

O EMPREGO DA METFORMINA E DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMO FORMA DE TRATAMENTO PARA A SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

EMPLOYMENT OF METFORMIN AND ORAL CONTRACEPTIVES AS TREATMENT METHOD FOR OVARIAN SYNDROME POLYCYSTIC

Roberto Dantas Cavalcante Filho (CAVALCANTE FILHO, R. D.)¹

Dione Rodrigues Fernandes (FERNANDES, D. R.)²

Jucélia da Silva Nunes (NUNES, J. S.)³

Fernanda Torres (TORRES, F.)⁴

André Tomaz Terra Júnior (TERRA JR, A. T.)⁵

RESUMO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma endocrinopatia que atinge principalmente mulheres com idade fértil, desencadeando hiperandrogenismo, hirsutismo, e anovulação crônica. Contudo este artigo objetivou caracterizar a SOP, e evidenciar o possível uso do medicamento metformina e de anticoncepcionais orais, como forma alternativa de tratamento, visto que a metformina já é amplamente utilizada no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), esta também demonstrou atuar favorecendo a diminuição de algumas manifestações clínicas da SOP, demonstrando ter potencial também tratamento desta patologia. Outras formas de tratamento para SOP já eram empregadas com sucesso. Que seria o emprego de anticoncepcionais orais como forma de tratamento para à SOP. Pode-se concluir que esta terapia utilizando anticoncepcionais demonstrou-se mais amplamente aceita quando empregadas em pacientes que não desejavam a gravidez. Em contra partida a metformina demonstrou ser um excelente agente insulino-sensibilizador, o que fomenta maiores estudos quanto à capacidade deste fármaco no tratamento não só do DM2, mas também o seu emprego em outros distúrbios fisiológicos relacionados a SOP. Esta síndrome é capaz de manifestar diversos distúrbios que acabam sendo utilizados como marcadores desta doença, O emprego da metformina e de anticoncepcionais orais demonstrou ter relevância quando empregados no tratamento da doença. Levando em consideração que a SOP, é considerada como um fator que contribui para o surgimento de outras doenças como, por exemplo, a diabetes gestacional o emprego da metformina deve ser levado em consideração, outros autores demonstraram que este medicamento demonstrou-se um excelente insulino-sensibilizador.

Palavras-chave: Metiformina, Ovários Policísticos, Anticoncepcionais.

¹Discente do Curso de graduação em Farmácia da FAEMA.

²Discente do Curso de graduação em Farmácia da FAEMA.

³Especialista em Análises Clínicas, Professora do Curso de Farmácia na Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, Ariquemes – RO;

⁴Especialista em Hematologia, Professora do Curso de Farmácia na Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, Ariquemes – RO;

⁵Farmacêutico Industrial / Medicamentos, Mestre em Oncologia Clínica, Terapia Celular e Células Tronco pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP -USP, Docente do Curso de Graduação em Farmácia da FAEMA.

ABSTRACT

The Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disease that primarily affects women of childbearing age, triggering hyperandrogenism, hirsutism, and chronic anovulation. However this article aimed to characterize PCOS, and highlight the possible use of the drug metformin and oral contraceptives as an alternative form of treatment, as metformin is already widely used in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2), this also demonstrated act favoring the reduction of some clinical manifestations of PCOS, demonstrating also have potential treatment of this pathology. other forms of treatment for PCOS were already successfully employed. What would be the use of oral contraceptives as a treatment for the SOP. It can be concluded that this therapy using contraception proved to be widely accepted when used in patients not desired pregnancy. By contrast metformin demonstrated to be an excellent insulin-sensitizing agent, which encourages further studies regarding the ability of this drug in the treatment not only of DM2, but also its use in other physiological disorders related to PCOS. This syndrome is able to express many disorders that are eventually used as markers of that disease, the use of metformin and oral contraceptive have demonstrated significant when employed in the treatment of disease. Taking into consideration that the SOP is considered as a factor contributing to the emergence of other diseases such as, for example, gestational diabetes employment of metformin should be taken into consideration, other authors have demonstrated that this drug has shown to be an excellent insulin -sensitizer.

Keywords: metformin, polycystic ovaries, birth.

