

SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO EM PACIENTES COM RESISTÊNCIA A INSULINA E A UTILIZAÇÃO DA METFORMINA NO TRATAMENTO: UM ESTUDO RETROSPECTIVO

Luana Tibes de Souza¹

Orozimbo Furlan Junior²

Márcio Goulart³

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), consiste em uma endocrinopatia que atinge até 20% da população feminina em fase reprodutiva. Sabe-se também que as suas características principais são os ciclos menstruais irregulares, a anovulação crônica e o hiperandrogenismo. O tratamento com a metformina tem se mostrado eficaz, diminuindo a resistência à insulina, a redução de níveis de glicose, a diminuição dos níveis de andrógenos, como a testosterona, além de regular os ciclos menstruais e ser um indutor da ovulação. O objetivo da pesquisa foi revisar trabalhos sobre o medicamento metformina sobre a síndrome dos ovários policísticos, em pacientes que apresentam resistência à insulina. Foram utilizadas bases de dados nacionais, de plataformas informatizadas para a busca de artigos científicos publicados no período de 2009 a 2018. Os resultados apontam para uso moderado da metformina, como segunda escolha e também marcado por poucos estudos relacionados, indicando a necessidade de mais estudos, especialmente os randomizados, sobre o assunto diante do alto índice de mulheres acometidas pela SOP. Estimular hábitos de vida saudáveis com atividades físicas estão entre as medidas preventivas.

Palavras-chave: Metformina. Síndrome dos Ovários Policísticos. Resistência à insulina. Síndrome metabólica.

ABSTRACT

The Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) consists of an endocrinopathy that affects up to 20% of the female population in the reproductive phase. It is also known that its main characteristics are irregular menstrual cycles, chronic anovulation and hyperandrogenism. Treatment with metformin has been shown to be effective, decreasing insulin resistance, lowering glucose levels, lowering androgen levels, such as testosterone, in addition to regulating menstrual cycles and being an ovulation inducer. The objective of the research was to review works on the drug metformin on polycystic ovarian syndrome in patients who present resistance to insulin. National databases of computerized platforms were used to search for published scientific articles from 2009 to 2018. The results point to the moderate use of metformin as a second choice and also marked by a few related studies, indicating the need for further

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia do Centro Universitário FACVEST.

² Orientador MSc. Professor Coordenador do Curso de Farmácia, do Centro Universitário FACVEST

³ Co-orientador, Professor do Curso de Farmácia, do Centro Universitário FACVEST.

studies , especially the randomized ones, on the subject in view of the high number of women affected by PCOS. Stimulating healthy lifestyle habits with physical activities are among the preventive measures.

Keywords: Metformin. Polycystic Ovarian Syndrome. Insulin resistance. Metabolic syndrome.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), é uma endocrinopatia que afeta significativamente a população feminina em fase reprodutiva. Suas características principais são os ciclos menstruais irregulares, a anovulação crônica e o hiperandrogenismo. Apesar da sua etiologia ainda ser pouco conhecida, estudos apontam que as causas são alterações na produção de gonadotrofinas (GnRH), na liberação hipofisária dos hormônios luteinizantes (LH) e folículo estimulante (FSH) nas funções ovarianas, suprarrenal e na maioria dos casos à resistência insulínica (BARACAT; SOARES JUNIOR, 2007; PEREIRA et al, 2015).

Estudos apontam que a maioria das mulheres com SOP, apresenta resistência à insulina, isso faz com que as células se tornem resistentes, conseqüentemente a glicose no sangue aumentará e não será transportada para o interior das células fornecendo energia e desencadeará o acúmulo de glicose no sangue, fazendo com que o pâncreas entenda que há necessidade de sintetizar e produzir mais insulina, causando um estado de hiperinsulinemia (PEREIRA et al, 2015).

A insulina em excesso (hiperinsulinemia), por sua vez, estimula o aumento da secreção de LH pela hipófise, causando a elevação dos níveis plasmáticos de LH e isso irá aumentar os níveis de andrógenos causando hiperandrogenismo. Neste caso, a elevação dos níveis de andrógenos nos ovários, decorrente da hiperinsulinemia, causará a atresia do folículo dos ovários, originando cistos pequenos e a anovulação. O tratamento utilizado nestes casos são uso de sensibilizadores da insulina, capazes de promover a melhoria na sensibilidade ao hormônio e conseqüentemente diminuir a glicose sanguínea e reduzir os níveis de testosterona séricos. (ARIE et al, 2009).

