

O USO DA METFORMINA NO TRATAMENTO DAS MULHERES PORTADORAS DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

Sahar Zahwi¹
Batoul Ali Mohamad Mustapha¹
Sheila Caroline Vendrame Maikot²
Ana Carolina Martins Gomes³
Gabrielle Racoski Custódio⁴

RESUMO

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma das desordens endocrinológicas que ocorre em mulheres na idade reprodutiva, entre 15 e 49 anos. A deficiência ou a falta crônica de ovulação é um dos principais sinais da síndrome. Assim, esse sintoma ajuda a detectá-la. A ultrassonografia pélvica é o exame que apoia o diagnóstico. Diante deste contexto, faz-se necessário ressaltar as terapias medicamentosas disponíveis para o tratamento das manifestações clínicas, a fim de obter melhores resultados e evitar o aparecimento de maiores complicações à saúde de mulheres portadoras da SOP. Existe uma prevalência de resistência à insulina de 54,2% a 70,6% em mulheres com SOP. Sendo assim, mais recentemente drogas sensibilizadoras de insulina têm sido utilizadas como opção terapêutica para esta síndrome. O presente estudo objetivou identificar, através de uma revisão narrativa, as evidências dos benefícios e malefícios do uso da metformina no tratamento das mulheres portadoras da SOP. A metformina tem sido explorada e expandida para atuar sobre tecidos específicos, tais como o ovário, pois existe associação conhecida entre as concentrações de insulina e a infertilidade anovulatória. Estudos evidenciam os benefícios desta medicação, tais como, auxilia na melhora do metabolismo da glicose, na resistência insulínica, contribuindo no tratamento da infertilidade, induzindo a ovulação em mulheres anovulatórias, obtendo um aumento significativo das taxas de ovulação. Além das evidências do aumento significativo das taxas de gravidez e menores taxas de diabetes gestacional, consequentemente obtendo uma diminuição de abortos espontâneos. Levando em consideração, a metformina tem mínimos efeitos colaterais e contornáveis.

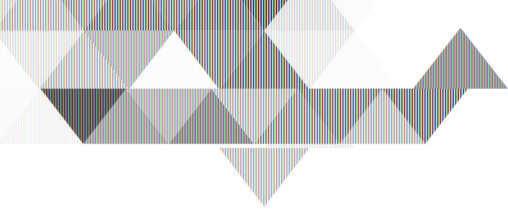
Palavras-chave: Infertilidade; Metformina; Resistência à Insulina; Síndrome do Ovário Policístico (SOP).

¹ Acadêmicas de Graduação do Curso de Farmácia do Instituto de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (IESFI), Foz do Iguaçu - PR, batoulmustapha75@gmail.com; saharzahwi12345@gmail.com;

² Mestre em Ciências Farmacêuticas e Docente do Curso de Farmácia do Instituto de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (IESFI), Foz do Iguaçu – PR, sheilavendrame@hotmail.com;

³ Doutoranda em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Catarina e Docente Curso de Farmácia do Instituto de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (IESFI), Foz do Iguaçu – PR, ana.gomes146@docente.suafaculdade.com.br;

⁴ Professora orientadora, Mestre em Ciências Farmacêuticas e Docente do Curso de Farmácia do Instituto de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (IESFI), Foz do Iguaçu – PR, gabrielle.custodio@docente.suafaculdade.com.br



INTRODUÇÃO

SOP é uma das desordens endocrinológicas que ocorre em mulheres na idade reprodutiva, com prevalência de 6 a 10%. Esta síndrome afeta no mundo todo, aproximadamente 105 milhões de mulheres, numa faixa etária entre 15 e 49 anos. Ainda não são conhecidas as causas. Acredita-se que esteja influenciada pelo meio ambiente gestacional, por fatores ambientais, tais como a exposição a andrógenos e que poderá estar relacionada com a genética (SILVA; PARTINI; KATER, 2017).

