

Tratamento Complementar da Metformina na Síndrome dos Ovários Policísticos: Revisão Integrativa¹

LARISSA OLIVEIRA DE OLIVEIRA

Acadêmica de enfermagem / Faculdade Estácio do Amazonas
Manaus, AM, Brasil

NATASHA NASCIMENTO DE LIMA

Acadêmica de enfermagem / Faculdade Estácio do Amazonas
Manaus, AM, Brasil

MARCOS VINICIUS COSTA

Mestre em Enfermagem e docente do curso de enfermagem
Faculdade Estácio do Amazonas

Manaus- AM, Brasil

ROSSIONE COSTA DA SILVA

Enfermeira Assistencial na Fundação CECON
Manaus, AM, Brasil

Abstract

Introduction: *Polycystic Ovary Syndrome It is described by hyperandrogenic and reproductive changes caused by multifactorial changes.*

General objective: *to demonstrate the efficacy of the therapeutic effects of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome.*

Material and Method: *integrative review, using the following databases: Ministry of Health Portal (Portal MS), Library and research in information science, Publications of medical articles (PubMed), Virtual Health Library (VHL), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Centro Universitário Uningá (UNINGÁ), Grupo Editorial Nacional (GEN) and Google Scholar. Articles were selected that followed the inclusion criteria.*

Results: *The articles that were studied in the database of this theme corresponding to 11 publications. The results indicate that*

¹ Nurse assistance in patient safety in humanized children

metformin has been used as a treatment option in women with polycystic ovary syndrome and has been effective, promoting reduced insulin resistance, reduced glucose levels, decreased androgen levels and regulator of menstrual cycles.

Conclusion/Final Considerations: *it was observed that the use of Metformin in women with proven insulin resistance is beneficial, but in specific cases and situations, for this reason this drug is called off-label because it is approved for other indications.*

Keywords: Metformin, Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance and Androgens.

Resumo

Introdução: *A Síndrome dos Ovários Policísticos caracteriza-se por modificações hiperandrogênicas e reprodutivas causadas por alterações multifatoriais.*

Objetivo Geral: *evidenciar a eficácia de efeitos terapêuticos da metformina no tratamento da síndrome dos ovários policísticos.*

Material e Método: *revisão integrativa, utilizando-se as seguintes bases de dados: Portal do Ministério da saúde (Portal MS), Biblioteca e pesquisa em ciência da informação (Science Direct), Publicações de artigos médicos (PubMed), Biblioteca virtual em saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Centro universitário Uningá (UNINGÁ), Grupo Editorial Nacional (GEN) e Google Acadêmico. Foram selecionados artigos que seguiam os critérios de inclusão.*

Resultados: *Os artigos que foram estudados na base de dados dessa temática correspondendo a 11 publicações. Os resultados indicam que a metformina tem sido utilizado como opção de tratamento em mulheres com síndrome dos ovários policísticos e tem se mostrado eficaz promovendo a diminuição a resistência à insulina, a redução de níveis de glicose, a diminuição dos níveis de androgênios e regulador de ciclos menstruais.*

Conclusão/Considerações Finais: *observou-se que o uso da Metformina em mulheres com resistência à insulina comprovada é de efeito benéfico, porém em casos e situações específicas, por essa razão esse fármaco é denominado off-label por ser aprovado para outras indicações.*

Palavras-Chave: Metformina, Síndrome dos Ovários Policísticos, Resistência à Insulina e Androgênios.

Resumen

Introducción: *el síndrome de ovario poliquístico se caracteriza por cambios hiperandrogénicos y reproductivos provocados por cambios multifactoriales.*

Objetivo general: *demostrar la eficacia de los efectos terapéuticos de la metformina en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico.*

Material y Método: *revisión integradora, utilizando las siguientes bases de datos: Portal del Ministerio de Salud (Portal MS), Biblioteca e Investigación en Ciencias de la Información (Science Direct), Publicaciones de Artículos Médicos (PubMed), Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Biblioteca Científica Electrónica Electrónica (SCIELO), Centro Universitario Uningá (UNINGÁ), Grupo Editorial Nacional (GEN) y Google Scholar. Se seleccionaron artículos que siguieron los criterios de inclusión.*

Resultados: *Los artículos que se estudiaron en la base de datos de este tema corresponden a 11 publicaciones. Los resultados indican que la metformina se ha utilizado como una opción de tratamiento en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y se ha demostrado que es eficaz para disminuir la resistencia a la insulina, reducir los niveles de glucosa, disminuir los niveles de andrógenos y regular los ciclos. periodos menstruales.*

Conclusión/ Consideraciones finales: *se observó que el uso de Metformina en mujeres con probada resistencia a la insulina es beneficioso, pero en casos y situaciones específicas, por ello este fármaco se denomina off-label porque está aprobado para otras indicaciones.*

Palabras-clave: Metformina, Síndrome de Ovario Poliquístico, Resistencia a la Insulina y Andrógenos.

