozóides (<1 milhão) que diminuiu de 6 para 1 ($p<0,05$). Após 1 ano, 37 participantes completaram o estudo. Foi observado que a manutenção da perda de peso (mediana de 11,7 kg) foi mais eficaz nos grupos com exercício e/ou liraglutida, sobretudo no grupo que os combina. Nos homens que mantiveram perdas de peso superiores a 11,7 kg, a concentração de espermatozóides aumentou 1,71 vezes e a contagem total 1,97 vezes em comparação com os valores iniciais ($p<0,05$), enquanto o volume espermático e a motilidade permaneceram estáveis. O aumento sustentado da concentração de espermatozóides foi mais evidente nos grupos que receberam liraglutida, ao passo que o grupo que realizou exercício isoladamente não demonstrou alterações seminais relevantes.

O estudo coorte de La Vignera et al.²⁸ visou investigar prospectivamente os efeitos do tratamento com liraglutida na função reprodutiva e sexual em homens em idade fértil com HF. 110 homens obesos em idade fértil, com idades entre os 18 e os 35 anos, com HF e DE grave, segundo o IIEF-5, sem resposta ao tratamento com inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (iPDE5) foram divididos em três grupos de acordo com o seu desejo de ter filhos. O grupo A era constituído por homens que procuravam ativamente a paternidade; o grupo B, por homens que não pretendiam ter filhos; e o grupo C, por homens que já tinham sido pais. Os doentes do grupo A foram tratados com gonadotrofinas (urofolitropina a 150 UI, três vezes por semana, e gonadotrofina coriônica humana a 2000 UI, duas vezes por semana); os do grupo B com liraglutida 3 mg por dia; e os do grupo C com testosterona transdérmica 60 mg por dia. O estudo decorreu durante 4 meses. Os doentes tratados com liraglutida apresentaram melhorias significativas e consistentes em comparação com os valores iniciais e com os restantes grupos. Verificou-se uma redução estatisticamente significativa dos parâmetros antropométricos: 10,3% do peso corporal ($p<0,05$), 16,7% do IMC ($p<0,05$) e 8,3% do perímetro abdominal ($p<0,05$). Paralelamente, houve uma melhoria marcada nos níveis hormonais neste grupo, com aumentos expressivos da TT em 192,9% ($p<0,05$) e da SHBG em 157,1% ($p<0,05$), bem como níveis mais elevados de FSH e LH (FSH: grupo A $0,9 \pm 0,2$ IU/L vs. grupo B $2,6 \pm 0,2$ IU/L vs. grupo C $0,2 \pm 0,1$ IU/L, $p<0,05$; LH: grupo A $1,0 \pm 0,3$ IU/L vs. grupo B $3,2 \pm 0,2$ IU/L vs. grupo C $0,3 \pm 0,1$ IU/L, $p<0,05$). Observou-se ainda uma redução do índice HOMA-IR, indicando melhor sensibilidade à

insulina ($p < 0,05$). Além disso, os parâmetros espermáticos melhoraram substancialmente, destacando-se o aumento significativo da motilidade espermática em 142,9% ($p < 0,05$) com a toma da liraglutida, enquanto que o grupo que realizou gonadotrofinas registou um aumento de 58,3% ($p < 0,05$). A função erétil também apresentou uma evolução positiva no grupo tratado com liraglutida, com melhoria das pontuações no IIEF-5 (4 ± 2 vs. 21 ± 4 ; $p < 0,05$) e com menor utilização de iPDE5 (grupo A 48%, grupo B 31%, grupo C 45%).

Gregorič *et al.*²⁹ conduziu um ensaio clínico randomizado aberto, com o objetivo de comparar os efeitos do semaglutido e da TRT na qualidade do sêmen e nos parâmetros do HF em homens com DM2 e obesidade. Durante 24 semanas, participaram no estudo 25 homens com idades entre os 46 e os 60 anos, diagnosticados com DM2, obesidade e HF, dos quais 13 foram incluídos no grupo em que foi administrado semaglutido (SEMA) 1 mg por semana, e 12 no grupo tratado com undecanoato de testosterona intramuscular 1000 mg a cada 10 a 12 semanas. Além dos fármacos em estudo, os doentes mantinham outros fármacos antidiabéticos. Os participantes apresentavam inicialmente baixa qualidade espermática (valores inferiores ao percentil 5 dos valores de referência). No final do estudo, comparativamente à TRT, o grupo SEMA apresentou valores significativamente superiores de espermatozóides morfolologicamente normais ($p = 0,001$), concentração espermática ($p = 0,002$) e número total de espermatozóides ($p = 0,026$). Não se observaram alterações significativas no volume espermático nem na motilidade ($p > 0,05$). Relativamente aos sintomas de envelhecimento masculino, avaliado pelo questionário AMS, foi observada uma melhoria em ambos os grupos: no grupo SEMA sobretudo nos sintomas psicológicos e físicos ($p = 0,009$ e $p = 0,01$, respetivamente), e no grupo TRT nos sintomas psicológicos e sexuais ($p = 0,02$ e $p = 0,022$, respetivamente). Na função sexual avaliada pelo IIEF-15, o grupo TRT apresentou melhorias consistentes em vários domínios, enquanto o grupo SEMA apenas melhorou no domínio do desejo sexual. A TT aumentou em ambos os grupos, mais evidente no grupo TRT ($p = 0,002$) com supressão da LH e FSH ($p = 0,003$ e $p = 0,002$, respetivamente), ao contrário do grupo SEMA. Quanto aos parâmetros antropométricos, o grupo SEMA apresentou reduções mais acentuadas de peso e IMC, bem como diminuição da gordura corporal e visceral. Por fim, do ponto de vista metabólico, o SEMA demonstrou melhorias superiores no controlo glicémico (HbA1c e glicemias).

Posteriormente, La Vignera *et al.*³⁰ conduziu um estudo piloto controlado, com o objetivo de avaliar os efeitos da tirzepatida (TZP) no HF em doentes com obesidade. Foram incluídos 83 doentes, com uma média de idades de 55 anos, com obesidade, HF e DE com pontuações no IIEF-5 entre 5 e 12, distribuídos por um dos seguintes grupos de tratamento: 28 para o grupo A que recebeu TZP 5 mg semanalmente; 30 para o grupo B que não recebeu tratamento farmacológico; 25 no grupo C que recebeu testosterona transdérmica. Após dois meses, o grupo que recebeu TZP apresentou maior redução de peso, IMC, perímetro abdominal e massa gorda, além de aumento da massa magra e melhoria significativa da pontuação *Binge Eating Scale* (BES). O aumento na pontuação do IIEF-5 foi maior no grupo que recebeu TZP em comparação com o grupo B, mas não significativamente diferente do grupo C. Em termos metabólicos, todos os grupos melhoraram o índice HOMA-IR, com maior redução no grupo C. Quanto aos níveis hormonais, o grupo tratado com TZP apresentou as alterações mais marcantes, com um aumento da média significativo para LH (de 2,6 para 4,5 mIU/mL; $p < 0,0001$), FSH (de 1,8 para 3,2 mIU/mL; $p < 0,0001$) e TT (de 186,5 para 424,0 ng/dL; $p < 0,0001$), acompanhados de uma diminuição acentuada do 17β -estradiol (de 33,0 para 11,0 pg/mL; $p < 0,0001$). O grupo B mostrou melhorias mais moderadas, com aumento de LH (de 2,2 para 2,8 mIU/mL; $p < 0,0001$), FSH (de 1,5 para 2,0 mIU/mL; $p = 0,0003$) e TT (de 192,0

para 266,0 ng/dL; $p<0,0001$), bem como uma redução mais discreta do 17 β -estradiol (de 36,5 para 33,0 pg/mL; $p=0,0008$). Por sua vez, o grupo C, tratado com testosterona, apresentou variações mais heterogêneas, com aumento de LH (de 2,3 para 1,8 mIU/mL; $p<0,0001$), diminuição de FSH (de 1,6 para 1,2 mIU/mL; $p<0,0001$), aumento da TT (de 186,0 para 272,0 ng/dL; $p<0,0001$) e aumento do 17 β -estradiol (de 33,0 para 40,0 pg/mL; $p=0,0001$).