1. INTRODUÇÃO

A SOP, também mencionada como síndrome Stein-Leventhal, pode ser considerada como uma das endocrinopatias mais comuns, visto que a mesma tem a capacidade de afetar aproximadamente de 5 a 10% das mulheres na fase reprodutiva. Além disso, quando em sua configuração clássica, a síndrome do ovário policístico SOP caracteriza-se por irregularidade menstrual, anovulação e ovários policísticos. ^(1,14)

Esta síndrome manifesta uma série de perturbações que definem esta doença e acaba por degradar as mulheres que possuem a síndrome. Por desencadear tantos fatores que contribuem para o mal estar da população alvo desta síndrome, principalmente mulheres em idade fértil.

A SOP é considerada como sendo uma doença endócrina complexa, que tem como elementos principais hiperandrogenismo e anovulação crônica. ^(2,21) A condição heterogênea apresenta grande variedade de sintomas clínicos e alterações endócrinas e metabólicas. É a mais frequente endocrinopatia da população feminina jovem. ⁽³⁾ Contudo a endócrina pode estar

associada a diversos fatores de risco cardiometabólicos, tais como obesidade central, resistência à insulina, diabetes tipo 2, síndrome metabólica e hipertensão arterial. ⁽⁴⁾

Todavia é sabido que a metformina é o fármaco de escolha para o tratamento do DM2 e pode atuar de forma consistente em alguns distúrbios da SOP, e o uso de anticoncepcionais orais é amplamente aceito no tratamento da SOP principalmente em mulheres que possuem a síndrome e não querem engravidar.

Segundo Duarte (2011) ⁽⁵⁾ em seus estudos contatou que o medicamento metformina atua de maneira eficaz e com segurança, com relação à complicações obstétricas que são mais comuns em gestantes que possuem a SOP, através da reunião de dados de varias pesquisas que abordam tal problemática foi possível verificar que o medicamento metformina é capaz de diminuir os casos de abortamentos espontâneos, prematuridade, doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), restrição de crescimento intra-uterino (RCIU), além do diabetes gestacional, que é comum em pacientes com a SOP. Comprovou-se também que o perigo de mal formações congênitas em gestantes que possuem SOP, não esta correlacionada com o uso da metformina.

Dentre os destaques clínicas em beneficio do uso de metformina na terapêutica da infertilidade em mulheres com SOP, foi possível evidenciar que este fármaco é ativo em restaurar os ciclos menstruais ovulatórios nestas mulheres. Em relação à estimulação de ovulação, observou-se que a metformina possibilita excelentes taxas de ovulação em comparação ao placebo e *drilling* ovário. Contudo, oferece uma função extremamente importante como agente coadjuvante na fertilização in vitro (FIV). ^(5,26,28)

Segundo Angonese (2011) ⁽⁶⁾ o emprego de um tratamento que combata a SOP precisaria atuar no inicio da desordem patológica, bem como o emprego de fármacos com a capacidade de exercer influencia com relação à hiperinsulinemia favorecendo a regularização da insulina poderia ser capaz de atenuar as implicações danosas que agem sobre o metabolismo e os ovários.

Contudo Este artigo teve como objetivo principal descrever SOP, e evidenciar o possível uso do medicamento metformina e de anticoncepcionais orais, como forma alternativa de tratamento da SOP, pois varias pesquisas revelaram que estes fármacos tem potencial para ajudar a tratar alguns dos sintomas que se manifestam com a síndrome.

2. MÉTODOLOGIA

Para elaboração do presente artigo foi realizada uma investigação em Plataformas e bancos de dados virtuais em ciências ambientais, especificamente no Scientific Electronic Library online (SciELO). Para a pesquisa foram empregados os seguintes descritores: metformina, anticoncepcionais,

ovários. O próximo passo foi uma leitura exploratória das publicações apresentadas no sítio da Embrapa e Scientific Electronic Library online (SciELO), no período de janeiro de 2000 a março de 2016.

3.REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: HISTÓRICO E CONCEITO

“A síndrome dos ovários policísticos SOP é uma endocrinopatia comum durante o menacme, caracterizada pela anovulação crônica (oligomenorreia ou amenorreia), hiperandrogenismo e morfologia ovariana policística.”⁽⁷⁾

Esta doença pode ser diferenciada bem como sendo uma anomalia anatômica dos ovários e abrange distúrbios do eixo neuroendócrino reprodutivo, bem como aumento dos níveis de secreção de androgênios, anovulação constante e um espectro heterogêneo de fatores etiológicos, mostras clínicas e distúrbios endocrinológicos.⁽⁸⁾

“Na SOP questiona-se a presença de comprometimento na qualidade oocitária relacionado à anomalia na foliculogênese, caracterizada pela diminuição da apoptose nos estágios iniciais do crescimento folicular.”⁽⁹⁾