Sabe-se que a metformina é mundialmente conhecida como um hipoglicemiante oral para portares de diabetes tipo II e está sendo utilizada para a SOP devido à maioria

das portadoras apresentarem resistência insulínica, isso levará o organismo a estimular a secreção de andrógenos ovarianos e adrenais, causando o hiperandrogenismo (MOREIRA, 2011). Ainda, de acordo com Xavier e Salazar (2013), o tratamento com a metformina na SOP, diminui a resistência insulínica, levando a diminuição da produção androgênica nas células tecais do ovário e efeitos benéficos potenciais nas anormalidades metabólicas e hormonais associadas a esta síndrome. O tratamento com a metformina, segundo Trovó e Tiyo (2014), tem se mostrado muito eficaz, promovendo a diminuição a resistência à insulina, a redução de níveis de glicose, a diminuição dos níveis de androgênios, como a testosterona, além de regular os ciclos menstruais e também ser eficaz como um indutor da ovulação.

Tendo em vista a importância e a necessidade de discussões científicas sobre o tema, este estudo teve como objetivo revisar trabalhos já publicados durante o período de 2009 a 2018 sobre a síndrome dos ovários policísticos, em pacientes que apresentam resistência à insulina e o tratamento com o medicamento metformina.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) consiste em uma endocrinopatia que afeta cerca de 5 a 10% da população feminina em fase reprodutiva. Suas características principais são os ciclos menstruais irregulares, a anovulação crônica e o hiperandrogenismo (TROVÓ E TIYO, 2014).

A SOP se caracteriza pelo aparecimento de irregularidades nos ovários, decorrentes de uma alteração intrínseca, como amenorreia e oligomenorreia, queda da progesterona, podendo reduzir os índices de fertilidade, aumento na produção de pelos (hirsutismo), aumento de testosterona, originando o aparecimento de acne e pele oleosa, além do desenvolvimento de possíveis problemas cardiovasculares e Diabetes Mellitus Tipo II (PIAZZA, 2009 apud TROVÓ E TIYO, 2014).

Sua etiologia ainda é pouco conhecida, porém estudos apontam que as causas

são alterações na produção de gonadotrofinas (GnRH), na liberação hipofisária dos hormônios luteinizantes (LH) e folículo estimulante (FSH), nas funções ovarianas e suprarrenal e na maioria dos casos à resistência insulínica. A resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória são um dos fatores mais importantes na etiologia da Síndrome dos Ovários Policísticos (BARACAT; SOARES JUNIOR, 2007 apud PEREIRA, SILVA, CAVALCANTI, 2015; SANTANA et al., 2008).

Os tratamentos mais utilizados para a SOP são o uso de sensibilizadores da insulina, que tendem a diminuir a resistência insulínica, reduzindo assim a sintomatologia da SOP, anticoncepcionais orais, para mulheres que não tem a pretensão de engravidar. Em casos em que gravidez é desejada são utilizados indutores da ovulação. Além da mudança no estilo de vida como dietas e prática de exercícios físicos. (CAVALCANTE FILHO et al., 2016).

Sobre a morfologia dos ovários policísticos, para Marcondes, Barcellos, Rocha, 2013 (apud PEREIRA, SILVA, CAVALCANTI, 2015): “Os ovários apresentam aumento de volume bilateral, com cápsulas densas e esbranquiçadas e com vários cistos de localização subcapsular acompanhado de um estroma denso e hipertrófico”. Apresentam cerca de 12 ou mais folículos que medem entre 2 a 9 mm de diâmetro e /ou volume acima de 10 cm³ em ultrassonografia. (BOUZAS, 2007).

As manifestações clínicas principais são o hiperandrogenismo sendo que a maioria das mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos, apresentam resistência à insulina, isso faz com que as células tornem-se resistentes, conseqüentemente a glicose no sangue aumentará, onde não será transportada para o interior das células para o fornecimento de energia, e haverá o acúmulo de glicose no sangue, fazendo com que o pâncreas entenda que há necessidade de sintetizar e produzir mais insulina, causando um estado de hiperinsulinemia.

A insulina em excesso (hiperinsulinemia), por sua vez, estimula o aumento da secreção de LH pela hipófise, causando a elevação dos níveis plasmáticos de LH e isso faz com que aumente os níveis de andrógenos causando hiperandrogenismo. Neste caso, o aumento de andrógenos nos ovários, decorrente da hiperinsulinemia, causará a atresia do folículo dos ovários, originando cistos pequenos e a anovulação. (ARIE et al., 2009).

As principais manifestações clínicas do hiperandrogenismo incluem o hirsutismo, acne, alopecia androgênica, seborreia, e em casos menores hipertrofia do clitóris, alteração na tonalidade de voz, atrofia do parênquima mamário, e aumento da massa muscular. (Manual de orientação Ginecologia Endócrina, 2010, FEBRASGO).

- Hirsutismo: Conforme descrito por Moura et al. (2011) “Pacientes que são diagnosticadas com hirsutismo, apresentam hiperandrogenia, cerca de 50 a 80% dos casos”. Segundo Spritzer (2009), o hirsutismo é definido como a presença de pelos terminais na mulher, em áreas anatômicas características de distribuição masculina.