Em seguida, Giagulli *et al.*³¹ conduziu um estudo observacional retrospectivo, onde foram incluídos 43 homens obesos, diabéticos, hipogonádicos, com DE de início recente e pontuação inferior a 14 no IIEF-15 de Rosen e idades entre os 45 e 59 anos. Os doentes foram divididos em dois grupos conforme o momento de aparecimento do hipogonadismo: após a puberdade ($n=30$) e antes da puberdade ($n=13$). Todos iniciaram tratamento com undecanoato de testosterona e metformina inicialmente. Após 1 ano, todos os doentes evidenciaram uma melhoria estatisticamente significativa da DE e dos parâmetros metabólicos ($p<0,01$), embora sem alcançar os objetivos glicêmicos definidos, mantendo valores de HbA1c $\geq 7,5\%$. Ainda assim, os níveis de testosterona passaram a situar-se dentro do intervalo típico para a idade. Posteriormente, no segundo ano, a adição de liraglutida 1,2 μ g por dia ao regime terapêutico com testosterona e metformina nos doentes com resposta insuficiente, permitiu atingir o controle glicêmico desejado (HbA1c $<7,5\%$), acompanhada de uma redução significativa do peso corporal ($p<0,01$). Observou-se também um aumento adicional dos níveis de SHBG ($p<0,05$) e de testosterona ($p<0,01$), bem como uma melhoria significativa da função erétil, refletida pelo aumento da pontuação do IIEF ($p<0,001$). Em contraste, nos grupos que receberam testosterona e metformina durante o segundo ano, verificou-se um sucesso parcial, sem melhoria da função erétil.

O ensaio *Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes* por Bajaj *et al.*¹³ foi um ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado para avaliar o efeito do dulaglutido nos desfechos cardiovasculares. Participantes com mais de 50 anos de idade com DM2, que tinham tido previamente um evento cardiovascular ou apresentavam fatores de risco cardiovasculares, foram aleatoriamente atribuídos para receber dulaglutido 1,5 mg ou um placebo. 3725 participantes do ensaio do sexo masculino, com idade média de 66 anos, preencheram o questionário IIEF-15 no início do estudo e em pelo menos uma avaliação de seguimento (após 2 ou 5 anos). No início do estudo, 56,5% dos doentes apresentavam DE moderada ou grave, 4,8% realizavam tratamento para a DE, enquanto 17,5% não tinham alterações deste parâmetro. Após a intervenção o desfecho primário de DE, definido como DE moderada ou grave, foi ligeiramente inferior no grupo tratado com dulaglutido (73,8%) em comparação com placebo (75,7%) ($p=0,021$). Por outro lado, os participantes atribuídos ao dulaglutido apresentaram uma redução menos acentuada na subpontuação do domínio da função erétil em relação ao valor basal, em comparação com aqueles atribuídos ao placebo, com uma diferença média ajustada de 0,61 (IC 95% 0,18-1,05; $p=0,006$). Notavelmente, houve uma menor incidência de DE em homens atribuídos ao dulaglutido versus placebo no subgrupo com doença cardiovascular prévia (IC 95% 0,72-0,91) em comparação com aqueles sem esse histórico (IC 95% 0,90-1,10; $p=0,009$). O uso de iPDE5 e de outros fármacos que podem afetar a DE foi semelhante entre os grupos.

Por sua vez, Defeudis *et al.*³² conduziu um estudo observacional prospectivo, com o objetivo de avaliar o efeito da dieta e dos fármacos hipoglicemiantes na DE num contexto de indivíduos com DM ou pré-diabetes. De novembro de 2021 a março de 2022, foram incluídos no estudo 163 homens adultos, com idade média de 63 anos e IMC médio de 28 kg/m², que realizavam diferentes fármacos hipoglicemiantes, dos quais 90,8% dos doentes apresentava

diagnóstico de DM e 9,2% de pré-DM. A amostra apresentou uma elevada prevalência de DE (87,7%), com uma pontuação média no IIEF-5 de 14. Na análise dos fatores associados à função erétil, apenas a idade e a duração da diabetes mostraram associação significativa ($p=0,04$ e $p=0,02$, respetivamente), embora de pequena magnitude, verificando-se uma diminuição progressiva da pontuação do IIEF-5 com o aumento de ambas. Relativamente aos tratamentos, os doentes sob agonistas do GLP-1 apresentaram uma pontuação média mais elevada no IIEF-5, do que os tratados com insulina ($16,7 \pm 4,7$ vs. $12,9 \pm 6,2$; $p=0,02$), diferença que se manteve após ajuste para idade e duração da doença ($p=0,01$), enquanto os restantes fármacos mostraram resultados semelhantes entre si.

Por último, Lisco *et al.*³³ realizou um estudo coorte retrospectivo, com o objetivo de avaliar o efeito dos GLP-1 RAs (liraglutida 1,2 mg por dia e dulaglutido 1,5 mg por semana) combinados com metformina, em comparação com a metformina isolada, sobre parâmetros metabólicos e a função erétil em homens com DM2 e DE, independentemente da presença de hipogonadismo. Foram incluídos 108 doentes, com idades entre 56 e 65 anos, IIEF-5 entre 13 e 19, com duração da diabetes de aproximadamente 6 anos, e elevada prevalência de comorbilidades, incluindo hipertensão, estenose carotídea e doença cardiovascular. Os dados foram extraídos de uma base de dados relativa a doentes com seguimento de 12 meses sob tratamento estável com metformina isolada ($n=45$) ou sob GLP-1 RA associados à metformina ($n=63$). Após um ano de seguimento, a associação de GLP-1 RA à metformina demonstrou benefícios significativos em vários parâmetros, incluindo melhoria do controlo glicémico (HbA1c: 8,3% para 7%; glicemia em jejum: 170 mg/dL para 124,9 mg/dL), perda ponderal (107,6 kg para 98,4 kg), redução do perímetro abdominal, aumento dos níveis de testosterona total e livre (TT: $303,7 \pm 41,7$ para $337,7 \pm 34,3$, $p<0,0001$; mediana de TL: 5,9 para 6,6, $p<0,0001$) e melhoria da função erétil, com subida da pontuação média no IIEF-5 de 15,3 para 18,9 ($p<0,0001$). Em contraste, os doentes sob metformina isolada apresentaram um ligeiro agravamento do controlo glicémico (HbA1c: 7% para 7,3%, $p=0,0007$; glicemia em jejum: 138,9 mg/dL para 144,2 mg/dL, $p=0,0255$), pouca variação ponderal, diminuição da TT (mediana de TT: 324 para 288, $p=0,0049$), embora tenha havido uma melhoria modesta da função erétil (IIEF-5: 15,7 para 16,7, $p=0,0005$). A melhoria da função erétil na associação farmacológica esteve relacionada sobretudo com valores basais mais elevados do IIEF-5 ($p=0,045$), presença de estenose carotídea ($p=0,045$) e perda de peso ($p=0,013$), não sendo influenciada pela idade, duração da diabetes, controlo glicémico basal, estado gonadal ou outros fatores clínicos.

Reações adversas de foro sexual observadas com o uso dos GLP-1 RAs

Cowart *et al.*³⁴ conduziu um estudo coorte retrospectivo, com o objetivo de avaliar o risco de desenvolver DE entre a tirzepatida e outros fármacos hipolipemiantes, em homens com DM2. Para tal, foi utilizada a base de dados TriNetX, entre 13 de maio de 2022 e 17 de maio de 2025. Foram incluídos doentes do sexo masculino com idades entre 18 e 70 anos, com DM2 e sem antecedentes de DE. Foram realizadas três comparações com tirzepatida e os seguintes fármacos: sitagliptina, semaglutido injetável ou dulaglutido. O diagnóstico de DE foi identificado com o código ICD-10-CM: N52. Os doentes tratados com tirzepatida apresentaram menor incidência de novos diagnósticos de DE (2,5% com TZP, 4,1% com sitagliptina, 4,3% com semaglutido e 5% com dulaglutido) e menor necessidade de terapêutica com iPDE-5 (3,7% na TZP, 5,2% na sitagliptina, 5,4% no semaglutido e 6,7% no dulaglutido), em comparação com os outros fármacos ($p<0,001$). Esta redução foi mais pronunciada quando comparado com o dulaglutido, seguido do semaglutido

e da sitagliptina. O benefício foi consistente em todos os grupos etários, sendo mais evidente entre os 40 e os 69 anos.

Able *et al.*³⁵ realizou um estudo de coorte com base na rede global de investigação em saúde TriNetX para avaliar o risco de desenvolvimento de DE após a prescrição de semaglutido em homens obesos não diabéticos entre os 18 e os 50 anos. Foram incluídos 3094 indivíduos tratados com semaglutido (sem referência à variação das doses e posologias), comparados com um grupo controlo de igual dimensão e características semelhantes. Os resultados mostraram que os homens tratados com semaglutido apresentaram maior probabilidade de desenvolver DE e/ou necessitar de iPDE-5 (1,47% vs. 0,32%; IC 95% [2,3-9,0]), bem como uma maior percentagem de níveis anormalmente diminuídos de testosterona (1,53% vs. 0,80%; IC 95% [1,2-3,1]), em comparação com o grupo controlo.