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a uma das condições clínicas mais comuns dentre as disfunções endócrinas que afetam mulheres em idade reprodutiva, as principais características clínicas

desta síndrome são a presença de hiperandrogenismo, com diferentes graus de manifestação clínica e a anovulação crônica. O diagnóstico da SOP é quase sempre clínico, principalmente levando-se em consideração que grande parte das portadoras de SOP apresentará irregularidade menstrual e hiperandrogenismo clínico. Nos casos em que as manifestações clínicas não forem tão exuberantes, deve-se avaliar a característica morfológica dos ovários. A maneira mais simples e de baixo custo para esta avaliação é a ultrassonografia pélvica bidimensional, preferencialmente transvaginal (FEBRASGO, 2018).

O tratamento da SOP apresenta ampla terapêutica, contendo agentes sensibilizadores de insulina tais como a metformina. As indicações deste fármaco têm aumentado nos últimos anos, à medida que mais estudos são desenvolvidos e artigos são publicados. Ainda que seja uma síndrome comum, a SOP manifesta-se de maneiras diversas nas mulheres e, por este motivo, seu tratamento deve ser individualizado. Até então ainda não há cura para a SOP, entretanto, com o diagnóstico correto e o controle adequado dos sintomas, é possível prevenir os problemas associados. (ANDRADE et al., 2014)

A hiperinsulinemia estimula a secreção androgênica pelos ovários e adrenais e suprime a produção hepática da globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG), com aumento dos androgênios livres biologicamente ativos. O excesso local dos androgênios ovarianos devido à hiperinsulinemia causa a atresia prematura dos folículos ovarianos, formando pequenos cistos e anovulação. A metformina tem sido cada vez mais utilizada e parece ter efeito benéfico em mulheres com resistência à insulina comprovada (FEMINA, 2019a).

Uma melhora na sensibilidade à insulina pode trazer vários benefícios no tratamento da SOP, incluindo redução nos níveis de androgênio, melhora do hiperandrogenismo clínico, das anormalidades metabólicas, da ovulação e infertilidade e, assim, os agentes sensibilizadores da insulina, especialmente a metformina, têm sido utilizados como opção de tratamento em mulheres com SOP (LIMA, L.G; FERREIRA, L. A; 2017).

Nas manifestações androgênicas em mulheres que não desejam engravidar, essa substância parece não substituir o anticoncepcional oral ou o antiandrogênio. Além disso, parece ter efeito favorável na

indução da ovulação em mulheres clomifeno-resistentes. (FEMINA, 2019b).

METODOLOGIA

O método da revisão integrativa baseia-se na amostra de seis fases do processo da elaboração de revisão que capacita à delimitação da temática evidenciada (SOUZA et al. 2010). Sendo enumerada a seguinte questão norteadora para conduzir o estudo: Quais são os efeitos terapêuticos da metformina no tratamento da síndrome dos ovários policísticos? No método de busca foram utilizados os descritores em ciência da saúde (DECS): Metformina (metformin), síndrome do ovário policístico (polycystic ovary syndrome), resistência à insulina (Insulin Resistance) e andrógenos (androgens).

A pesquisa da temática iniciou-se no mês de fevereiro de 2020, utilizando o Portal do Ministério da saúde (Portal MS) e seguido pelos periódicos: Biblioteca e pesquisa em ciência da informação (Science Direct), Publicações de artigos médicos (PubMed), Biblioteca virtual em saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Centro universitário Uningá (UNINGÁ) e Grupo editorial nacional (GEN). Os critérios de inclusão utilizados foram: materiais disponíveis para consulta pública, com versão portuguesa e inglesa e com texto completo; como critérios de exclusão: artigos que apresentavam formato que utilizaria de compra, artigos desatualizados e com informações incompletas. Foi realizada uma análise minuciosa do estudo com base nos critérios de inclusão do tema abordado que compreendiam o norteamento da questão. Com base nos estudos realizados, a amostra dos resultados e discussão viabilizou-se a conclusão da revisão de forma que contemplasse o objetivo do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na primeira etapa do estudo foram encontrados 900 artigos, os quais se referiam a síndrome do ovário policístico e o uso da metformina. Após verificar os artigos selecionados com a temática abordada no estudo, foram selecionados 15 artigos. Em seguida, 11 artigos que atenderam aos critérios de inclusão. Verificou-se que os maiores números de artigos foram encontrados no Portal do ministério da saúde, dentro

outros periódicos: BVS, PubMed, Science Direct, Scielo, Google Acadêmico e Uningá. Nos artigos selecionados conforme a tabela 1 constatou-se evidências importantes que se estrutura em procedência, título de artigo, autores, periódico e considerações que se trata a metodologia do estudo.