3.2 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A síndrome do ovário SOP pode apresentar variações quanto à manifestação clínica, podendo ainda apresentar múltiplos fenótipos refletindo os níveis modificáveis de transtornos metabólicos. Precedentes de baixo peso ao nascer e menarca mais cedo atribuem risco elevado quanto à manifestação da SOP, cujos sintomas comumente se iniciam no período próximo à menarca. Ainda pode ter começo após a puberdade, sendo decorrência de modificadores ambientais, como ganho de peso e vida sedentária.^(10,13)

Portanto, os sinais mais corriqueiros que ficam agregados à síndrome do ovário policístico SOP são: amenorreia (ausência de menstruação por mais de três ciclos), hirsutismo (aparecimentos de pelos mais abundantes e em locais condicionados da ação de andrógenos como o tórax, o queixo, entre o nariz e o lábio superior, o abdome inferior e as coxas), obesidade e acne, além de infertilidade. Alguns estudos demonstram que tais sinais podem comprometer expressivamente a característica de vida das mulheres que os demonstram.⁽¹¹⁾

Os distúrbios metabólicos da SOP estão associados especialmente à resistência insulínica (RI) e obesidade visceral. Como essas comorbidades são os principais fatores decisivos da síndrome

metabólica (SM), é presumível que essas mulheres exibam maior risco para desenvolver a doença cardiovascular aterosclerótica e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2).⁽¹²⁾

“A prática regular de exercício físico tem sido recomendada como uma das estratégias de primeira linha no tratamento da obesidade, hiperandrogenismo e infertilidade das mulheres com SOP.”⁽¹³⁾

3.3 CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

“Seu diagnóstico é firmado na presença de dois dos três fatores seguintes: 1) anovulação crônica; 2) sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo; e 3) presença de padrão ultrassonográfico ovariano policístico.”^(14,15)

Recentemente, a análise da síndrome do ovário policístico (SOP) pode ser alcançada, pelo meio dos critérios de Rotterdam, que a determina na presença de dois dos três seguintes critérios: oligo e/ou anovulação; hiperandrogenismo clínico ou laboratorial; ovários com aspectos policísticos a ultrassom (12 ou mais folículos que podem medir entre 2-9 mm de diâmetro ou volume ovariano aumentado $>10\text{ cm}^3$). Outras causas de distúrbios menstruais como, por exemplo, hipotireoidismo, hipertireoidismo, hiperprolactinemia, ou ainda a síndrome de Cushing, ou mesmo formas não clássicas das hiperplasias adrenais congênicas e neoplasias secretoras de andrógenos, devem ser deixadas de fora ou excluídas para o diagnóstico clínico.^(15,17)

3.4 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

3.4.1 Hiperandrogenismo

“O hiperandrogenismo é considerado o marcador mais consistente da SOP na adolescência, uma vez que os ciclos irregulares são muito comuns nos primeiros anos pós-menarca.”⁽¹⁶⁾

Hiperandrogenismo é o termo utilizado para descrever os sinais clínicos, devidos ao aumento da ação biológica dos andrógenos, ou ainda ação biológica de andrógenos aumentada. Hiperandrogenemia ou hiperandrogenismo bioquímico pode ser considerada como ampliação dos andrógenos no sangue. A virilização é considerada como demonstração clínica máxima do hiperandrogenismo.^(16,17)

3.4.2 Ovários policísticos

A assimilação do ovário policístico deve corresponder a critérios diagnósticos estritos e não apenas se apoiar no aspecto multicístico ou policístico do ovário. Isso foi possível graças ao emprego do ultrassom de alta resolução em tempo real por Swanson e cols., em 1981, fato que possibilitou verificar cistos e folículos ovarianos em situações naturais e patológicas. De acordo com estes

autores, o ovário policístico é especificado por ovários com volume aumentado abrangendo elevado número de folículos com 2 a 6 mm de diâmetro, não se referenciando ao número de folículos nem mesmo com características do estroma.