Caracteriza-se pela presença de anovulação, alteração do ciclo menstrual, problemas de pele, infertilidade e hiperandrogenismo e está, frequentemente, associada à obesidade, dislipidemia, hipertensão, diabetes tipo 2 e problemas cardiovasculares, podendo até causar câncer de útero e endométrio, se não for adequadamente tratada, além de ser fator de risco para a depressão e ansiedade (COSTA; VIANA; OLIVEIRA, 2017).

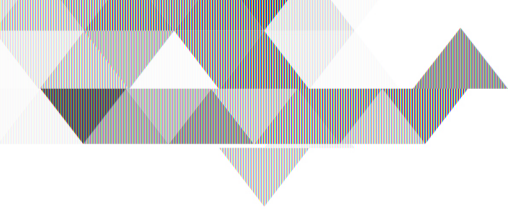
Existe uma prevalência de resistência à insulina de 54,2% a 70,6% em mulheres com SOP (DUARTE, 2018). Por esse motivo, mais recentemente, drogas sensibilizadoras de insulina têm sido utilizadas como opção terapêutica para esta síndrome (ARIE et al., 2019).

Dentre os sensibilizadores de insulina o uso de metformina tem se tornado o de escolha, pois estudos demonstraram a capacidade de regular o transtorno menstrual, tratar hirsutismo, induzir a ovulação - acarretando o aumento das taxas de gestação -, além de possuir ação multifatorial como, diminuir a resistência insulínica e conseqüente redução da hiperinsulinemia. Além disso, as taxas de diabetes gestacional e de abortamento espontâneo se tornam menores em mulheres que engravidam (TROVÓ; TIYO, 2017).

O presente estudo objetivou identificar, através de uma revisão narrativa, as evidências dos benefícios e malefícios do uso da metformina no tratamento das mulheres portadoras da SOP.

METODOLOGIA

Realizou-se a pesquisa narrativa através da busca na literatura abrangendo as línguas inglesa e portuguesa, utilizando os termos “metformina”, “SOP”, “síndrome de ovários policísticos” e “insulina”. A principal ferramenta utilizada foi buscador de documentos acadêmicos, *Google Acadêmico*.



A pesquisa foi realizada nos meses de março a novembro de 2020, com período de busca de 2015 em diante.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, onde foram relatados desfechos de nascidos vivos, diminuição de abortos espontâneos, gravidez, resistência insulínica, aumento significativo das taxas de ovulação. De forma complementar alguns conceitos abordados, revisões de atualização encontradas foram incluídas.

REFERENCIAL TEÓRICO

SOP

A SOP é um distúrbio endócrino que afeta mulheres na idade reprodutiva, levando à formação de cistos nos ovários, que fazem com que aumentem de tamanho em até cinco vezes, conseqüentemente provocando alterações nos níveis hormonais. O ovário irá perder seu aspecto normal, devido aos números de folículos, que poderá variar de 20 a 100 por ovário, com 1 a 15 mm de diâmetro (SILVA; PARDINI; KATER, 2017).

A deficiência ou a falta crônica de ovulação se dão como principal sinal da síndrome. A detecção se dá através de alguns sintomas, tais como: aumento de pelos num padrão masculino; ganho de peso; acne; distúrbios menstruais desde a primeira ocorrência do fluxo; redução de energia; mudanças de humor, depressão, ansiedade e cefaléias (WIESS; CLAPAUCH, 2016). Estima-se que cerca de 75% das mulheres portadoras de SOP tenham infertilidade, podendo causar vários desconfortos psicossociais e influenciar negativamente no bem-estar emocional e na qualidade de vida (BARACAT, 2015).

O diagnóstico ocorre através da ultrassonografia pélvica, detectando vários folículos na superfície de cada ovário, levando em comparação como um colar de pérolas (MOURA; et al., 2018).

TRATAMENTO DA SOP

Até então não foi descoberto uma cura para a SOP. Portanto, com um diagnóstico adequado e o controle dos sintomas, ambos ajudarão na prevenção e no tratamento dos problemas ocasionados (JOHNSON, 2017).



A escolha do tratamento dependerá da gravidade dos sintomas e dos objetivos específicos, considerando sempre as possíveis consequências em longo prazo. Alterações no estilo de vida é a abordagem mais efetiva, barata e sem efeitos colaterais, baseada na prática de atividades físicas regulares e dieta balanceada (FARIA, 2019).