Tabela 1. Artigos levantados nas bases de dados Portal MS, BVS, PubMed, Science Direct, Scielo e Google Acadêmico sobre Síndrome dos Ovários Policísticos.

Procedência	Título do artigo	Autores	Periódico (vol, nº, pág, ano)	Considerações/ temática
Portal MS	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para síndrome dos ovários policísticos	Brasil	Portal MS, nº6, julho 2019.	Evidencia-se a seleção de análise de índices científicos que protocola critérios de diagnósticos para síndrome de ovários policísticos.
BVS	Síndrome do ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências.	ARIE, Wilson Maça Yuki et al.	FEMINA, vol 37, nº11, 2009.	Expõe que mulheres com síndrome do ovário policístico apresentam eficácia terapêutica através da mudança do estilo de vida relacionado ao excesso de peso ou aumento da gordura visceral.
MINISTÉRIO DA SAÚDE	Metformina comp. 850mg	Brasil	DATASUS, MAR: 1-3.	Determina qual a metformina é de uso para controle da diabetes tipo 2 contendo posologia, indicações, contra-indicações, precauções, características químicas e farmacológicas.
Science Direct	Síndrome do ovário policístico e fatores relacionados em adolescentes de 15 a 18 anos.	FARIA, Franciane Rocha et al.	Revista da Associação Médica Brasileira, vol 59, nº4, 2013.	Evidencia-se que a síndrome do ovário policístico na adolescência torna-se comum devido alterações hormonais e morfológicas ovarianas, tornando-se a prevalência de obesidade e resistência à insulina.
PubMed	Insulin-sensitizing drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility (review).	MORLEY, Lara C et al.	Cochrane Library, vol 11, 2017.	Analisa sensibilizadores à insulina, como a metformina sendo um tratamento da anovulação, resistência à insulina relacionada a SOP.
Google Acadêmico	METFORMINA-Para que serve, dose, dose e efeitos colaterais.	PINHEIRO, Pedro.	Corpo Editorial Médico, 2019.	Expõe-se que a metformina age como estimulador da insulina reduzindo a produção de glicose no fígado como mecanismo de

				ação e sendo off-label como esquema de tratamento para síndrome dos ovários policísticos e esteatose hepática.
FEBRASGO	Síndrome dos ovários policísticos- Repercussões metabólicas de uma doença intrigante.	SILVA, Ana Carolina.	FEBRASGO, nº8, 103p, 2018.	Ênfãtiza como a SOP é comum entre as disfunções endócrinas que afetam mulheres em idades reprodutivas e suas repercussões metabólicas.
Grupo Editorial Nacional	Cuidados a pacientes com distúrbios reprodutivos femininos- cistos de ovários.	SMELTZER, Suzanne et al.	Editora Guanabara, vol 3, 12ª edição, 1460p, 2014.	Ênfãtiza que a síndrome do ovário policístico é uma condição endócrina complexa que consiste em desenvolver riscos de diabetes e distúrbios cardíacos em uma fase posterior de vida.
UNINGÁ	Uso da metformina como indutor fertilizantes em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos.	TROVÓ, Kamila Torquato; TIYO, Rogério.	Revista Uningá, vol 20, nº2, pp-43-47, 2014.	Evidencia o uso da metformina como indutor fertilizantes em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos.
Revista UFPR	A metformina na indução da ovulação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos	LIMA, Luciene Gonçalves; FERREIRA, Lilian Abreu.	Visão Acadêmica, v.18, nº2, 2017	Demonstra-se que a metformina em substituição do citrato de clomifeno não possui um resultado positivo para indução da ovulação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos.
Google Acadêmico	Metformina como base del tratamiento del síndrome de ovario poliúístico	ANDRADE, A. M. M.; GARCÉS, A.G.; REYES, B.N.	MedPre. La Puntilla, v. 4, n. 1, p.15-21, 2014	Evidencia a metformina como um fármaco base no tratamento da síndrome dos ovários policísticos por ser um sensibilizador de insulina auxiliando em outros sintomas ressaltando a sua especificidade em cada caso.