De modo a identificar relatos de disfunção sexual masculina associados a GLP-1 RAs, Langroudi *et al.*³⁶ conduziu um estudo transversal que analisou a base de dados *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS). O estudo identificou 182 casos de eventos sexuais adversos associados a GLP-1 RAs, entre 2005 e início de 2024, ocorrendo sobretudo em indivíduos com uma mediana de idades de 55 anos. A indicação mais frequente para a sua prescrição foi a DM (43,9%), seguida pela perda de peso (4,9%), porém em 51,2% dos casos não foi especificada. Ao longo deste período, verificou-se um aumento dos relatos de disfunção sexual masculina, particularmente acentuado em 2023. Nos últimos 5 anos, o semaglutido apresentou uma tendência crescente de relatos de eventos adversos, sendo ultrapassado pela tirzepatida em 2023 e no início de 2024. Entre os fármacos, a exenatida concentrou o maior número de relatos (24,2%), seguida do semaglutido (21,4%) e da liraglutida (20,9%). A DE foi o evento mais frequentemente reportado, correspondendo a 71,4% do total dos casos reportados, destacando-se o semaglutido com 17,0% dos casos, seguido da exenatida com 15,4%, dulaglutido com 14,8% e liraglutida com 14,3%, enquanto o tirzepatida representou 9,3% e o lixisenatido apenas 0,5%. A diminuição da libido foi o segundo evento mais comum, representando 15,1% dos casos (n=29), com maior expressão na exenatida (4,9%) e liraglutida (4,4%), sendo menos frequente no semaglutido (2,2%), tirzepatida (2,7%) e dulaglutido (1,6%), não havendo casos reportados com lixisenatido. A dificuldade em atingir o orgasmo revelou-se rara, correspondendo apenas a 1,6% dos casos, ocorrendo exclusivamente com dulaglutido (1,1%) e tirzepatida (0,5%). Outros tipos de disfunção sexual, não especificados no artigo, representaram 11,0% dos casos (n=20), distribuindo-se de forma relativamente homogénea entre os diferentes fármacos, com maior proporção na exenatida (3,8%). Apesar disto, as medidas de desproporcionalidade, nomeadamente o ROR (*Reporting Odds Ratio*), o RRR (*Relative Reporting Ratio*) e o PRR (*Proportional Reporting Ratio*), mantiveram-se consistentemente baixas [ROR (0,41; IC 95%: 0,36-0,48), RRR (0,42; IC 95%: 0,36-0,48) e PRR (0,41; IC 95%: 0,36-0,48)], indicando uma associação fraca e sem relevância clínica significativa entre os GLP-1 RAs e a disfunção sexual masculina. A análise por subcategorias revelou resultados semelhantes: tanto a DE como a disfunção orgásmica apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,0001$), mas com medidas de desproporcionalidade reduzidas [para a DE: RRR 0,50 (IC 95%: 0,42-0,59), PRR 0,50 (IC 95%: 0,42-0,58) e ROR 0,50 (IC 95%: 0,42-0,58); para disfunção orgásmica, RRR 0,42 (IC 95%: 0,36-0,48), PRR 0,41 (IC 95%: 0,36-0,48) e ROR 0,41 (IC 95%: 0,36-0,48)], reforçando a ausência de uma associação clinicamente relevante.

Discussão

Os agonistas do receptor do péptido semelhante ao glucagon tipo 1 mencionados ao longo dos estudos foram a exenatida, a liraglutida, o lixisenatido, o dulaglutido e o semaglutido, e ainda, a tirzepatida, um agonista duplo (agonista do GLP-1 e do polipéptido insulínico dependente da glicose (GIP)) cada vez mais utilizado atualmente. Nestes estudos, a avaliação da fertilidade masculina foi estudada quanto à função endócrina, aos parâmetros espermáticos e à função sexual, nomeadamente a função erétil e o desejo sexual. De forma global, os estudos analisados nesta revisão sugerem que os GLP-1 RAs têm um impacto potencialmente benéfico nos vários domínios da função reprodutiva e sexual masculina, embora dependente do contexto clínico (homens saudáveis vs. homens com obesidade, DM2 ou HF).

Relativamente à função endócrina, 2 estudos^{19,20} do tipo *crossover* avaliaram os efeitos dos GLP-1 RAs sobre o eixo HHG em homens saudáveis eugonadais. Ambos foram concordantes, demonstrando que os GLP-1 RAs mostram um perfil neutro, sem impacto significativo no âmbito hormonal. Em contraste, nos 10 artigos^{7,22,25,26,28-31,33,35} que analisaram os efeitos hormonais desta farmacoterapia em populações com obesidade, DM2, ou HF, os efeitos parecem ser mais pronunciados e globalmente benéficos. Observa-se frequentemente uma melhoria do perfil hormonal, com aumento da TT (e por vezes da TL e TB) registada por 8 estudos^{7,22,25,28-31,33}, assim como uma elevação dos valores de SHBG, melhorias que parecem estar fortemente associadas à perda ponderal induzida por estes fármacos.

Em 3 estudos^{25,28,30} verificou-se que concomitantemente ao aumento dos níveis de testosterona, os níveis de LH também aumentaram, como seria expectável. Contrariando estes resultados, em 2 artigos^{7,22}, a LH não apresentou alterações significativas. Giagulli *et al.*⁷ sugere que a melhoria do controlo glicémico poderia facilitar um aumento dos níveis de TT através de um aumento paralelo da SHBG sérica, que se verifica em ambos os estudos, em vez de resultar da remoção da inibição da secreção de LH a nível hipotálamo-hipofisário.

Contrastando com todos os estudos previamente mencionados, Able *et al.*³⁵ foi o único estudo que demonstrou um impacto negativo dos GLP-1 RAs. Este observou que segundo a base de dados TriNetX, níveis anormalmente diminuídos de testosterona após a prescrição do semaglutido em 3094 homens foram mais frequentes, comparado com o grupo controlo. Por sua vez, Graybill *et al.*²⁶ não observou alterações significativas na TT, nem na TL com a exenatida. Contudo, a análise por subgrupos demonstrou que em indivíduos com níveis basais mais baixos de testosterona, ocorreram aumentos de TT e TL mais pronunciados.

Os efeitos observados a nível hormonal parecem estar sobretudo relacionados com a perda de peso, promovida pelos GLP-1 RAs. Giagulli *et al.*⁷ observou que a perda de peso se revelou um fator determinante para a normalização dos níveis de testosterona, verificando-se níveis adequados de testosterona (TT ≥ 300 ng/dL) sobretudo em indivíduos com reduções do peso corporal superiores a 10%. Shao *et al.*²² demonstrou resultados similares, mostrando ainda que a melhoria nos parâmetros antropométricos, principalmente com a redução do perímetro abdominal, resulta no aumento dos níveis séricos de testosterona. Em doentes diabéticos, Graybill *et al.*²⁷ mostrou que indivíduos com uma redução maior da HbA1c ($\geq 1\%$) obtiveram maiores aumentos da TT. Contrariamente ao que foi evidenciado anteriormente, Giagulli *et al.*⁷ demonstrou que um bom controlo glicémico (HbA1c $< 6,5\%$) se associava a uma menor prevalência de níveis adequados de TT.

Os parâmetros seminais foram estudados por 4 artigos^{20,27-29}. Em homens saudáveis eugonadais, a administração de dulaglutido não demonstrou alterações nos parâmetros espermáticos, que permaneceram dentro dos valores esperados para a idade.²⁰ Por outro lado e de forma consistente, as intervenções dirigidas à perda ponderal, demonstraram um impacto positivo apenas no contexto de hipogonadismo e patologia metabólica. Em homens com HF, verificaram-se melhorias na concentração, morfologia e número total de espermatozóides, demonstrados por Gregorič *et al.*²⁹ e La Vignera *et al.*²⁸. No entanto, este último autor observou aumentos expressivos da motilidade espermática, enquanto Gregorič *et al.*²⁹ e Andersen *et al.*²⁷, não registaram alterações significativas neste parâmetro. Nenhum dos estudos revelou diferenças no volume espermático antes e após a intervenção. No ensaio clínico randomizado de Andersen *et al.*²⁷, em homens obesos, a perda de peso induzida por uma dieta hipocalórica resultou, a curto prazo, num aumento significativo da concentração e da contagem total de espermatozóides. No entanto, a longo prazo, estas melhorias mantiveram-se apenas nos indivíduos que conseguiram sustentar uma perda ponderal relevante (> 11,7 kg), sendo mais evidentes nos grupos com intervenção farmacológica com liraglutida, principalmente no grupo que combinou a liraglutida com exercício físico.