O tratamento hormonal com terapia combinada estrógeno-progesterona continua sendo a principal opção para hiperandrogenismo em mulheres que não desejam engravidar (BARACAT; 2015).

Há também os sensibilizadores da insulina, estas drogas diminuem tanto a hiperinsulinemia como a hiperandrogenemia, além de apresentar benefícios sobre o perfil lipídico, pressão arterial e ovulação. A redução dos andrógenos ocorre pela influência direta na esteroidogênese nos ovários, pela diminuição dos níveis de insulina e aumento da Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG). A metformina tem sido sugerida como primeira escolha no tratamento em mulheres com SOP, distúrbios metabólicos e reprodutivos (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015).

MECANISMO DE AÇÃO DA METFORMINA QUE JUSTIFICAM O SEU USO NO TRATAMENTO DA SOP

Pertencendo ao grupo das biguanidas, em 1957, foi descrita para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2. Em 1994, a metformina foi descrita para o tratamento da SOP (BARACAT, 2015). A importância da metformina no tratamento da infertilidade em mulheres com SOP pode ser compreendida pelos seus mecanismos de ação sobre os vários caminhos da esteroidogênese no ovário (SILVA-DE-SA, 2018).

De acordo com os estudos, as mulheres portadoras da SOP apresentam uma atividade aumentada do CYP17 e que agentes como a metformina comprovam eficácia ao impedir os efeitos da hiperinsulinemia sobre a síntese androgênica e crescimento folicular, através das suas ações diretas e/ou indiretas sobre as vias de sinalização na esteroidogênese (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015).

O acúmulo de folículos nos ovários, surgem através da liberação de altos níveis de testosterona ocasionando elevados níveis de insulina e IGF-1 no ovário, ao mesmo tempo em há uma supressão da produção da SHBG, levando a uma maior disponibilidade das frações livres dos androgênios (TANG; LORD; NORMAN, 2016).



Indiretamente, a metformina age sobre o ovário diminuindo os níveis excessivos de insulina, e desencadeando assim a eliminação do CYP17 das células da teca. A diminuição de insulina ainda resulta no bloqueio dos receptores LH (BATISTA, 2017). Assim, a influência da metformina sobre as vias de sinalização das células do folículo ovariano, resulta na diminuição da síntese androgênica e restabelece a ovulação (DUARTE, 2018).

AS FUNÇÕES DA METFORMINA NO TRATAMENTO DA SOP

A metformina tem sido explorada e expandida para atuar sobre tecidos específicos, tais como o ovário, pois existe associação conhecida entre as concentrações de insulina e a infertilidade anovulatória (JOMAA, 2016).

O tratamento feito com a metformina, acarreta uma melhora na sensibilidade à insulina, podendo trazer vários benefícios no tratamento da SOP, incluindo uma diminuição nos níveis de androgênio, melhora do hiperandrogenismo clínico, das anormalidades metabólicas, da ovulação, infertilidade, capaz de reestabelecer a ciclicidade menstrual, altamente ativo na interferência da ovulação e na elevação do acontecimento da gravidez (LOUREIRO, 2015).

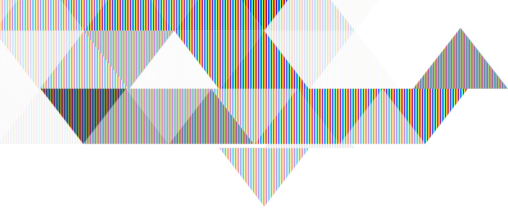
Devido o uso da metformina, ocorre um aumento dos níveis circulantes de IGF 1 e da glicodelina, proteína secretada pelo endométrio, exercendo um papel importante durante a implantação do embrião, levando a uma diminuição significativa das taxas de diabetes gestacional e dos abortos espontâneos (SILVA; PARDINI; KATER, 2017).