Em seguida, Adams e cols, determinaram a morfologia policística como sendo a de um ovário que continha pelo menos 10 folículos, na maioria das vezes entre 2 e 8 mm de diâmetro, arranjados periféricamente ou espalhados em um estroma carregado e com muitas atrofiações. De modo a haver opção, e menos frequentemente, podem ser reconhecidos diversos cistos, com 2 a 4 mm de diâmetro, disseminados em um estroma abundante. Recentemente, o emprego da via transvaginal se acompanhou de uma elevação da sensibilidade do exame, ao admitir uma visualização mais precisa do ovário, especialmente em mulheres obesas. ⁽¹⁸⁾

3.4.3 Hirsutismo

“O hirsutismo é definido como a presença de pelos terminais na mulher, em áreas anatômicas características de distribuição masculina.” ⁽¹⁹⁾

O termo hirsutismo pode ser definido como o desenvolvimento exagerado de pelos terminais em áreas andrógenodependente das mulheres. O hirsutismo é observado em cerca de 50-80% das pacientes que apresentam hiperandrogenismo, sendo considerado no diagnóstico do excesso de andrógeno, como um dos principais critérios clínicos para diagnóstico. ^(19,20)

3.4.4 Infertilidade

O distúrbio ovariano (anovulação ou baixa produção de progesterona) em mulheres que possuem a SOP contribui para elevar o risco de aborto. Ao passo que a anovulação pode ser considerado um agente evidente de impossibilidade de gestar. na SOP. ^(20,21)

3.4.5 Anovulação crônica

As propriedades clínicas da síndrome mostram um desarranjo do desenvolvimento folicular resultando em anovulação crônica, na qual o meio endócrino é assinalado por um estado de equilíbrio em que os níveis das gonadotrofinas e dos esteroides sexuais têm escassa modificação quando comparado ao padrão cíclico dos níveis hormonais que ocorre no decurso dos ciclos normais. ⁽²¹⁾

3.4.6 Acantose (Acanthosis nigricans)

Os alicerces de cunho metabólico e endócrino subentendidos a acanthosis nigricans AN se inter-relacionam com a disparidade fenotípica essencial à Síndrome do ovário policístico, definitivo, em princípio, da notável diversificação de relações doentias que provavelmente abrangem distintos

aspectos de agressão cutâneos. No entanto o conceito que reúne o conjunto de fatores aceitáveis de causar riscos a condição cardiovascular. Propende-se em resumo, por meio da síndrome metabólica SM, especialmente quando relacionadas às diferenças hormonais definidas na disfunção ovulatória e hiperandrogenismo. Contudo estudos sobre a relação da acanthosis nigricans AN à síndrome metabólica SM, que tentam esclarecer esta conjunção cutâneo-metabólica, ainda são escassos. ^(22,23)

3.4.7 A Síndrome metabólica

A síndrome metabólica SM caracteriza-se pelo conjunto de fatores de risco para aterosclerose e doença cardiovascular. A síndrome metabólica SM tornou-se o exemplo do modo de vida contemporâneo caracterizado pelo estresse psicossocial, além da modificação de hábitos alimentares e pela redução da prática de atividade física. ⁽²²⁻²⁴⁾

“A síndrome metabólica (SM) é descrita como uma associação de fatores de risco, em que a obesidade predispõe os indivíduos afetados à maior morbidade e mortalidade por Doença Cardiovascular (DCV).” ^(24,25)

“Mulheres com síndrome dos ovários policísticos apresentam maior frequência de síndrome metabólica e de seus critérios definidores, independentemente do índice de massa corpóreo.” ⁽²⁵⁾

3.4.8. Metformina e Anticoncepcionais Orais: Aplicabilidade e vantagens como opção Terapêutica na Síndrome do Ovário Policístico

A metformina quando relacionada ao ciclo menstrual em mulheres que possuem a síndrome do ovário policístico SOP melhoram a regularidade do ciclo, contudo os contraceptivos orais demonstram ser melhores, principalmente quando utilizado em pacientes que não querem gestar. Semelhantemente, tais mulheres se utilizarem a Metformina podem ter uma chance melhor de gravidez e nascidos vivos. Contudo não existe concordância de seu uso como primeira linha de tratamento na inferência de ovulação, nem nas terapêuticas de elevada complicação como a fertilização in vitro. Nestes acontecimentos, o melhor seria o emprego do clomifeno ou das gonadotrofinas. Embora a síndrome de hiperestimulo ovariano seja um acontecimento raro, as evidências de proteção da metformina versus estas intercorrências revelam-se ínfimas. A metformina intervém pouco na concentração da proteína ligadora (carreadora) dos esteroides sexuais (SHBG), contudo ocorre diminuição da hiperandrogenemia durante a utilização deste fármaco, indicando que a melhora do ciclo menstrual pode também ser reflexo da produção de androgênios. Apesar disso, é necessário destacar que, em diversos casos, a diminuição da testosterona sérica não reflete a melhora no hirsutismo, e também há julgamentos com relação a forma das determinações séricas dos

androgênios: os ensaios empregados na prática para as dosagens são uniformizados para homens, que têm níveis 10 vezes superiores que as mulheres e, assim sendo, os resultados encontrados em relação ao sexo feminino são vistos com advertências e alvo de diversas censuras. ⁽²⁶⁾