No que diz respeito à DE, os resultados observados na maioria dos 10 artigos^{7,13,28-35} que estudaram esta patologia sugerem que os GLP-1 RAs podem ter um impacto globalmente positivo, dependente da perda ponderal, embora havendo alguma heterogeneidade entre estudos e metodologias utilizadas. De forma consistente, 6 autores^{7,13,28,30,31,33} demonstraram melhorias na função erétil. Por exemplo, Giagulli *et al.*⁷ observou uma melhoria global da função erétil após 12 meses, com cerca de metade dos 71 doentes incluídos a apresentar um aumento clinicamente relevante no IIEF-5, sendo este efeito sobretudo dependente da perda ponderal e não do controlo glicémico. Esta associação com a perda de peso é corroborada por Lisco *et al.*³³, que também identificou a redução ponderal como um dos principais determinantes da melhoria da função erétil, juntamente com a presença de valores basais mais elevados no IIEF-5 e de doença vascular, nomeadamente estenose carotídea. Similarmente, La Vignera *et al.*²⁸ demonstrou melhorias significativas no IIEF-5 com liraglutida, acompanhadas por uma menor necessidade de iPDE5. Por outro lado, Bajaj *et al.*¹³ evidenciou um efeito mais modesto com a administração de dulaglutido, em comparação com o grupo placebo, com uma ligeira redução na prevalência de DE moderada a grave e uma deterioração menos acentuada no domínio da função erétil do IIEF em relação ao valor basal ao longo do tempo de seguimento, sendo este benefício mais evidente em doentes com doença cardiovascular prévia.

Comparativamente ao tratamento com testosterona, os benefícios dos GLP-1 sobre a função erétil não são significativos. Gregorič *et al.*²⁹ observou que, comparativamente à TRT que apresentou melhorias em vários domínios do IIEF-15, o semaglutido teve um efeito limitado, com melhoria apenas do domínio do desejo sexual; e La Vignera *et al.*³⁰ tendo um resultado similar, em que a tirzepatida levou a uma melhoria deste parâmetro, mas sem diferenças significativas comparativamente à testosterona.

2 artigos^{34,35} utilizaram a base de dados TriNetX para avaliar o risco de DE com o uso desta classe farmacológica. Cowart *et al.*³⁴, demonstrou que a tirzepatida apresentou uma menor incidência de DE, comparativamente ao semaglutido e ao dulaglutido; já o semaglutido, no estudo de Able *et al.*³⁵ associou-se a um ligeiro aumento do risco de DE em homens obesos não diabéticos.

3 estudos^{20,22,25} clínicos incluídos nesta revisão avaliaram o desejo sexual, embora com metodologias heterogêneas. Em homens saudáveis eugonadaís²⁰, a administração de dulaglutido não demonstrou evidências de impactos negativos sobre esta medida. Já em indivíduos com obesidade, DM2, ou HF, 2 estudos^{22,25} mostraram que a melhoria da libido é frequentemente paralela à recuperação hormonal e à perda de peso. Em Jensterle *et al.*²⁵, essa melhoria foi comparável à obtida com TRT. Apenas em Langroudi *et al.*³⁶ foram observados casos a relatar diminuição da libido, no entanto sem relevância clínica significativa.

A avaliação da função sexual, foi medida através de várias metodologias ao longo dos estudos. O IIEF foi o instrumento mais utilizado, por um total de 8 estudos^{7,13,28-33}, para avaliar a função sexual masculina, sobretudo no que diz respeito à presença e à gravidade da DE. O IIEF-5 foi utilizado em 5 estudos^{7,28,30,32,33} e o IIEF-15 em 3 estudos^{13,29,31}. No entanto, quanto aos métodos utilizados para medir o desejo sexual, não houve conformidade entre os estudos. Lengsfeld *et al.*²⁰ utilizou o questionário MGH-SFQ, em Shao *et al.*²² o desejo sexual é um parâmetro estudado com os questionários ADAM e AMS; enquanto que Jensterle *et al.*²⁵ avaliou a libido autorrelatada.

10 estudos^{7,22,25,28-34} compararam os efeitos dos GLP-1 RAs com outros fármacos de classes farmacológicas diferentes. Destes, 5 estudos^{7,22,32-34} compararam os seus efeitos com antidiabéticos comumente utilizados na prática clínica no contexto da patologia metabólica, e 4 compararam com TRT^{25,28-30}, indicado no tratamento do hipogonadismo. Giagulli *et al.*³¹ compara a liraglutida a ambos estes grupos farmacológicos.

Comparativamente a outros tratamentos antidiabéticos, os GLP-1 RAs tendem a demonstrar vantagens consistentes. Dos 6 estudos, 2^{7,33} compararam os efeitos dos GLP-RAs com o uso de metformina isoladamente, em doentes com DM2. Giagulli *et al.*⁷ evidenciou que combinações de metformina com GLP-1 RA ou iSGLT2 promovem melhorias hormonais e da função erétil superiores à metformina isolada, sendo a perda de peso o principal determinante destes efeitos. Lisco *et al.*³³ confirmou estes achados, demonstrando que a associação de liraglutida ou dulaglutido à metformina melhora significativamente tanto os parâmetros metabólicos como a função erétil, comparativamente à metformina isolada. Já Shao *et al.*²² mostrou a superioridade da exenatida face à glimepirida, uma sulfonilureia, na elevação da testosterona, quando ambas estão associadas à metformina em participantes diabéticos. No estudo de Defeudis *et al.*³², os GLP-1 RAs associaram-se a melhores pontuações da função erétil comparativamente à insulina, enquanto outros antidiabéticos apresentaram resultados semelhantes entre si. Adicionalmente, Cowart *et al.*³⁴ demonstrou que a tirzepatida reduz o risco de DE de forma mais acentuadas do que a sitagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4), e outros GLP-1 RA, sugerindo uma possível superioridade dentro e fora da classe.

A comparação entre agonistas do GLP-1 e tratamentos com testosterona, evidenciou que a TRT, embora eficaz na melhoria sintomática, não atua sobre a etiologia metabólica subjacente e pode comprometer a espermatogénese. Jensterle *et al.*²⁵ demonstrou que tanto a liraglutida como a TRT melhoraram a função sexual em homens com HF, mas através de vias distintas: enquanto a TRT aumenta diretamente a testosterona com supressão de LH e FSH, a liraglutida promove recuperação do eixo HHG, com aumentos de gonadotrofinas e melhoria metabólica associada à perda de peso. Resultados semelhantes foram descritos por Gregorič *et al.*²⁹, onde o

semaglutido apresentou benefícios superiores na qualidade espermática e parâmetros metabólicos, enquanto a TRT teve maior impacto nos vários domínios do IIEF-15 e no aumento da testosterona, novamente com supressão do eixo. La Vignera et al.²⁸ reforçou esta distinção ao mostrar que a liraglutida melhora simultaneamente parâmetros hormonais e da função erétil, superando tanto o uso de testosterona como de gonadotrofinas nestes desfechos. De forma consistente, o estudo com TZP de La Vignera et al.³⁰ evidenciou aumentos mais pronunciados de testosterona e gonadotrofinas comparativamente à testosterona exógena, sem diferenças significativas no que concerne à função erétil. No caso particular deste último ensaio, embora ambos os grupos tenham apresentado resultados estatisticamente significativos, o impacto nos níveis hormonais, refletida nas diferenças das médias destes parâmetros, foi superior no grupo tratado com TZP, sugerindo uma restauração mais fisiológica do eixo HHG.

Conforme descrito por Langroudi et al.³⁶, tem-se verificado, nos últimos anos, um aumento no número de notificações de eventos adversos de natureza sexual. A exenatida concentrou o maior número de relatos, que poderão ser explicados pelo seu maior tempo de permanência no mercado, comparativamente aos outros GLP-1 RAs. A partir de 2019, observa-se uma tendência crescente no número de notificações associadas ao semaglutido; contudo, em 2023, este foi ultrapassado pela tirzepatida. Este padrão poderá estar relacionado com o aumento expressivo da utilização dos GLP-1 RAs entre 2010 e 2024 em diversas populações, sendo o semaglutido e, mais recentemente, a tirzepatida, os principais impulsionadores desta tendência. Enquanto o semaglutido evidencia um crescimento progressivo desde 2019, a tirzepatida apresenta uma subida particularmente acentuada a partir de 2022.³⁷ No presente estudo, Langroudi et al.³⁶ observou que a DE foi o evento mais frequentemente reportado, seguida da diminuição da libido. Ainda assim, conclui-se que, apesar da existência de relatos de disfunção sexual masculina associados aos GLP-1 RAs, a associação observada é fraca e não apresenta relevância clínica significativa.

No que diz respeito aos possíveis efeitos adversos relacionados com esta classe farmacológica, não foram reportados eventos graves em nenhum dos artigos, tendo sido descritas apenas reações ligeiras, como cefaleia, astenia, náuseas e dor epigástrica, conforme observado por Lengsfeld et al.²⁰ e Jensterle et al.²⁵ em ensaios com dulaglutido e liraglutida, respetivamente.

Esta revisão apresenta algumas limitações metodológicas relevantes, como a heterogeneidade dos desenhos dos estudos, tamanhos amostrais reduzidos, tempos de seguimento variáveis e o risco de viés em alguns ensaios.