- Infertilidade: É decorrente da anovulação crônica, podendo ser a principal causa de infertilidade feminina (SANTANA et al., 2008)

- Anovulação crônica: Manifesta-se em irregularidades menstruais, como amenorreia ou oligomenorréia, e menores incidências como sangramento uterino disfuncional e infertilidade. (BOUZAS, 2007)

O diagnóstico para SOP segundo o Consenso de Rotterdam requerem dois a três fatores diagnosticados, são eles:

- Anovulação crônica
- Sinais clínicos e bioquímicos de hiperandrogenismo, excluindo outras etiologias

- Presença de 12 ou mais folículos mediando de 2-9mm de diâmetro, ou volume ovariano maior que 10 cm³ por ultrassonografia (BOUZAS, 2007).

O objetivo do tratamento baseia-se na diminuição dos sintomas de hiperandrogenismo, regularização do ciclo menstrual, diminuição das anormalidades metabólicas, além de reduzir riscos de desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo II e doenças cardiovasculares. Mulheres que apresentam peso acima do normal ou obesas com Síndrome do Ovário Policístico, a primeira linha de tratamento é uma mudança no estilo de vida, como práticas de exercícios físicos, além de uma dieta balanceada.

Em mulheres que apresentam resistência insulínica, o tratamento recomendado pelos médicos é o uso de sensibilizadores de insulina, o medicamento mais indicado para estes casos, é a metformina, por apresentar menos riscos de efeitos adversos. Outro tratamento utilizado, quando não se deseja a gravidez, são o uso de anticoncepcionais orais, ditos contraceptivos hormonais orais combinados, que tendem

a regularizar o ciclo menstrual e diminuir o hirsutismo. Em mulheres que desejam a gravidez, são utilizados os indutores da ovulação, o mais prescrito está o citrato de clomifeno. (PONTES; ALMEIDA FILHO, 2016).

2.2 RESISTÊNCIA À INSULINA

A resistência à insulina é uma doença metabólica e é caracterizada por uma redução das ações biológicas da insulina, ocasionando uma elevação da produção hepática da glicose e redução da captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo, conseqüentemente ocorrerá a elevação da secreção de insulina para manter a glicemia normal. Por esse mecanismo, pode ocorrer o esgotamento das células B pancreáticas podendo levar ao desenvolvimento de doenças como a diabetes melitus tipo II, além da síndrome dos ovários policísticos, esteatose hepática e doenças cardiovasculares” (ANTUNES E BAZOTTE, 2015).

Segundo Faria et al. (2014) “A resistência à insulina está associada ao excesso de gordura corporal e a alterações metabólicas, como a diabetes, dislipidemias, hipertensão arterial, que combinadas constituem a síndrome metabólica”.

Os fatores que levam a resistência à insulina é a entrada da glicose para dentro das células para o fornecimento de energia, é permitida através da ativação do receptor da insulina que resultará na translocação da proteína transportadora da glicose 4, conhecida como GLUT 4, do citosol para a membrana celular. Devido à resistência tecidual, o pâncreas sintetizará e secretará mais insulina, podendo resultar em um quadro de hiperinsulinemia. (ARAÚJO et al., 2011).

2.3 METFORMINA

A metformina, é um antidiabético oral, pertencente à classe das biguanidas. É uma dimetilbiguanida, proveniente da guanidina composto ativo da *Galega officinalis*, cuja formula molecular $C_4H_{11}N_5HCl$ (JÚNIOR et al., 2008).

É um dos medicamentos mais prescrito em casos de diabetes melittus tipo 2,

atua no metabolismo da glicose através dos seguintes mecanismos: reduz a produção de glicose hepática, reduz a absorção intestinal e aumenta a captação e utilização de glicose periférica (BASHKIN et al., 2012 apud CARVALHO, 2014).

Seu mecanismo de ação consiste em estimular a proteína quinase ativada pela monofosfato de adenosina, diminuindo a produção de glicose hepática, melhorando a captação de glicose periférica, além de inibir a lipogênese, e por efeito supressor do apetite, diminui a ingestão de alimentos (GROOP L. et al, 1989 apud COMINATO et al., 2015).

Possui ação anti-hiperglicemiante, diminuindo os níveis de glicose sanguíneo e a gliconeogênese hepática. Outra aplicação clínica da metformina que vem sendo muito utilizada atualmente é para a síndrome do ovário policístico, devido grande parte das portadoras apresentarem resistência insulínica (ALEXANDER et al., 2008; BRASIL, 2010 apud RODRIGUES NETO et al., 2015)

De acordo com Xavier e Salazar (2013), o tratamento com a metformina na síndrome dos ovários policísticos, diminui a resistência insulínica, levando a diminuição da produção androgênica nas células tecais do ovário e efeitos benéficos potenciais nas anormalidades metabólicas e hormonais associadas a esta síndrome. O mecanismo de ação da metformina na síndrome do ovário policístico, consiste em reduzir os níveis de insulina periférica em pacientes com hiperinsulinemia, e aumentar o número de receptores carreadores de insulina (MORIN-PAPUNEN, 2012 RODRIGUES NETO et al., 2015)

O tratamento com a metformina, segundo Trovó e Tiyo (2014), tem se mostrado muito eficaz, dentre os benefícios estão a diminuição a resistência à insulina, a redução de níveis de glicose, a diminuição dos níveis de androgênios, como a testosterona, além de regular os ciclos menstruais e também ser eficaz como um indutor da ovulação.