Dentro do contexto da síndrome metabólica (SM), verifica-se que a metformina também proporciona efeito regularizador em analogia ao aspecto lipídico e função endotelial. Tal característica embora estatisticamente relevante têm menor intensidade em relação normalização da glicemia podendo não ser notado ou observado na terapêutica. Não obstante é necessário considerar que a Metformina tem o mecanismo de ação diferente das demais drogas utilizadas no tratamento da síndrome metabólica (SM), tal fato pode levar a potencialização em terapias combinadas, o seja seu efeito pode ser aumentado em uso concomitante de outras drogas. ^(22, 24,27)

O medicamento metformina é capaz de reestabelecer a ciclicidade menstrual e é altamente ativo na inferência da ovulação e na elevação do acontecimento da gravidez. Além do que, a taxa de diabetes gestacional e de abortamento espontâneo é menor em mulheres que fecundam ingerindo a metformina, em consequência da elevação dos níveis circulantes de IGFBP-1 e glicodelina, proteína secretada pelo endométrio, que tem papel determinante no decorrer da implantação do embrião e a preservação da gravidez. ⁽²⁸⁾

Os anticoncepcionais combinados são utilizados em pacientes anovuladoras e que possuem hiperandrogenismo, visto que os estrogênios atenuam os níveis androgênicos circulantes ao aumentar os níveis séricos de SHBG e atenuar a atividade da 5 α -redutase. Contudo esta por sua vez pode ser motivada pelo progestagênio, que por sua vez pode ainda inibir a síntese e a secreção de gonadotrofinas hipofisárias. Entretanto, as mulheres com SOP possuem elevada prevalência de aterosclerose subclínica, refletindo na desregulação da função endotelial, assim como em irregularidades na coagulação e no sistema fibrinolítico, elevando o perigo de manifestações tromboembólicas. Por meio deste motivo, alguns autores creem que a alternativa de anticoncepcionais combinados caracteriza um desafio para o clínico. Contudo admite-se que os contraceptivos hormonais orais são vastamente utilizados para as mulheres com SOP, todavia existem relatos de seu efeito sobre o metabolismo de carboidratos e lipídeos. Por tanto, alguns autores preconizam que os anticoncepcionais combinados de baixa dose seriam os preferenciais, especialmente, em mulheres com aversão à insulina e *diabetes mellitus* não complicado. Porém, tais autores aconselham a utilização de progestagênio isolado quando houver antecedentes de tromboembolismo ou a paciente tem hipertensão arterial sistêmica. ⁽²⁹⁾

3.4.9 Metformina

A metformina (dimetilbiguanida) é derivada da guanidina, que é o composto ativo hipoglicemiante da *Galega officinalis*. Esta erva medicinal, que também é conhecida como Lilac francês, já era utilizada há séculos na Europa para a terapêutica do diabetes desde a época medieval. Contudo a utilização das guanidinas bem como seus derivados (fenformina, buformina e metformina) como agentes terapêuticos para DM data do início do século passado. Apesar da longa história e de décadas de sucesso em uso medicinal da metformina como tratamento para DM2, o seu mecanismo de ação ainda continua a ser um enigma. Contudo nem mesmo a biotecnologia e a bioquímica com seus avanços foram capazes de descrever com exatidão seu alvo de atuação. ⁽²⁷⁾

É utilizada na terapêutica de pacientes obesos com DM2, este medicamento revelou-se o agente mais empregado na terapêutica da SOP. Embora ela possa influenciar diretamente a esteroidogênese ovariana *in vitro* (inibição do *CYP17* com redução da expressão de seu RNA mensageiro), a diminuição da produção androgênica pelas células da teca deriva predominantemente da menor concentração de insulina plasmática secundária à inibição da gliconeogênese hepática. Em vista disso, ocorre melhora — mesmo que discreta — da pressão arterial, abaixamento da adiposidade visceral, além dos níveis de triglicérides, IL-6, PAI-1, ET-1, PCR e LDL-colesterol, ampliação da massa corporal magra e dos níveis de HDL-colesterol, adiponectina e SHBG. Atualmente, constatou-se que o tratamento empregando a metformina mostrou-se suficiente em relação a melhorar a estrutura e função do endotélio de pacientes com SOP jovens e não obesas, indicando que tal agente poderia ser eficaz quanto a diminuir o risco cardiovascular em longo termo. ⁽²⁸⁾