Estudos evidenciam, uma melhora dos níveis de triglicérides, uma melhora na pressão arterial, LDL-colesterol, abaixamento da adiposidade visceral, ampliação da SHBG, adiponectina e da massa corporal magra (MAGALHÃES, 2018).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma melhora na sensibilidade à insulina pode trazer vários benefícios no tratamento da SOP e a metformina tem como principal objetivo atuar sobre a glicose hepática, sem modificar a secreção de insulina ou induzir a hipoglicemia (WIESS; CLAPAUCH, 2016).

Atualmente, recomenda-se doses de 1,5 g ao dia, por três meses, pois observa-se um efeito sobre o estímulo ovulatório, além da melhora das manifestações clínicas da SOP, pois a



metformina agirá diretamente nas células tecais ovarianas, consequentemente diminuindo produção de hormônios de androgênios (SILVA; PARDINE; KATER, 2016).

Estudos tem mostrado que o uso da metformina em pacientes com SOP, que apresentam resistência insulínica, tem uma evidente ação no aumento da sensibilidade à insulina e consequente redução da hiperinsulinemia. Também se mostrou eficaz no aumento significativo das taxas de ovulação, pacientes apresentaram gestação saudável e sem complicações, tendo uma maior porcentagem de gravidez, consequentemente obtendo uma diminuição de abortos (TANG; LORD; NORMAN, 2016).

Tang; Lord e Norman, em 2016 evidenciaram um aumento nas taxas de gravidez e nascidos vivos em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em Ambulatório de Ginecologia Endócrina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, controlado por placebo. O estudo contou com trezentas e vinte mulheres com SOP apresentando infertilidade anovulatória, que utilizavam uma dose de 1500 mg de metformina duas vezes ao dia e após 7 meses de tratamento, observaram 40,4% de taxas de gravidez e nascidos vivo, aumentando a chance de gravidez em cerca de 1,6 vezes.

Em outro estudo clínico randomizado, realizado na França, onde foi avaliado o uso da metformina em mulheres com SOP, com o objetivo de verificar as taxas de aumento de gravidez. Foram convocadas 35 pacientes, inicialmente aplicando 450 mg de metformina com o objetivo de minimizar os efeitos adversos do medicamento, evoluindo posteriormente para 850 mg. O resultado da pesquisa foi satisfatório, houve melhora nos sintomas, constatando melhora no quadro clínico das pacientes de modo geral e dos totais de pacientes, 77% (n: 27) obtiveram gestação saudável e sem quaisquer complicações, entretanto, 37% (n: 3) destas pacientes sofreram aborto (MARCONDES, 2017).

O uso da metformina também se mostrou eficaz no aumento das taxas de ovulação no estudo de Freitas, 2019, onde através de um estudo randomizado realizado na Itália com 60 mulheres inférteis, que apresentavam com resistência à insulina e eram portadoras de SOP. O grupo teste recebeu 850 mg de metformina duas vezes por dia enquanto o grupo placebo recebeu dois comprimidos de placebo, diariamente. Ao final do estudo, observou-se que o grupo que recebeu a metformina obteve um aumento significativo na taxa de ovulação, quando comparado ao grupo placebo (FREITAS, 2019).

Tendo em vista que este medicamento atua também na melhora do hiperandrogenismo e no aumento da fertilidade (TANG; LORD; NORMAN, 2016), destaca-se que foi contatado por Frutuoso et al, (2018) em um estudo realizado em 2015 com 109 pacientes chinesas



acometidas pela SOP, fazendo o uso de metformina 500 mg por seis meses, onde obtiveram resultados positivos, evidenciando aumento de gravidez durante o tratamento e uma maior porcentagem em relação a fertilidade, levando em consideração de que este medicamento atua na melhoria do hiperandrogenismo.

De um modo geral, o tratamento com metformina geralmente é bem tolerado, os efeitos adversos mais comuns são os sintomas gastrointestinais, podendo causar alterações digestivas como náuseas, pirose, vômitos e diarreia, principalmente nos primeiros dias ou semanas após o início do tratamento (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015).

A metformina é contraindicada em pacientes que possuem insuficiência respiratória, hepática e cardíaca, paciente com choque circulatório, alcoólatra, cetoacidose diabética, história de infarto agudo do miocárdio ou de acidose láctica (MOTTA; DOMINGUES; SOARES,2018).