Um risco de viés alto foi calculado através do *Cochrane Risk of Bias 2* para 3 ensaios clínicos^{25,29,30}, e que por esta razão devem ser considerados com cautela. Jensterle et al.²⁵ e Gregorič et al.²⁹ principalmente por se tratarem ambos de ensaios abertos, sem ocultação, e La Vignera et al.³⁰ por não apresentar randomização. Os restantes estudos apresentaram riscos de viés baixo e moderado.

As comparações anteriormente realizadas não tiveram em conta as diferentes metodologias, que serão descritas de seguida. Em primeiro lugar o tamanho amostral, assim como o tempo de seguimento são variáveis entre os estudos. Quanto ao primeiro, houve uma variação entre 18 e 3725; já o tempo de seguimento variou entre 4 semanas e 5 anos. Em ambos

os casos, o estudo de Bajaj et al.¹³ foi o que demonstrou maior tamanho amostral e maior tempo de seguimento. Pelo contrário, Izzi-Engbeaya et al.¹⁹ apresentou o menor tamanho amostral e não reportou duração de seguimento entre as duas sessões interventivas. Para este último artigo, na avaliação do viés segundo o *Cochrane Risk of Bias tool 2* para estudos do tipo *crossover*, foi considerada a possibilidade de ter ocorrido efeito *carry-over*, dado que o período de *wash-out* (intervalo de tempo entre as 2 infusões) não foi relatado.

Adicionalmente, são utilizados GLP-1 RAs diferentes, o que permite tirar conclusões sobre a classe, e não compará-los fidedignamente entre si, neste tipo de revisão. Apenas 2 estudos^{7,34} realizaram uma comparação intraclasse dos GLP-1 RAs. Giagulli et al.⁷, observou níveis mais elevados de testosterona com liraglutida + metformina do que com dulaglutido + metformina, porém sem avaliação da significância estatística entre esta comparação; e Cowart et al.³⁴, mostrou que a tirzepatida reduz significativamente o risco de DE em comparação com outros fármacos, incluindo semaglutido e dulaglutido. De um modo geral, estudos com liraglutida e tirzepatida demonstraram melhores resultados nos parâmetros avaliados, enquanto que o semaglutido apresentou resultados relevantes, mas mais heterogêneos; a exenatida demonstrou benefícios moderados, e o dulaglutido evidenciou um perfil mais neutro. Apesar disto, seria pertinente a realização de mais estudos clínicos com o objetivo de comparar os vários GLP-1 RAs na fertilidade masculina, num mesmo contexto e aplicando a mesma metodologia, de forma a conseguirmos obter orientações claras no âmbito da consulta de andrologia em homens que potencialmente poderiam beneficiar desta terapêutica, nomeadamente em doentes com contexto de obesidade, DM2 ou HF.

Assim, os GLP-1 RAs como classe farmacológica parecem ser seguros do ponto de vista reprodutivo e sexual, podendo contribuir para melhorias destes domínios em contexto de patologia metabólica, sendo a perda ponderal potenciada por estes fármacos um mecanismo central nestes efeitos.

Conclusão

Os agonistas do recetor do GLP-1 demonstraram um perfil globalmente seguro e potencialmente benéfico na função reprodutiva e sexual masculina, ainda que fortemente dependente do contexto clínico. Em condições fisiológicas, os GLP-1 RAs não parecem exercer efeitos diretos relevantes sobre o sistema reprodutor masculino; porém, em homens com obesidade, DM2 ou hipogonadismo funcional, observa-se uma melhoria do perfil hormonal, espermático e da função sexual. Estes efeitos parecem ser sobretudo mediados pela perda ponderal induzida por esta classe farmacológica. Apesar dos resultados encorajadores, a heterogeneidade dos estudos e limitações metodológicas reforçam a necessidade de investigação futura mais robusta para consolidar o seu papel na prática clínica.

Apêndice

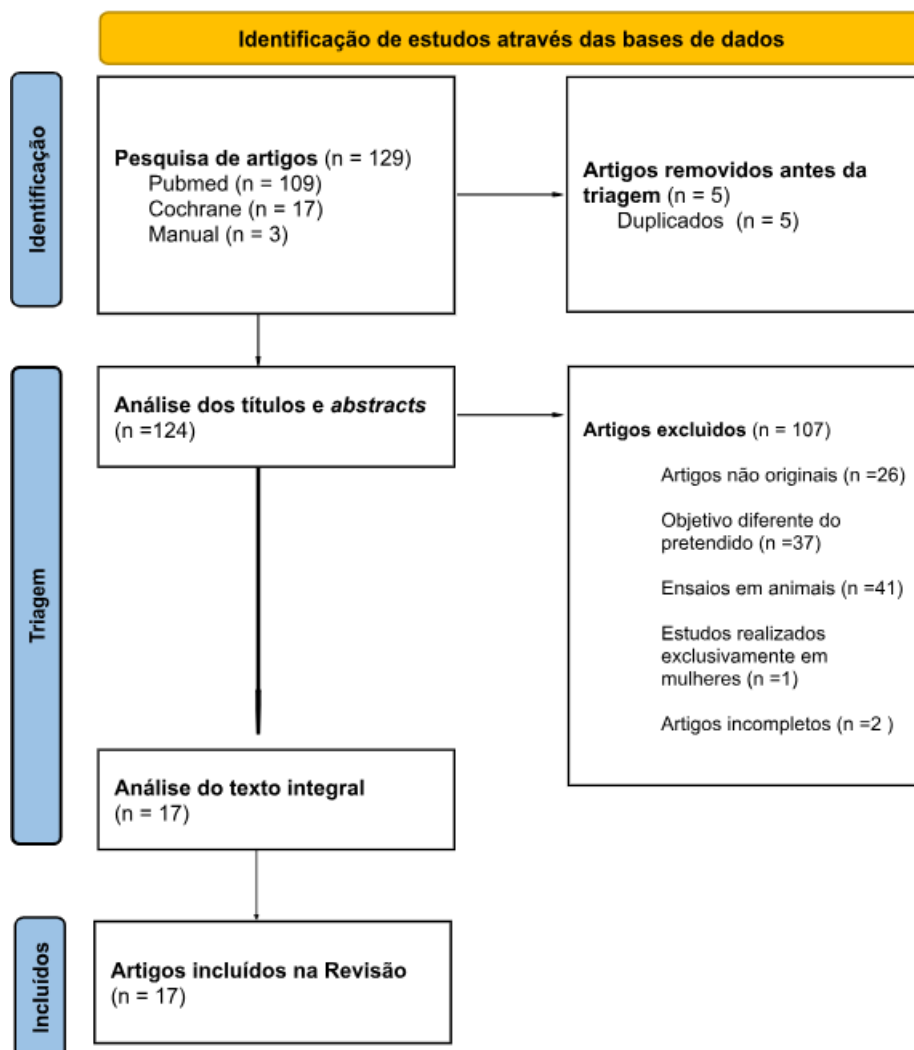


Figura 1- Fluxograma da metodologia de seleção de artigos

Tabela I- Avaliação do viés de ensaios clínicos randomizados e estudos do tipo *crossover* segundo o *Cochrane Risk of Bias 2*

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Viés
Izzi-Engbeaya et al. ¹⁹ (2020)	+	-	+	-	+	Moderado
Lengsfeld et al. ²⁰ (2024)	+	+	+	+	+	Baixo
Jensterle et al. ²⁵ (2019)	-	x	-	x	-	Alto
Andersen et al. ²⁷ (2022)	+	-	-	+	+	Moderado
Gregorič et al. ²⁹ (2025)	-	x	+	-	+	Alto
La Vignera et al. ³⁰ (2025)	x	x	+	-	-	Alto
Bajaj et al. ¹³ (2021)	+	+	-	+	-	Moderado

Domínio 1 (D1): Viés decorrente do processo de randomização
Domínio 2 (D2): Viés devido a desvios em relação às intervenções previstas
Domínio 3 (D3): Viés devido à falta de dados sobre os resultados
Domínio 4 (D4): Viés na medição dos resultados
Domínio 5 (D5): Viés na seleção do resultado relatado

Para cada domínio:

+

 Baixo risco

-

 Algumas preocupações

x

 Alto risco

Tabela II- Avaliação do viés de estudos coorte utilizando a Escala de *Newcastle-Ottawa*.