De acordo com Neto et al (2015)⁽³⁰⁾ a metformina é capaz de modificar o metabolismo lipídico. Através do impedimento da lipólise há uma diminuição de ácidos graxos livres e triglicérides. Tal consequência pode estar relacionada com a redução do colesterol total e de *Low Density Lipoproteins* (LDL). Bem como aumento discreto do colesterol *High Density Lipoproteins* (HDL). O fármaco metformina também atua de maneira benéfica sobre a função endotelial podendo reduzir modestamente a pressão arterial sistêmica. Pelo fato deste fármaco apresentar efeito anorexígeno e lipofílico, causa no paciente redução de peso. Contudo a metformina revela ter potencial para diminuir o risco cardiovascular pelo seu mecanismo de atuação e também atuar na terapêutica da SM.

3.4.10 Anticoncepcionais Orais

Os anticoncepcionais orais são amplamente usados principalmente por mulheres em idade fértil que utilizam estes medicamentos como meio contraceptivo e também para normalizar o ciclo menstrual. Mas os anticoncepcionais orais também são utilizados no tratamento da SOP, principalmente por pacientes que não desejam engravidar.

Segundo Neto et al (2015) ⁽³⁰⁾ os anticoncepcionais orais e antiandrogênicos são considerados escolhas terapêuticas de primeira escolha para serem utilizados no tratamento do hirsutismo que geralmente está relacionado a SOP, a terapia empregando somente anticoncepcionais é considerada eficaz em quadros mais brandos de hirsutismo. No entanto quando a terapêutica empregando anticoncepcionais orais não for possível uma opção a ser avaliada para tratar distúrbios menstruais e desordens metabólicas seria o emprego do fármaco metformina que por sua vez é um sensibilizador da ação da insulina.

Necessita-se cautela peculiar ao se tratar de mulheres que possuem dislipidemia, pois os níveis de triglicerídeos podem ser aumentados com o uso de contraceptivos hormonais orais combinados. Mulheres que possuem anomalias metabólicas dos carboidratos, possuem como fator de risco para patologia coronariana a hipertrigliceridemia. Constitui importante fator de risco para doença coronariana, em especial, em mulheres com distúrbio do metabolismo, como as pacientes com diabetes melito tipo 2. Deste modo, sugerem-se cuidados ao utilizar uma grande gama de contraceptivos orais combinados. ⁽²⁹⁾

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome do ovário policístico é uma endocrinologia multifatorial, cuja etiologia ainda não está totalmente elucidada, causa infertilidade, distúrbios menstruais e metabólicos e por se tornar fator de risco para outras doenças, como diabetes melito tipo 2, ganha ainda mais importância no contexto clínico.

Aparentemente trata-se de um desarranjo hormonal e endócrino. Porquanto o emprego do medicamento metformina em mulheres que apresentam resistência insulínica, vem sendo utilizado com sucesso associado a contraceptivos orais, que por sua vez ajudam no tratamento do hirsutismo e propiciando melhora significativa quanto à aspectos hormonais. O medicamento metformina demonstrou-se capaz de reestabelecer a ciclicidade menstrual sendo altamente ativo na indução da ovulação e na elevação do episódio de gestação, fato que estimula seu uso em pacientes que possuem a SOP, mas que desejam engravidar.

Pode-se afirmar que a utilização de anticoncepcionais no tratamento da SOP demonstrou-se mais amplamente aceita quando empregadas em pacientes que não desejavam a gestação. Em contra partida a metformina demonstrou ser um excelente agente insulino-sensibilizador. O que fomenta maiores estudos quanto à capacidade deste fármaco no tratamento não só do DM2, mas também o seu emprego em outros distúrbios fisiológicos relacionados a SOP. Visto que esta síndrome é um fator de risco para outras doenças é necessário que haja mais estudos sobre a síndrome para melhor entendimento da mesma e buscar melhorias nas terapias utilizadas para o tratamento da mesma.