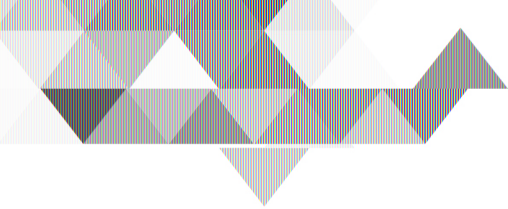
CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SOP é uma endocrinopatia de causa multifatorial, que acomete uma grande parcela de mulheres na idade reprodutiva. Diante deste contexto, é importante ressaltar as terapias medicamentosas para o tratamento das manifestações clínicas, a fim de obter melhores resultados e evitar o aparecimento de maiores complicações à saúde de mulheres portadoras da síndrome.

É amplamente aceito que a resistência à insulina desempenha um papel importante na síndrome e que o uso de sensibilizadores da insulina, como a metformina por exemplo, podem ter um efeito favorável ao melhorar os sinais e sintomas dessa patologia e veem sendo bastante usada nas mulheres com a SOP.

Tendo em vista os estudos nesta revisão, evidenciam-se que o uso da metformina pelas pacientes com SOP, confere múltiplos benefícios a elas, entre eles, o melhoramento do metabolismo da glicose e da resistência insulínica, contribuindo assim no tratamento da infertilidade, pois auxilia na indução da ovulação em mulheres anovulatórias. Além das evidências do aumento significativo das taxas de gravidez, menores taxas de diabetes gestacional e de abortos espontâneos, e ainda, com mínimos efeitos colaterais e contornáveis.

REFERÊNCIAS



ARIE, Wilsson Yuri; BATISTA, Rodrigo; JAIR, William; MARCONDES, Loureiro. Síndrome do ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências. Revista femina. Rio de Janeiro, v. 37, n. 11, 2019. Disponível em <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2009/v37n11/a002.pdf>> Acesso em: 18 agosto 2020.

BARACAT, Edmund Chada. Manual de ginecologia endócrina. São Paulo, cap 5, 2015. _Novos/Manual_Ginecologia_Endocrina. pdf. Disponível em <www.febrasg.org.br/images/arquivos/manuais/ManuaiS> Acesso em: 23 maio 2020.

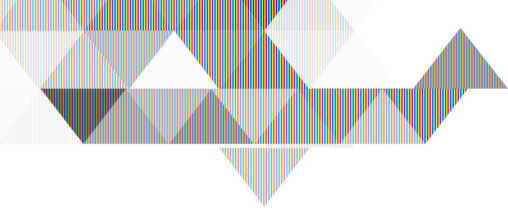
BATISTA; Floriano Moreira. Fatores de risco à resistência insulínica em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. Florianópolis – Jurerê Internacional, 2017. Disponível em: <<http://www.acm.org.br/acm/revista/pdf/artigos/1255.pdf>> Acesso em: 22 maio 2020.

COSTA, Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa; VIANA, Aline de Oliveira Ribeiro; OLIVEIRA, Monica de. Prevalência da síndrome metabólica em portadoras da síndrome dos ovários policísticos. Rio de Janeiro, Rev.Bras Ginecologia, vol.29 no.1, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032007000100003&script=sci_arttext> Acesso em: 05 de maio de 2020.

DUARTE, J.A. Metformina e o seu papel no tratamento da infertilidade em mulheres com Síndrome do Ovário Policístico. 82f. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) -Universidade do Porto, Porto, 2018. Disponível em: <repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/62331>. Acesso em: 05 set. 2020.

FARIA; Edmundo Mattos. Síndrome do ovário policístico e fatores relacionados em adolescentes de 15 a 18 anos, v.9. Minas gerais, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104423013000900>>. Acesso em: 16 maio 2020.

FREITAS, G.L. de. Discutindo a política de atenção à saúde da mulher no contexto da promoção da saúde. Revista Eletrônica de Enfermagem, v.11, n.2, p.424-428, 2019. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/fen/index>>. Acesso em: 20 agosto 2020.