É um agente insulino-sensibilizador, possui a capacidade de aumentar sensibilidade à insulina no tecido adiposo, músculo esquelético e no fígado diminuindo a gliconeogênese, além disso é um agente anti-hiperglicemiante, que diminui níveis elevados de glicose no sangue. (BRANCHTEIN; MATOS, 2004 apud RODRIGUES NETO et al., 2015)

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica a partir da busca criteriosa de artigos de pesquisa que abordassem o tema proposto que contivessem textos completos em português e gratuidade de acesso. As bases de dados eletrônicas analisadas foram: *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) que é um modelo para a publicação eletrônica cooperativa de periódicos científicos na Internet, e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) que abrange as principais publicações em saúde e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), que é um índice e repositório bibliográfico da produção científica e técnica em Ciências da Saúde publicada na América Latina e no Caribe. As palavras-chave usadas como método de busca: Metformina; Síndrome dos Ovários Policísticos; Resistência à insulina e também o descritor Síndrome Metabólica por estar associado ao assunto.

Realizou-se uma pesquisa descritiva, qualitativa e básica a partir da análise de textos produzidos sobre a problemática: como está sendo a utilização da metformina no tratamento da síndrome do ovário policístico em pacientes com resistência a insulina? Este é um tratamento padrão? Quais os resultados alcançados?

Considerou-se como critério de inclusão: artigos relevantes à temática publicados nos últimos dez anos, gratuitos e disponíveis na íntegra, em português; e como critérios de exclusão: artigos duplicados, não gratuitos e com publicação anterior a 2009, inclusive. Após a pesquisa nas bases de dados e a realização de uma leitura preliminar e classificatória através dos resumos, foram selecionados os artigos de acordo com os objetivos deste estudo.

De acordo com Bardin (2006, p. 56), a análise documental é “uma operação ou um conjunto de operações visando representar o conteúdo de um documento sob a forma diferente do original, a fim de facilitar num estado ulterior, a sua consulta e referência”. Segundo o mesmo autor, a análise documental faz-se principalmente por classificação-indexação e por intermédio de procedimentos de transformação, tendo como objetivo, analisar e representar de forma condensada as informações provenientes dos elementos pesquisados, que permitem elaborar um documento secundário com o máximo de informações pertinentes sobre a temática em foco.

Para a realização das análises alguns passos devem ser seguidos, assim, na pré-análise, foi realizada uma leitura geral do material e a organização dessas respostas, em pré-categorias. A fase seguinte foi de exploração do material, que consistiu em enumerar, separar, agrupar de acordo com regras previamente formuladas.

Foram identificados 75 resultados na Scielo e na BVS foram encontrados 144 títulos totalizando 219 trabalhos. Após análise de todos os resumos foram excluídos 180 trabalhos, por não se enquadrarem nos critérios de inclusão e disponibilidade gratuita. Destes, 21 foram excluídos por estarem duplicados, 18 estudos foram analisados pelo texto completo, dos quais 10 foram excluídos por não se relacionarem à temática estudada, identificou-se então uma amostra de 9 artigos, que fazem parte deste estudo.

O levantamento do referencial bibliográfico foi realizado primeiramente através do acesso *online* na base de periódicos da *Scielo* com filtros para as coleções do Brasil, no idioma português, dentro de um intervalo de dez anos, ou seja, entre os anos de 2009-2018 incluindo os trabalhos de revisão. Em seguida, buscou-se a base eletrônica da BVS, com os mesmos descritores e critérios utilizados anteriormente e seguindo os mesmos filtros.

4 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Foram selecionados nove artigos, que após a leitura criteriosa e minuciosa, nortearam o processo de sistematização, interpretação e análise dos dados. As categorias encontradas e selecionadas foram as seguintes: patogenia, prevalência, RI e hiperandrogenismo, relação entre SOP e obesidade e risco cardiovascular, uso de metformina e prevenção de SOP.

Após a atualização da revisão da literatura, fichamento dos artigos, procedeu-se à leitura criteriosa do material selecionado buscando o agrupamento dos dados mais relevantes encontrados e que estivessem dentro dos critérios anteriormente descritos.

A metodologia utilizada nos artigos revisados estão assim caracterizadas: cinco estudos transversais com mulheres em idade reprodutiva, sendo dois estudos com

adolescentes e outros com faixa etária mais ampla e quatro estudos bibliográficos com revisão de literatura.