Para o estudo transversal foi utilizada a versão adaptada desta escala

*Escala de *Newcastle-Ottawa* adaptada para estudo transversal

Estudo	Seleção	Comparabilidade	Outcome	Viés
Shao et al. ²² (2018)	4/4	1/2	2/3	Baixo (7/9)
Giagulli et al. ⁷ (2020)	3/4	1/2	3/3	Baixo (7/9)
Graybill et al. ²⁶ (2021)	2/4	0/2	2/3	Moderado (4/9)
La Vignera et al. ²⁸ (2023)	4/4	0/2	2/3	Moderado (6/9)
Langroudi et al. ³⁶ (2025)*	2/5	0/2	3/3	Moderado (5/10)
Giagulli et al. ³¹ (2015)	3/4	1/2	3/3	Baixo (7/9)
Defeudis et al. ³² (2022)	4/4	2/2	1/3	Baixo (7/9)
Lisco et al. ³³ (2024)	4/4	2/2	3/3	Baixo (9/9)
Able et al. ³⁵ (2025)	4/4	1/2	2/3	Baixo (7/9)
Cowart et al. ³⁴ (2025)	4/4	2/2	2/3	Baixo (8/9)

Tabela III- Sumário dos estudos incluídos

Parâmetros endócrinos: Testosterona total (TT), testosterona livre (TL), testosterona biodisponível (TB), Hormona Luteinizante (LH), Hormona Folículo-Estimulante (FSH), Globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG). Medidas antropométricas: altura, peso, Índice de Massa Corporal (IMC), perímetro abdominal. Parâmetros metabólicos: glicemia plasmática, HbA1c, Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), perfil lipídico, e prova de tolerância oral à glicose (PTGO), percentagem de gordura corporal total. Parâmetros espermáticos: volume espermático, motilidade total e progressiva, morfologia normal, concentração e número total de espermatozóides no ejaculado. Questionários: Questionário de Funcionamento Sexual do Massachusetts General Hospital (MGH-SFQ) para avaliar o desejo sexual; Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM) e Aging Male Symptoms (AMS) para avaliar a função sexual; Questionário de Saúde do Paciente para depressão (PHQ-9) para avaliar o humor; International Index of Erectile Function (IIEF) para avaliar a presença e a gravidade da disfunção erétil; Binge Eating Scale (BES) para avaliar o comportamento alimentar. Outros parâmetros: proteína C reativa (PCR), antígeno específico da próstata (PSA), análise da composição corporal através de bioimpedância (BIA).

Estudo	Protocolo	Outcomes	Resultados	Viés
Giagulli <i>et al.</i>³¹ (2015) Estudo observacional retrospectivo	43 homens obesos, diabéticos, hipogonádicos, com DE de início recente (<14 no IIEF-15) e idades entre os 45 e 59 anos foram divididos em dois grupos conforme o momento de aparecimento do hipogonadismo: após a puberdade (n=30) e antes da puberdade (n=13). Todos iniciaram tratamento com undecanoato de testosterona e metformina inicialmente.	IIEF-15, SHBG, TT e HbA1c	Após 1 ano, todos os doentes evidenciaram uma melhoria significativa da DE e dos níveis de TT. No segundo ano, a adição de LIRA, permitiu atingir o controlo glicémico desejado, com um aumento adicional dos níveis de SHBG e de testosterona, bem como uma melhoria estatisticamente significativa da função erétil. Em contraste, nos grupos que receberam testosterona e metformina durante o segundo ano, não ocorreu melhoria da função erétil.	Baixo
Shao <i>et al.</i>²² (2018) Estudo observacional prospetivo	Ao longo de 12 semanas, 176 homens obesos com DM2 foram incluídos no estudo: 90 participantes no grupo tratado com exenatida e metformina e 86 no grupo glimepirida e metformina, com uma média de idades de 44 anos.	Medidas antropométricas, parâmetros metabólicos, TT, TL, TB, LH, SHBG, ADAM e AMS	Ambos os grupos registaram aumento nos níveis séricos de TT, embora esse aumento tenha sido mais acentuado no grupo EXE + MET, principalmente em participantes com perdas de peso ≥5%. Os níveis de SHBG aumentaram em ambos os grupos, com maior expressão no grupo EXE + MET, enquanto os níveis de LH não apresentaram alterações significativas. Relativamente à função sexual, ambos os questionários apresentaram resultados positivos.	Baixo
Jensterle <i>et al.</i>²⁵ (2019) Ensaio clínico randomizado, prospetivo e aberto	Durante 16 semanas, 30 homens obesos com HF, com uma média de idades de 46,5 anos, foram aleatoriamente distribuídos para receber 3 mg de liraglutida uma vez por dia ou 50 mg de gel transdérmico de testosterona a 1% uma vez por dia.	Avaliação autorrelatada do número de ereções matinais, ejaculações e da libido, AMS, TT, SHBG, LH, FSH, Parâmetros metabólicos e antropométricos	LIRA promoveu uma perda de peso de 6%, associada a melhorias nos parâmetros antropométricos e no controlo glicémico. Além disso, levou a um aumento modesto da TT e à recuperação do eixo HHG, assim como melhoria da função sexual. Por outro lado, a TRT resultou num aumento mais expressivo da TT, com melhorias na função sexual, e na resistência à insulina. No entanto, suprimiu a LH e a FSH e não teve impacto relevante no peso corporal.	Alto
Izzi-Engbeaya <i>et al.</i>¹⁹ (2020) Estudo clínico do tipo crossover, randomizado, controlado por placebo e de ocultação simples	Foram selecionados 18 homens saudáveis eugonadaís, com uma média de idades de 24 anos. Todos os participantes atenderam a 2 sessões, uma para administração de 0,8 pmol/kg/min de GLP-1 e outra para administração de um placebo, cuja ordem foi aleatória.	GLP-1 plasmático total, Testosterona, LH, FSH, Glicemia, Insulina	Observou-se que a administração do GLP-1 não teve efeito significativo a nível hormonal. Não houve diferenças significativas entre os níveis séricos de LH, FSH e testosterona durante a administração do veículo e do GLP-1, nem da pulsatilidade de LH e da testosterona.	Moderado
Giagulli <i>et al.</i>⁷ (2020) Estudo observacional retrospectivo	Foram incluídos 71 homens adultos com idades entre os 45 e os 58 anos, obesos e com DM2 não controlada, DE leve a moderada e suspeita de HF. Foi prescrita MET, ou caso já estivessem medicados com este fármaco, adicionado um iSGLT2 ou um GLP-1 RA.	Medidas antropométricas, pressão arterial, parâmetros metabólicos, função hepática e renal; parâmetros endócrinos e IIEF-5	No final do seguimento, 94% dos participantes com perda de peso >10% atingiram níveis adequados de testosterona. Por outro lado, doentes com HbA1c <6,5% apresentaram uma menor prevalência de TT ≥300 ng/dL. Relativamente à função erétil, verificou-se uma melhoria global em todos os grupos após 12 meses, sobretudo associada à perda de peso.	Baixo

Estudo	Protocolo	Outcomes	Resultados	Viés
Graybill <i>et al.</i> ²⁶ (2021) Estudo coorte prospetivo	51 homens com uma média de idades de 57 anos iniciaram um GLP-1 RA para o tratamento da DM2, por um período mínimo de 6 meses. O agonista prescrito foi a exenatida 2 mg de libertação prolongada 2 mg por semana, com exceção de um participante que, após três meses, alterou para o dulaglutido 0,75 mg por semana.	Medidas antropométricas, Parâmetros metabólicos, TT, TL, SHBG	Após seis meses, as perdas de peso foram modestas (cerca de 2,27 kg), com uma redução de 0,7% da HbA1c. Não se observaram alterações significativas na TT nem na TL, embora tenha ocorrido um aumento significativo da SHBG de 36 para 41 nmol/L. Verificou-se que homens com níveis basais mais baixos de testosterona (<320 ng/dL) apresentaram aumentos da TT e TL, enquanto aqueles com níveis basais mais elevados tiveram uma redução destes valores. Indivíduos com uma redução maior da HbA1c (≥1%) tiveram um aumento da TT.	Moderado
Bajaj <i>et al.</i> ¹³ (2021) Estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo	3725 homens com idade média de 66 anos e mais de 50 anos de idade, com DM2 e fatores de risco cardiovasculares, foram aleatoriamente atribuídos para receber dulaglutido ou placebo.	IIEF-15	Após a intervenção a presença de DE moderada ou grave, foi ligeiramente inferior no grupo tratado com dulaglutido (73,8%) em comparação com o placebo (75,7%). Houve uma menor incidência de DE em homens atribuídos ao dulaglutido versus placebo no subgrupo com doença cardiovascular prévia. O uso de iPDE5 foi semelhante entre os grupos.	Moderado
Defeudis <i>et al.</i> ³² (2022) Estudo observacional prospectivo	De novembro de 2021 a março de 2022, foram incluídos no estudo 163 homens adultos, com idade média de 63 anos e IMC médio de 28 kg/m ² , que realizavam diferentes fármacos hipoglicemiantes, dos quais 90,8% dos doentes apresentava diagnóstico de DM e 9,2% de pré-DM.	IIEF-5	Na análise dos fatores associados à função erétil, a idade e a duração da diabetes mostraram uma associação significativa, embora de pequena magnitude, verificando-se uma diminuição progressiva da pontuação do IIEF-5 com o aumento de ambas. Os doentes sob GLP-1 RAs apresentaram uma pontuação média mais elevada no IIEF-5, do que os tratados com insulina, enquanto os restantes fármacos mostraram resultados semelhantes entre si.	Baixo
Andersen <i>et al.</i> ²⁷ (2022) Estudo randomizado, controlado e duplamente cego	47 homens obesos com idades entre 20 e 63 anos, realizaram inicialmente uma dieta com restrição calórica (800 kcal/dia), e em seguida foram distribuídos pelos quatro grupos de intervenção: o grupo 1 não teve intervenção; o grupo 2 realizou exercício físico de acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde; o grupo 3 realizou LIRA 3 mg por dia; e o grupo 4 realizou uma combinação de exercício com LIRA. Após 1 ano, 37 participantes completaram o estudo.	Medidas antropométricas, parâmetros metabólicos, PCR, parâmetros espermáticos.	Após 8 semanas de dieta hipocalórica a concentração de espermatozóides aumentou 1,49 vezes, e a contagem total de espermatozóides subiu 1,41 vezes. O número de indivíduos com oligozoospermia reduziu de 8 para 6, e de indivíduos com contagens extremamente baixas de espermatozóides (<1 milhão) diminuiu de 6 para 1. Após 1 ano, a manutenção da perda de peso foi mais eficaz nos grupos com exercício e/ou LIRA, sobretudo no grupo que os combina. Nos homens que mantiveram perdas de peso superiores a 11,7 kg, a concentração de espermatozóides aumentou 1,71 vezes e a contagem total 1,97 vezes em comparação com os valores iniciais, enquanto o volume espermático e a motilidade permaneceram estáveis. O aumento sustentado da concentração de espermatozóides foi mais evidente nos grupos que receberam liraglutida.	Moderado