5. REFERÊNCIAS

- 01- CARDOSO et al. **Avaliação antropométrica e metabólica de parentes de primeiro grau do sexo masculino de mulheres com síndrome do ovário policístico.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro, 2010, vol. 32, no. 7, p. 334-339. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032010000700005>> acesso em: 23 de março de 2016.
- 02- JUNQUEIRA, P. A. A., FONSECA, A. M., ALDRIGHI, J. M. **Síndrome dos ovários policísticos.** Rev. Assoc. Med. Bras. São Paulo, 2003, Vol.49, no.1. Disponível a partir de: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302003000100021>> acesso em: 22 de março de 2016.
- 03- MOTTA, E. L. A., DOMINGUES, T. S., SOARES, J. J. M. **O Uso de sensibilizadores de insulina sem Tratamento de Infertilidade em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP).** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro. 2012, vol. 34 no. 3 p. 99-101. Disponível a partir de: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032012000300001>> acesso em: 25 mar 2016.
- 04- CALDAS et al. **Variabilidade da frequência cardíaca como método de avaliação do sistema nervoso autônomo na síndrome dos ovários policísticos.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro. 2013. Vol. 35 no. 9 <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032013000900007>> acesso em: 21 de março de 2016.
- 05- DUARTE J. A. **Metformina e o papel no tratamento da infertilidade em mulheres com a síndrome do ovário policístico.** 2011. 24p. Tese (Mestrado)-Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Disponível em: < <http://repositorio-aberto.up.pt/hamde/10216/62331> > acesso em: 16 maio 2016.
- 06- ANGONESE A.T. **Ensaio clínico randomizado com uso de cloridato de metformina nas doses 1500mg e 1000mg dia em pacientes com Síndrome de Ovários Policísticos.** 2011. 83p. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências Da Saúde, como requisito parcial a obtenção do título de Mestre-Universidade Federal do Paraná-UFPR, Curitiba, 2011. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br.dspace/handle/1884/33094>>. Acesso em:10 maio 2016.
- 07- ANA et al. **A importância do teste de tolerância à glicose oral no diagnóstico da intolerância à glicose e diabetes mellitus do tipo 2 em mulheres com síndrome dos ovários policísticos.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro. 2012. vol. 34 no. 3 p. 128-132.<<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032012000300007>> acessado em 22 de março.

- 08- BAGNOLI et al. **Sexualidade em mulheres com ovários policísticos: estudo piloto.** Einstein São Paulo 2010. p.397-403. Vol.8. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082010AO1836>>. Acessado em: 13 mar 2016.
- 09- ALBUQUERQUE et al. **Marcadores séricos de estresse oxidativo e resultados dos procedimentos de reprodução assistida em pacientes inférteis com síndrome dos ovários policísticos e controles.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro 2010. p. 118-125. Vol.32. no.3 Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032010000300004>>. Acessado em: 22 Mar 2016.
- 10- CASTRO et al. **Síndrome do ovário policístico e fatores relacionados em adolescentes de 15 a 18 anos.** Rev. Assoc. Med. Bras. 2013 vol. 59 n.4 p.341-346. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2013.02.003>>. Acessado em: 18 mar 2016.
- 11- AZEVEDO et al. **Qualidade de vida e aspectos psicossociais da síndrome dos ovários policísticos: um estudo quali-quantitativo.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro 2013 vol.35 no.11 p. 503-510. Disponível em: disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032013001100005>>. Acessado em: 26 març 2016.
- 12- ANA et al. **Frequência e fatores de risco para síndrome metabólica em mulheres adolescentes e adultas com síndrome dos ovários policísticos.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro 2012 vol. 34 no. 8 p. 357-361. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032012000800003>>. Acessado em: 26 mar 2016.
- 13- AZEVEDO et al. **Modificações do estilo de vida na síndrome dos ovários policísticos: papel do Exercício físico e importância da Abordagem multidisciplinar.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro. 2008. vol. 30 no.5 P. 5261-267. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032008000500009>>. Acessado em: 25 mar 2016.
- 14- AZEVEDO et al. **Índices de obesidade central e Fatores de risco cardiovascular na síndrome dos ovários policísticos.** Arq. Bras. Cardiol. São Paulo. 2010 vol. 94 no.5 p.633-638. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000029>>. Acessado em: 25 mar 2016.
- 15- ANDREA et al. **Perfil metabólico em mulheres de diferentes índices de massa corporal com síndrome dos ovários policísticos.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro. 2013 vol. 35 no. 9 p.413-420. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032013000900006>>. Acessado em: 21 mar 2016.
- 16- ANA et al. **Manifestações Clínicas, bioquímicas, ultrassonográficas e metabólicas da síndrome dos ovários policísticos em adolescentes.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro 2013. Vol. 35 no. 6 p. 249-254. Disponível a partir de: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032013000600003>>. Acessado em: 25 mar 2016.
- 17- BAGATIN et al. **Hiperandrogenismo e Pelé: síndrome do ovário policístico e Resistência Periférica à insulina.** A. Bras. Dermatol. Rio de Janeiro. 2005 vol. 80 no. 4 p.395-410. Disponível a partir de: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962005000400011>>. Acessado em 18 mar 2016.
- 18- MARCONDES, J. A. M., BARCELLOS, C. R. G., ROCHA, M. P. **Dificuldades e Armadilhas no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos.** Arq Bras Endocrinol Metab. São Paulo. 2011 vol. 55 no.1 p. 6-15. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302011000100002>>. Acessado em: 10 mar 2016.