Os nove artigos mais relevantes trouxeram na introdução informações muito semelhantes, encontrou-se breve referencial sobre a SOP com sua etiologia e em seguida outras categorias apareceram, como: patogenia, diagnóstico e prevalência. De acordo com Urbanetz et al (2009), a procura por assistência médica ocorre somente após tentar engravidar, pois é quando as mulheres param de usar contraceptivos orais que mascaram os sintomas da SOP.

4.1 PATOGENIA

A SOP é uma doença causada pelo desequilíbrio dos hormônios na mulher, de causa multifatorial. É caracterizada por anovulação crônica e hiperandrogenismo, apresentando fisiopatogenia complexa de caráter multifatorial. A patogenia é complexa, multigênica, caracterizada por disfunções na liberação de gonadotropinas e na síntese de esteróides.

Apresenta quadro clínico bastante heterogêneo, caracterizando-se por irregularidade menstrual ou amenorréia e uma ampla gama de achados decorrentes do hiperandrogenismo, como o hirsutismo, acne, alopecia e seborréia. O diagnóstico se baseia nos critérios de Rotterdam, estabelecidos em 2004, onde é necessário apresentar pelo menos dois dos três critérios citados anteriormente, excluindo-se outras etiologias tais como a hiperplasia adrenal congênita, a síndrome de Cushing, tumores secretores de androgênios e doenças tireoidianas (LIMA, FERREIRA 2017, p. 88).

A hiperinsulinemia também representa um papel importante na patogenia da SOP. “A insulina em excesso aumenta a secreção de LH pela hipófise, contribuindo para a anovulação, e diminui os níveis de SHBG (sex hormone-binding globulin), aumentando a testosterona livre.” (URBANETZ et al, 2009, p. 256), este distúrbio altera o ciclo menstrual, causa problemas de pele (hirsutismo) e ocasiona pequenos cistos nos ovários gerando dificuldades para engravidar, problemas cardiovasculares entre outros problemas.

O diagnóstico, geralmente, é realizado segundo os critérios do Consenso de Rotterdam- METFORMINA EM MULHERES OBESAS COM SOP 89 - European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE, Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia) e American Society for Reproductive Medicine (ASRM, Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva) de 2003, no qual a síndrome é identificada pela presença de dois entre três critérios em mulheres sem outras doenças de base das glândulas adrenais ou hipofisárias. Os critérios são: anovulação crônica - irregularidades menstruais, como oligomenorreia ou amenorreia; sinais clínicos ou exames laboratoriais com diagnóstico de hiperandrogenismo; e presença de ovários policísticos ao ultrassom. A constatação de ovário policístico com ultrassom ocorre pela identificação de 12 ou mais folículos em cada ovário, com tamanho variando entre 2 a 9mm ou volume ovariano de 10cm³ (FREITAS, 2016, p.89).

Como a SOP é um distúrbio heterogêneo e complexo, o estudo de suas complicações clínicas e metabólicas demonstra divergências regionais. No Brasil, este problema é ainda maior em decorrência da heterogeneidade étnica, característica que justifica os diferentes achados em um mesmo país. (MELO et al, 2012).

Sua etiologia ainda é pouco conhecida, no entanto, há várias hipóteses, como alteração de produção de gonadotrofinas (GnRH), na liberação hipofisária dos hormônios luteinizantes (LH) e folículo estimulante (FSH), nas funções ovarianas e suprarrenal e mais recentemente a resistência insulínica. (PEREIRA, SILVA, 2016).

São possíveis causas da SOP: alterações genéticas, alterações na função hipotalâmica ou adrenal, alteração de produção de gonadotrofinas (GnRH), na liberação hipofisária dos hormônios luteinizantes (LH) e folículo estimulante (FSH) e atualmente tem-se aceito que a SOP seja de origem metabólica, devido grande parte das portadoras da síndrome apresentarem resistência à insulina. (LIMA; FERREIRA 2017).

4.2 PREVALÊNCIA DA SOP

Sobre a prevalência da SOP, os dados são um pouco divergentes, nos artigos com datas mais antigas como o de Urbanetz et al (2009), a prevalência é entre 8 a 12% das mulheres em idade reprodutiva, dados convergentes com outros autores (ROMANO et al, 2011; PEREIRA; SILVA, 2016). A SOP é considerada a endocrinopatia mais comum durante a vida reprodutiva da mulher, com prevalência que varia entre 5 a 10% das mulheres em idade fértil. (PONTES et al, 2012).

Para Martins et al (2009), a síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a principal causa de hiperandrogenismo e oligoanovulação. Sua prevalência apresenta variações regionais e, no Brasil, estima-se que este distúrbio acometa, aproximadamente, 13% das mulheres em idade reprodutiva. É comum sua associação com distúrbios clínicos e metabólicos. Pedroso et al (2012) dizem que o distúrbio endócrino reprodutivo acomete cerca de 5 a 14% das mulheres na idade reprodutiva.