Estudo	Protocolo	Outcomes	Resultados	Viés
La Vignera <i>et al.</i> ²⁸ (2023) Estudo coorte prospetivo	110 homens obesos e idades entre os 18 e os 35 anos, com HF e DE grave sem resposta ao tratamento com iPDE5 foram divididos em três grupos de acordo com o seu desejo de ter filhos. O grupo A era constituído por homens que procuravam ativamente a paternidade, aos quais foi administrado gonadotrofinas; o grupo B, por homens que não pretendiam ter filhos que receberam LIRA 3 mg por dia; e o grupo C, por homens que já tinham sido pais, foram tratados com testosterona transdérmica 60 mg por dia. O estudo decorreu durante 4 meses.	Medidas antropométricas, parâmetros metabólicos, TT, FSH, LH, SHBG, PSA, hematócrito, parâmetros seminais, IIEF-5 e frequência do uso de iPDE5	Os doentes tratados com LIRA, apresentaram melhorias significativas. Paralelamente à redução estatisticamente significativa dos parâmetros antropométricos, houve uma melhoria marcada nos níveis hormonais neste grupo, com aumentos expressivos da TT em 192,9% e da SHBG em 157,1%, bem como níveis mais elevados de FSH e LH. Observou-se ainda uma redução do índice HOMA-IR. Além disso, os parâmetros espermáticos melhoraram substancialmente, destacando-se o aumento significativo da motilidade espermática em 142,9% com a toma da LIRA, enquanto que o grupo que realizou gonadotrofinas registou um aumento de 58,3%. O grupo tratado com LIRA, teve melhores pontuações no IIEF-5 e uma menor utilização de iPDE5.	Moderado
Lengsfeld <i>et al.</i> ²⁰ (2024) Estudo clínico do tipo <i>crossover</i> , randomizado, duplamente cego e controlado por placebo	Foram incluídos 24 homens saudáveis eugonadaís, com idades entre os 18 e 50 anos e com vida sexual ativa e satisfatória, alocados para realizar DULA 1,5 mg ou placebo durante quatro semanas. Todos os participantes realizaram ambas as intervenções sequencialmente e em ordens aleatórias.	MGH-SFQ, PHQ-9, TT, TL, FSH, LH, SHBG, Parâmetros espermáticos	Não foi encontrada evidência de um impacto negativo do tratamento de 4 semanas com dulaglutido sobre o desejo sexual. Os níveis hormonais, assim como os parâmetros espermáticos, permaneceram dentro dos valores esperados para a idade, sem diferenças significativas entre os tratamentos.	Baixo
Lisco <i>et al.</i> ³³ (2024) Estudo coorte retrospectivo	Foram incluídos 108 homens com DM2 e DE, com idades entre 56 e 65 anos e elevada prevalência de comorbilidades. Os dados foram extraídos de uma base de dados relativa a doentes com seguimento de 12 meses sob tratamento estável com metformina isolada (n=45) e com agonistas do recetor do GLP-1 adicionados à metformina (n=63).	Peso corporal, TT, TL e IIEF-5	A associação de GLP-1 RA à MET demonstrou benefícios nos parâmetros antropométricos e metabólicos, com aumento dos níveis de TT e TL e da pontuação média no IIEF-5 de 15,3 para 18,9. Os doentes sob MET isolada apresentaram um ligeiro agravamento do controlo glicémico, pouca variação ponderal, diminuição da TT, embora com uma melhoria modesta da função erétil. A melhoria da função erétil na associação farmacológica esteve relacionada sobretudo com valores basais mais elevados do IIEF-5, presença de estenose carotídea e perda de peso.	Baixo
Gregorič <i>et al.</i> ²⁹ (2025) Ensaio clínico randomizado aberto	Durante 24 semanas, participaram no estudo 25 homens com idades entre os 46 e os 60 anos, diagnosticados com DM2, obesidade e HF, dos quais 13 foram incluídos no grupo em que foi administrado semaglutido 1 mg por semana, e 12 no grupo tratado com undecanoato de testosterona intramuscular 1000 mg a cada 10 a 12 semanas.	Parâmetros espermáticos, TT, LH, FSH, IIEF-15, AMS, medidas antropométricas, parâmetros metabólicos	O grupo SEMA apresentou valores significativamente superiores de espermatozóides morfológicamente normais, concentração espermática e número total de espermatozóides. No questionário AMS foi observada uma melhoria em ambos os grupos. No IIEF-15, o grupo TRT apresentou melhorias em vários domínios, enquanto o grupo SEMA apenas melhorou no domínio do desejo sexual. A TT aumentou em ambos os grupos, mais evidente no grupo TRT, porém com supressão da LH e FSH, ao contrário do grupo SEMA.	Alto

Estudo	Protocolo	Outcomes	Resultados	Viés
La Vignera <i>et al.</i> ³⁰ (2025) Estudo piloto controlado	83 homens com uma média de idades de 55 anos, com obesidade, HF e DE moderada e grave (IIEF-5 entre 5 e 12), foram distribuídos por um dos seguintes grupos de tratamento: 28 para o grupo A que recebeu TZP 5 mg semanalmente; 30 para o grupo B que não recebeu tratamento farmacológico; 25 no grupo C que recebeu testosterona transdérmica.	Medidas antropométricas, parâmetros metabólicos, BES, composição corporal por bioimpedância (BIA); IIEF-5; LH, FSH, TT, SHBG, 17β-estradiol	Após dois meses, o grupo que recebeu TZP apresentou melhorias mais acentuadas nos parâmetros antropométricos. O aumento na pontuação do IIEF-5 foi maior com a TZP em comparação com o grupo B, mas não significativamente diferente do grupo C. Quanto aos níveis hormonais, o grupo tratado com TZP apresentou um aumento significativo para LH, FSH e TT, acompanhados de uma diminuição acentuada do 17β-estradiol. O grupo B mostrou melhorias mais moderadas, enquanto o grupo tratado com testosterona, apresentou variações mais heterogêneas, com aumento de LH, diminuição de FSH, aumento da TT e aumento do 17β-estradiol.	Alto
Langroudi <i>et al.</i> ³⁶ (2025) Estudo transversal	Foi realizada uma análise de dados da plataforma FAERS, uma base de dados de vigilância que recolhe informação sobre reações adversas a medicamentos, para identificar relatos de disfunção sexual masculina associados a agonistas do recetor GLP-1.	Eventos sexuais adversos associados a GLP-1 RAs	O estudo identificou 182 casos de eventos sexuais adversos associados a GLP-1 RAs, entre 2005 e início de 2024, com um aumento dos relatos particularmente acentuado em 2023. Nos últimos 5 anos, o SEMA apresentou uma tendência crescente de relatos, sendo ultrapassado pela TZP em 2023. A EXE concentrou o maior número de relatos (24,2%), seguida do SEMA (21,4%) e da LIRA (20,9%). A DE foi o evento mais frequentemente reportado (71,4%), seguida pela diminuição da libido (15,1%). Apesar disto, as medidas de desproporcionalidade foram consistentemente baixas, indicando uma associação fraca e sem relevância clínica significativa entre os GLP-1 RAs e a disfunção sexual masculina.	Moderado
Able <i>et al.</i> ³⁵ (2025) Estudo coorte	Foi utilizada a base de dados TriNetX e foram incluídos 3094 homens obesos não diabéticos entre os 18 e os 50 anos de idade, tratados com semaglutida. O grupo controlo tinha a mesma dimensão e características semelhantes.	Desenvolver disfunção erétil e/ou necessitar de iPDE-5	Os resultados mostraram que os homens tratados com semaglutido apresentaram maior probabilidade de desenvolver disfunção erétil e/ou necessitar de iPDE-5 (1,47% vs. 0,32%), bem como maior risco de défice de testosterona (1,53% vs. 0,80%), em comparação com o grupo controlo.	Baixo
Cowart <i>et al.</i> ³⁴ (2025) Estudo de coorte retrospectivo	Foi utilizada a base de dados TriNetX, entre 13 de maio de 2022 e 17 de maio de 2025. Foram incluídos doentes do sexo masculino com idades entre 18 e 70 anos, com DM2 e sem historial prévio de DE. Foram realizadas três comparações com tirzepatida e os seguintes fármacos: sitagliptina, semaglutido injetável ou dulaglutido.	Diagnóstico de DE ou necessidade de prescrição de iPDE-5	Os doentes tratados com tirzepatida apresentaram menor incidência de novos diagnósticos de DE e menor necessidade de terapêutica com iPDE-5, em comparação com os outros fármacos. Esta redução foi mais pronunciada quando comparado com o dulaglutido, seguido da semaglutido e da sitagliptina. O benefício foi consistente em todos os grupos etários, sendo mais evidente entre os 40 e os 69 anos.	Baixo