FRUTUOSO, Shahira Belbuche; MONTEIRO, Denise Maia. Acne e síndrome dos ovários policísticos: REVISÃO DE LITERATURA. Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis v.2, n.2, 2018. Disponível em: <<http://www.revista.unifeso.edu.br/index.php/faculademedicinadeteresopolis/article/view/979/512>>. Acesso em: 17 junho 2020.

JOMAA, Carolina Barretto. Vitamina D na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP): revisão de literatura. Universidade Prebiteriana Mackenzie, 2016. Disponível em: <<https://www.biologianet.com/embiologia-reproducao-humana/ciclo-menstrual.htm>>. Acesso em: 03 de maio de 2020.

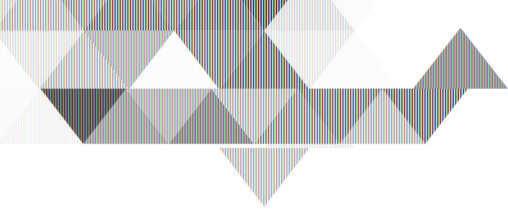
JOHNSON, Nakamura Michell. Metformin is a reasonable first-line treatment option for non-obese women with infertility related to anovulatory polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. Auckland, v. 51, n. 2, p. 125-129, abr. 2017.

LOUREIRO; Edmundo Peixoto. Efeito das diferentes fases do ciclo menstrual no desempenho d força muscular em 10RM. Rev Bras Med Esporte. São Paulo vol.17, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.phpscript=sci_arttext&pid=S151786922011000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em 29 de abril de 2020.

MAGALHÃES, Lana. Ciclo menstrual. Revista Toda Matéria. Disponível em: <<https://www.todamateria.com.br/ciclo-menstrual/>>. Acesso em: 16 maio 2020.

MARCONDES, José Antonio Miguel et al. Hirsutismo e síndrome dos ovários policísticos. In: Endocrinologia: princípios e práticas [2ed.]. Atheneu, 2017. Disponível em: <<http://www.observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/22384>>. Acesso em: 03 agosto 2020.

MOURA, Heloisa Helena Gonçalves; et al. Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica. An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro, v. 86, n. 1, p. 111-119, Fev. 2018. Acesso em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n1/v86n1a15.pdf>>. Acesso em: 16 maio 2020.



PEREIRA, J.M; SILVA, Vanessa de Oliveira; CAVALCANTI, Daniella da Silva Porto.

Síndrome do Ovário Policístico: Terapia Medicamentosa com Metformina e Anticoncepcionais Orais. Revista saúde e ciência em ação. Rio de Janeiro, v.1, n. 01:juldez,2015.Disponívelem:<<http://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/103/85.pdf>>. Acesso em:18 maio 2020.

SILVA-DE-SA, Ana Carolina Japur. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia

aplicada à prática clínica. Ribeirão Preto, cap.1, 2018. Disponível em:

<https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/18ZZSndromeZdosZovriosZpolicsticos.pdf>.> Acesso em: 20 maio 2020.

SILVA, R.C; PARDINI, D.P; KATER, C.E. Síndrome do Ovário Policístico, Síndrome Metabólica, Risco Cardiovascular e o Papel dos Agentes Sensibilizadores da Insulina. Arq Bras Endocrinol Metab. Rio de Janeiro, vol 50 no 2: Abril 2017. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/abem/v50n2/29311.pdf>>. Acesso em: 18 maio 2020.

TANG, T.; LORD, J. M.; NORMAN, R.J. Insulin sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligoamenorrhoea and subfertility. ÇOchrane Database Syst. Rev. Hoboken, v. 16, n. 5, p. 1-164,2016.

TROVÓ, Kamila Torquata; TIYO, Rogério. Uso de metformina no tratamento da infertilidade em mulheres que apresentam Síndrome dos Ovários, 2017. Disponível em;<[.http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1586/1196](http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1586/1196)>. Acesso em: 10 maio 2020.

WIESS, Raimundo Silva.; CLAPAUCH, Rodrigues. Infertilidade feminina de origem endócrina. Arq Bras Endocrinol Metab. São Paulo, v. 58, n. 2, p.144.<<https://www.epublicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9796/8766>>. Acesso em: 02 maio 2020.