Os estudos mais recentes apontam para uma prevalência um pouco maior, 6-20%, entre as adolescentes (FREITAS, 2016), e “cerca de 18%, baseando-se nos critérios de Rotterdam, em comparação as antigas taxas de 6 a 10%, as quais seguiam os critérios do Instituto Nacional de Saúde dos Estados” (LIMA, FERREIRA, 2017, p.87).

A relação entre resistência a insulina (RI) e SOP foi inicialmente demonstrada em 1980 (MELO et al, 2011). De acordo com os vários estudos analisados, as mulheres com SOP apresentam maior resistência à insulina. A resistência à insulina é encontrada em 10 a 15% das pacientes não obesas (IMC 20 a 25 kg/m²) e em 20 a 40% das obesas (IMC ≥ 30 kg/m²), (URBANETZ et al, 2009). Pontes et al (2012) afirma que a RI e a hiperinsulinemia desenvolvem papel patogênico na SOP e parece ser um importante marcador de doença metabólica, com risco cardiovascular.

4.3 RESISTÊNCIA À INSULINA

A relação entre a resistência a insulina (RI) e SOP foi inicialmente demonstrada em 1980 (MELO et al, 2011), de acordo com os vários estudos analisados, as mulheres com SOP apresentam maior resistência à insulina. Pontes et al (2012) afirma que a RI e a hiperinsulinemia desenvolvem papel patogênico na SOP e parece ser um importante marcador de doença metabólica, com risco cardiovascular.

As alterações clínicas e metabólicas da SOP estão relacionadas principalmente ao hiperandrogenismo e à RI. “A RI desenvolvida com o tempo em mulheres com SOP, com conseqüente hiperinsulinemia compensatória, caracteriza-se pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina e constitui um importante fator fisiopatológico.” (LIMA, FERREIRA, 2017, p. 87)

Para Martins et al (2009), a presença de RI entre mulheres nem sempre está associado às alterações metabólicas da SOP. Mulheres com o diagnóstico de SOP apresentam risco elevado para dislipidemia, hipertensão e *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2).

As células beta pancreáticas passam a não responder com consequente diminuição dos níveis de glicose, estabelecendo um quadro de diabetes metabólica, “sendo que as mulheres com SOP apresentam uma prevalência até 11 vezes maior de síndrome metabólica, além de disfunção endotelial, os quais são marcadores de risco bem estabelecidos para doença cardiovascular.” (MARTINS et al, 2009,112).

É convergente a afirmação de que a RI pode ser encontrada em mulheres não obesas, no entanto, o índice é maior nas obesas. Nestas situações, o hiperandrogenismo pode desempenhar papel fundamental no desenvolvimento de comorbidades metabólicas. A resistência à insulina é encontrada em 10 a 15% das pacientes não obesas (IMC 20 a 25 kg/m²) e em 20 a 40% das obesas (IMC ≥ 30 kg/m²). (MELO et al, 2012; ROMANO et al, 2011; URBANETZ et al, 2009).

4.4 OBESIDADE E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Para Lima e Ferreira (2017) entre as mulheres portadoras da SOP que apresentam aumento da resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória, 75% são obesas Urbanetz et al, 2009 relata obesidade em 38% das mulheres com esse distúrbio. Segundo Romano et al (2011), a obesidade ocorre em 30 a 70% das pacientes com SOP e pode ser considerada uma variante do processo que predispõe à SOP.

O agravamento da RI pela obesidade acontece pelo fato de que “o tecido adiposo ser um órgão endócrino capaz de secretar diversas substâncias que interferem no metabolismo dos carboidratos e lipídios. A coexistência da SOP com a obesidade exerce um efeito sinérgico e deletério sobre o metabolismo da glicose”. (PONTES et al 2012, p. 77)

A obesidade também pode ser o principal fator causal da RI e hiperglicemia associada a diabetes. Observou-se maior cintura nas pacientes com RI, sendo a

elevação na cintura e um critério clínico utilizado no diagnóstico da RI (MARTINS et al, 2009)

De acordo com Pontes et al (2012) a RI e a obesidade centrípeta são os principais fatores determinantes da síndrome metabólica (SMET), sendo assim um fator de risco no desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica e do DM2, especialmente se estiver acompanhado de obesidade. Para Romano et al (2011), tanto a RI quanto o hiperandrogenismo apresentam relação com o desenvolvimento de comorbidades metabólicas. “Essas características sugerem que o risco metabólico de mulheres com SOP possa ser diferente, de acordo com o índice de massa corpórea (IMC), e possa apresentar etiopatogenia multifatorial” (MELO et al, 2012, p. 5).