Referências Bibliográficas

1. Eisenberg ML, Esteves SC, Lamb DJ, et al. Male infertility. *Nat Rev Dis Primer*. 2023;9(1):49. doi:10.1038/s41572-023-00459-w
2. Huang R, Chen J, Guo B, Jiang C, Sun W. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options. *Mol Med*. 2024;30(1):11. doi:10.1186/s10020-023-00771-x
3. GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2025;405(10481):813–38. doi:10.1016/S0140-6736(25)00355-1
4. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119
5. Collins CE, Jensen ME, Young MD, Callister R, Plotnikoff RC, Morgan PJ. Improvement in erectile function following weight loss in obese men: the SHED-IT randomized controlled trial. *Obes Res Clin Pract*. 2013;7(6):e450-454. doi:10.1016/j.orcp.2013.07.004
6. Service CA, Puri D, Al Azzawi S, Hsieh TC, Patel DP. The impact of obesity and metabolic health on male fertility: a systematic review. *Fertil Steril*. 2023;120(6):1098–111. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.10.017
7. Giagulli VA, Castellana M, Carbone MD, et al. Weight loss more than glycemic control may improve testosterone in obese type 2 diabetes mellitus men with hypogonadism. *Andrology*. 2020;8(3):654–62. doi:10.1111/andr.12754
8. Molina-Vega M, Muñoz-Garach A, Damas-Fuentes M, Fernández-García JC, Tinahones FJ. Secondary male hypogonadism: a prevalent but overlooked comorbidity of obesity. *Asian J Androl*. 2018;20(6):531–8. doi:10.4103/aja.aja_44_18
9. van Hulsteijn LT, Pasquali R, Casanueva F, et al. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(1):11–21. doi:10.1530/EJE-19-0666
10. Pizzol D, Smith L, Fontana L, et al. Associations between body mass index, waist circumference and erectile dysfunction: a systematic review and META-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):657–66. doi:10.1007/s11154-020-09541-0
11. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington: American psychiatric association; 2013.
12. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822–30. doi:10.1016/s0090-4295(97)00238-0

13. Bajaj HS, Gerstein HC, Rao-Melacini P, et al. Erectile function in men with type 2 diabetes treated with dulaglutide: an exploratory analysis of the REWIND placebo-controlled randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(8):484–90. doi:10.1016/S2213-8587(21)00115-7
14. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999;11(6):319–26. doi:10.1038/sj.ijir.3900472
15. Neijenhuijs KI, Holtmaat K, Aaronson NK, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF)-A Systematic Review of Measurement Properties. *J Sex Med.* 2019;16(7):1078–91. doi:10.1016/j.jsxm.2019.04.010
16. Celletti F, Farrar J, De Regil L. World Health Organization Guideline on the Use and Indications of Glucagon-Like Peptide-1 Therapies for the Treatment of Obesity in Adults. *JAMA.* 2026;335(5):434–8. doi:10.1001/jama.2025.24288
17. Alharbi AG. GLP-1 receptor agonism: a transformative approach for managing type-2 diabetes and obesity. *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc.* 2025;33(5):34. doi:10.1007/s44446-025-00038-y
18. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, et al. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8194. doi:10.3390/ijms23158194
19. Izzi-Engbeaya C, Jones S, Crustna Y, et al. Effects of Glucagon-like Peptide-1 on the Reproductive Axis in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):1119–25. doi:10.1210/clinem/dgaa072
20. Lengsfeld S, Probst L, Emara Y, et al. Effects of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on sexuality in healthy men: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *EBioMedicine.* 2024;107:105284. doi:10.1016/j.ebiom.2024.105284
21. Pereira H. [Psychometric validation of the Portuguese version of the Massachusetts General Hospital - Sexual Functioning Questionnaire]. *Rev Int Androl.* 2018;16(3):102–6. doi:10.1016/j.androl.2017.06.003
22. Shao N, Yu XY, Yu YM, et al. Short-term combined treatment with exenatide and metformin is superior to glimepiride combined metformin in improvement of serum testosterone levels in type 2 diabetic patients with obesity. *Andrologia.* 2018;50(7):e13039. doi:10.1111/and.13039
23. Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T, et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: Update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:15. doi:10.1186/1477-7525-1-15
24. Mohamed O, Freundlich RE, Dakik HK, et al. The quantitative ADAM questionnaire: a new tool in quantifying the severity of hypogonadism. *Int J Impot Res.* 2010;22(1):20–4. doi:10.1038/ijir.2009.35

25. Jensterle M, Podbregar A, Goricar K, Gregoric N, Janez A. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect*. 2019;8(3):195–202. doi:10.1530/EC-18-0514
26. Graybill S, Hatfield J, Kravchenko M, et al. Neutral effect of exenatide on serum testosterone in men with type 2 diabetes mellitus: A prospective cohort. *Andrology*. 2021;9(3):792–800. doi:10.1111/andr.12966
27. Andersen E, Juhl CR, Kjølner ET, et al. Sperm count is increased by diet-induced weight loss and maintained by exercise or GLP-1 analogue treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2022;37(7):1414–22. doi:10.1093/humrep/deac096
28. La Vignera S, Condorelli RA, Calogero AE, Cannarella R, Aversa A. Sexual and Reproductive Outcomes in Obese Fertile Men with Functional Hypogonadism after Treatment with Liraglutide: Preliminary Results. *J Clin Med*. 2023;12(2):672. doi:10.3390/jcm12020672
29. Gregorič N, Šikonja J, Janež A, Jensterle M. Semaglutide improved sperm morphology in obese men with type 2 diabetes mellitus and functional hypogonadism. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(2):519–28. doi:10.1111/dom.16042
30. La Vignera S, Cannarella R, Garofalo V, et al. Short-term impact of tirzepatide on metabolic hypogonadism and body composition in patients with obesity: a controlled pilot study. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2025;23(1):92. doi:10.1186/s12958-025-01425-9
31. Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MI, et al. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology*. 2015;3(6):1094–103. doi:10.1111/andr.12099
32. Defeudis G, Di Tommaso AM, Di Rosa C, et al. The Role of Antihyperglycemic Drugs and Diet on Erectile Function: Results from a Perspective Study on a Population with Prediabetes and Diabetes. *J Clin Med*. 2022;11(12):3382. doi:10.3390/jcm11123382
33. Lisco G, Bartolomeo N, De Tullio A, et al. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists boost erectile function in men with type 2 diabetes mellitus complaining of erectile dysfunction: A retrospective cohort study. *Andrology*. 2024;12(3):633–42. doi:10.1111/andr.13519
34. Cowart K, Murphy C, Carris N. Association of tirzepatide with erectile dysfunction in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2025;39(10):109116. doi:10.1016/j.jdiacomp.2025.109116
35. Able C, Liao B, Saffati G, et al. Prescribing semaglutide for weight loss in non-diabetic, obese patients is associated with an increased risk of erectile dysfunction: a TriNetX database study. *Int J Impot Res*. 2025;37(4):315–9. doi:10.1038/s41443-024-00895-6
36. Pourabhari Langroudi A, Chen AL, Basran S, et al. Male sexual dysfunction associated with GLP-1 receptor agonists: a cross-sectional analysis of FAERS data. *Int J Impot Res*. 2025;37(8):661–7. doi:10.1038/s41443-025-01061-2

37. Li P, Varghese JS, Shah MK, et al. Prescribing Trends of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes or Obesity. *JAMA Netw Open*. 2025;8(10):e2540890. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.40890

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