- 19- SPRITZER, P. M. **Diagnóstico etiológico do hirsutismo e implicações para o tratamento.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro. 2009 vol. 31 no. 1 p 41-47. Disponível a partir de: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032009000100008>>. Acessado em: 22 mar 2016.
- 20- BAGATIN et al. **Síndrome do ovário policístico: dermatológica Abordagem.** A. Bras. Dermatol. Rio de Janeiro 2011 vol. 86 no. 1 p. 111-119. Disponível a partir de: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962011000100015>>. Acessado em 26 março.
- 21- BARACAT et al. **Endométrio na Janela de Implantação em Mulheres com síndrome dos ovários policísticos.** Rev. Assoc. Med. Bras. 2011. Vol. 57 no. 6 p. 702-709. Disponível a partir de: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302011000600020>> Acessado em: 22 mar 2016.
- 22- AUGUSTO et al. **Acantose nigricante: inter-relações metabólicas inerentes à síndrome dos ovários policísticos.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro. 2014 vol. 36 no. 9p. 410-415. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/SO100-720320140005078>>. Acessado em: 17 mar 2016.
- 23- CAROLINA et al. **Efeitos da administração de metformina sobre a pressão arterial e o metabolismo glicídico de ratos espontaneamente hipertensos tornados obesos pela injeção neonatal de glutamato monossódico.** Arq Bras Endocrinol Metab. São Paulo. 2009. vol. 53 no. 4. p. 409-415. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000400004>> acessado em: 9 mar 2016.
- 24- ANA et al. **Contribuição do hiperandrogenismo para o desenvolvimento de síndrome metabólica em mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro. Vol. 35 no. 12 p. 562-568. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032013001200006>>. Acessado em: 19 fev 2016.
- 25- ANDREA et al. **Mulheres com síndrome dos ovários policísticos apresentam Maior Frequência de síndrome metabólica independentemente do índice de massa corpóreo.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [Internet]. 2012 vol. 34 no. 1 p. 4-10. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032012000100002>>. Acessado em 18 mar 2016.
- 26- SOARES, J. J. M., SÁ, M. F. S., BARACAT, E. C. **Resistência insulínica na Síndrome dos ovários Policísticos deve ser sempre tratada ?.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro. 2014. Vol. 36 no. 2. p. 47-49. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032014000200001>>. Acessado em: 10 jan 2016.
- 27- ANA et al. **Metformina e AMPK: um Antigo fármaco e Uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica.** Arq Bras Endocrinol Metab. São Paulo. 2008 vol. 52 no. 1 p. 120-125. Disponível a partir de: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000100017>>. Acessado em: 13 jan 2016.
- 28- SILVA R. C., PARDINI, D. P., KATER, C. E. **Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina.** Arq Bras Endocrinol Metab. São Paulo. 2006 vol. 50 no. 2 p. 281-290. Disponível a partir de: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302006000200014>>. Acessado em 24 mar 2016.
- 29- SOARES J. J. M., BARACAT E. C. **O Emprego dos contraceptivos orais Combinados na síndrome dos ovários policísticos.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro. 2010 vol. 32 no. 11 p. 523-524. Disponível a partir de: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032010001100001>>. Acesso em: 20 fev 2016.

- 30- NETO, E. M. R. et al. **Metformina: uma revisão da literatura.** Rev. Saúde e Pesquisa, Maringá Paraná. 2015 vol. 8 no. 2 355-362. Disponível a partir de: <<http://dx.doi.org/10.17765/1983-1870.2015>> acesso em: 05 de jun. 2016.