No estudo de Melo et al (2012) a SMET apresenta frequência quatro vezes maior em mulheres obesas com SOP quando comparadas às mulheres magras com o distúrbio, demonstrando que a obesidade pode estar associada à piora do perfil metabólico em mulheres com SOP. Segundo o mesmo autor, “vários fatores de risco para doença cardiovascular, como hipertensão, dislipidemia, diabetes e tabagismo, levam a disfunção do endotélio”. (MARTINS et al, 2009, p. 115).

4.5 METFORMINA

A terapia medicamentosa para a SOP tem como principais objetivos suprimir a exacerbada produção androgênica (que é estimulada pela elevação do LH e facilitada pela resistência insulínica) e corrigir suas consequências, bem como regularizar o ciclo menstrual e reduzir os riscos de desenvolvimento do DM2 e das doenças cardiovasculares a longo prazo.

Como auxiliares no tratamento da SOP, o uso de insulinosensibilizantes orais começou a ser preconizado na clínica como uma forma de reduzir os níveis insulínicos. Uma das escolhas é a metformina, que é um agente sensibilizador da insulina que “reduz a resistência e a secreção de insulina, seguida por uma diminuição na produção de androgênios ovarianos. A ação direta da metformina sobre as células da teca ovariana também diminui a produção androgênica.” (URBANETZ et al, 2009, p. 257).

A metformina pertence à família das biguanidas e sua principal função é atuar sobre a glicose hepática, sem modificar a secreção de insulina ou induzir hipoglicemia. A aplicabilidade terapêutica da 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 (LIMA, FERREIRA 2017, p. 88).

Atualmente este medicamento vem sendo amplamente estudado e administrado em pacientes com SOP com a finalidade de regular o transtorno menstrual, tratar o hirsutismo e induzir a ovulação, reversão da infertilidade (PEREIRA; SILVA, 2016; MOREIRA, 2011). Outro objetivo para a utilização da metformina em associação com outros fármacos, principalmente o citrato de clomifeno, está na busca de aumentar os ciclos ovulatórios e a taxa de gravidez nessas mulheres (FREITAS, 2016).

Uma revisão que estudou mulheres com sobrepeso ou obesidade, ao usarem metformina associada à modificação no estilo de vida melhoraram o perfil metabólico em mulheres com SOP em maior grau do que quando administrada isoladamente. (FREITAS 2016).

De acordo com Urbanetz et al (2009), a experiência mundial aponta para o uso da metformina. Outros medicamentos também podem ser utilizados, na classe dos agentes hipoglicemiantes, os derivados das tiazolenedionas também podem ser utilizados. A troglitazona foi retirada da prescrição médica devido aos efeitos hepatotóxicos. Para este autor, é importante lembrar que a utilização da pioglitazona pode determinar aumento de peso, o que já é um fator de risco para mulheres com SOP.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo, em consonância com a literatura, apontam para o fato de que o diagnóstico de RI pode ser o primeiro marcador identificável de risco para doença cardiovascular em pacientes com SOP. Desta forma, mulheres com SOP obesas e com RI devem ser orientadas quanto à perda de peso com reeducação alimentar e exercício físico regular, enquanto que aquelas com peso normal seguem de forma precoce essas orientações quanto aos hábitos de vida saudáveis.

Outro dado relevante foi a descoberta de que o risco cardiovascular está presente, independente do IMC, reforçando a importância do diagnóstico precoce de RI em mulheres com SOP. Mulheres com SOP e RI devem receber uma atenção especial, pois apresentam um risco mais elevado de desenvolver aterosclerose e doença cardiovascular.

Os estudos revisados demonstram que uma melhora na sensibilidade à insulina pode trazer vários benefícios no tratamento da SOP, com melhora do hiperandrogenismo, das anormalidades metabólicas, da ovulação e infertilidade e, assim, os agentes sensibilizadores da insulina, como a metformina, têm sido utilizados como opção de tratamento em mulheres com SOP. Os benefícios da metformina se estendem para a restauração do ciclo menstrual, diminuição do hiperandrogenismo, hiperinsulinemia.

Percebeu-se uma carência de estudos nesta área, especialmente nos últimos anos, pois são poucos os trabalhos de pesquisa na área, muitos estudos são de mais de 10 anos atrás, ficando incompatível com os avanços da medicina e tecnologias do cuidado.

Deixa-se como sugestão que se amplie programas preventivos que abordem a modificação do estilo de vida com vistas à redução do peso, por apresentar um impacto mais significativo no hiperandrogenismo, na regularidade dos ciclos, na hiperinsulinemia e nas taxas de ovulação e fertilidade das mulheres com SOP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTUNES, Marina Masetto; BAZOTTE, Roberto Barbosa. **Efeitos da metformina na resistência insulínica**: aspectos fisiopatológicos e mecanismos de ação farmacológica. Revista de Saúde e Biologia, Maringá, v. 10, n. 3, p.112-105, 2015.

ARAÚJO, Thaís França de et al. **Síndrome metabólica - fatores de risco e aspectos fisiopatológicos**. Grupo Editorial Moreira Jr, Araguari, p.233-237, 2011.

ARIE, Wilson Maça Yuki et al. **Síndrome do ovário policístico e metformina**; revisão baseada em evidências. Femina, São Paulo, v. 37, n. 11, p.585-602, nov. 2009.

BARACAT, Edmund Chada; SOARES-JUNIOR, José Maria. **Ovários policísticos**,

resistência insulínica e síndrome metabólica. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Rio de Janeiro, v. 29, n. 03, p.117-119, mar. 2007.

BOUZAS, Isabel. **Síndrome dos ovários policísticos na adolescência.** Adolescência & Saude. v. 2, n. 4, p.43-47, abr. 2007.

CARVALHO, Luís Augusto Souza de. **Eficácia da metformina no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica em adultos:** revisão sistemática da literatura. Universidade Federal da Bahia, Salvador, p.1-27, ago. 2014.

CAVALCANTE FILHO, Roberto Dantas et al. **O emprego da metformina e de anticoncepcionais orais como forma de tratamento para a síndrome do ovário policístico.** Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente, v. 7, n. 1, p.66-79, 2016.

FARIA, Eliane Rodrigues de et al. **Resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica, análise por sexo e por fase da adolescência.** Arq Bras Endocrinol Metab, Viçosa, p.610-618, 2014.

FREITAS, Lincoln Rodrigues Augusto et al. **Uso de metformina em mulheres obesas com Síndrome do Ovário Policístico.** Revista de Ciências Médicas, v. 25, n. 2, p. 87-97, 2017.

MARINHO, Ricardo Mello. **Manual de orientação de Ginecologia Endócrina.** FEBRASGO. São Paulo, 2010.

MARTINS, Wellington de Paula et al . **Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos modifica fatores de risco cardiovascular.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro , v. 31, n. 3, p. 111-116, Mar. 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009000300002 &lng=en&nrm=iso>. access on 11 Oct. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032009000300002>.

MELO, Anderson Sanches et al . **Mulheres com síndrome dos ovários policísticos apresentam maior frequência de síndrome metabólica independentemente do índice de massa corpóreo.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro , v. 34, n. 1, p. 4-10, Jan. 2012 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032012000100002&lng=en&nrm=iso>. access on 01 Oct. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032012000100002>.

MOREIRA, Ana Raquel da Silva. **Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Policístico.** Universidade da Beira Interior: Ciências da Saúde, Covilhã, p.1-45, jun. 2011.

MOURA, Heloisa Helena Gonçalves de et al. **Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica.** An Bras Dermatol, p.111-119, 2011.

PEREIRA, Jhully Márcia; SILVA, Vanessa de Oliveira; CAVALCANTI, Daniella da Silva Porto. **Síndrome do Ovário Policístico: Terapia Medicamentosa com Metformina e Anticoncepcionais Orais.** Saúde & Ciência em Ação: Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde, Goiania, v. 1, n. 01, p.26-42, dez. 2015.

PONTES, Ana Gabriela et al . **Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos:** relação com as variáveis antropométricas e bioquímicas. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro , v. 34, n. 2, p. 74-79, Feb. 2012 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032012000200006&lng=en&nrm=iso>. access on 02 Oct. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032012000200006>.

RODRIGUES NETO, Edilson Martins et al. **Metformina: uma revisão da literatura.** Saúde e Pesquisa, Maringá (pr), v. 8, n. 2, p.355-362, 2015.

ROMANO, Lucas Gabriel Maltoni et al . **Anormalidades metabólicas em mulheres com síndrome dos ovários policísticos:** obesas e não obesas. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro , v. 33, n. 6, p. 310-316, June 2011 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032011000600008&lng=en&nrm=iso>. access on 01 Oct. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032011000600008>.

SANTANA, Laura Ferreira et al. **Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, São Paulo, v. 30, n. 4, p.201-209, 2008.

SPRITZER, Poli Mara. **Diagnóstico etiológico do hirsutismo e implicações para o tratamento.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Porto Alegre, v. 31, n. 1, p.41-47, 2009.

TROVÓ, Kamila Torquata; TIYO, Rogério. **Uso de metformina no tratamento da infertilidade em mulheres que apresentam síndrome dos ovários policísticos.** Revista Uningá Review, Maringá, v. 20, n. 2, p.43-47, out. 2014.

URBANETZ, Almir Antônio; OLIVEIRA, Maria Thereza Costa Ramos de; GRUETZMACHER, Christiane; Piazza, Mauri José; CARVALHO, Newton Sérgio de. **Síndrome dos ovários policísticos: aspectos atuais das abordagens terapêuticas:** parte 1. Femina;37(5):255-260, maio 2009.