O tratamento com a metformina tem se mostrado 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 (TROVÓ e TIYO, 2014).

Esse fármaco pertence à família das biguanidas e sua função principal é atuar sobre a glicose hepática, não ocorrendo a modificação na secreção da insulina ou induzir hipoglicemia. A aplicabilidade terapêutica desse medicamento tem sido explorada e expandida para atuar sobre tecidos específicos, tais como ovários, pois existe associação conhecida entre as concentrações de insulina e a infertilidade

anovulatória. Doses de 1.5g ao dia por três meses, podem ter a capacidade de melhorar o estímulo ovulatório (MOTTA et al., 2012; SOARES et al., 2016).

Segundo Brunner e Suddarth (2014) síndrome do ovário policístico (SOPC) é um distúrbio cístico que afeta os ovários. Essa condição endócrina complexa envolve um distúrbio da rede ou do eixo hipotálamo – hipófise e ovários, resultando em anovulação crônica e excesso clínico de androgênio, juntamente com múltiplos cistos ovarianos pequenos, denominado ovários policísticos.

A caracterização desta síndrome está muito relacionada com hiperandrogenismo, anovulação crônica e obesidade desde a descrição de dois cirurgiões americanos Stein e Leventhal (1935), que associaram estas alterações com o aspecto morfológico dos ovários com cápsula espessada e brancacenta, bem como múltiplos cistos localizados em região subcapsular e hipertrofia do estoma.

Posteriormente, adotou-se o termo “síndrome do ovário policístico”, que é usada até hoje. Após a introdução de novas técnicas investigativas, como a dosagem hormonal e a ultrassonografia pélvica, os critérios histopatológicos, foram substituídos por critérios de consenso de especialista que basearam em dados clínicos, bioquímicos e por imagem (FEBRASGO, 2018).

Atualmente, a SOP é observada como uma doença metabólica, com todas as suas preposições. A base deixou de ser tão somente o sistema reprodutor, mas sim o organismo em sua totalidade, o que tem conduzido ao interesse e preocupação de outros profissionais de saúde sobre estas pacientes. A julgar por aspecto clínico, a síndrome dos ovários policísticos (SOP) tem se destacado como uma das desordens endócrinas mais comuns na idade reprodutiva e sua prevalência varia de 6% a 10% em mulheres no período fértil (FEBRASGO, 2018).

Mulheres com síndrome dos ovários policísticos e que desenvolvem síndrome metabólica tendem a ter um índice de massa corporal mais alto, circunferência da cintura, pressão arterial, glicemia de jejum e concentração de insulina. Além disso a SOP afeta os resultados reprodutivos e confere riscos significativos à saúde a longo prazo aos pacientes. Ademais, tem um impacto psicológico significativo, associado a baixa autoestima, ansiedade e depressão (COCHRAME DATABASE, 2017).

Os anticoncepcionais são o tratamento de primeira linha para pacientes com irregularidades menstruais e alterações dermatológicas, sendo considerado uma forma segura de induzir a regularização dos ciclos menstruais, além de normalizar os níveis de androgênios na maioria dos casos em curto prazo. Os progestogênios se usados isoladamente podem controlar os sintomas relacionados a ciclos anovulatórios, embora não normalizem os níveis de androgênios, eles também não tratam adequadamente o hirsutismo (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS, 2013).

A metformina demonstrou pequeno benefício na regularidade dos ciclos menstruais em comparação com placebo em pacientes com SOP, em pesquisa recentemente publicada. Comparada com os ACO, a metformina foi menos eficaz na regularização dos ciclos menstruais em outro estudo. No entanto, a metformina é uma segunda opção de tratamento do distúrbio menstrual nas pacientes com contra-indicação ao uso de anticoncepcionais orais e com alterações metabólicas, isoladas ou associadas ao progestogênios (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS, 2013).

Este fármaco é um hipoglicemiante oral utilizada no tratamento da diabetes mellitus, sua funcionalidade existe somente em pacientes que conseguem produzir insulina em quantidades essenciais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Metformina melhora o controle glicêmico aumentando a sensibilidade à insulina e restringindo a absorção intestinal de glucose (DECS BVS, 2019).

Seu benefício clínico é mais perceptível para pacientes que com efeito diminuem de peso. Apesar de que seja ainda necessário realizar estudos com maior duração do tratamento e avaliação de efeitos ao longo prazo em mulheres jovens com SOP, metformina é uma alternativa para o tratamento do distúrbio menstrual em pacientes com contra-indicação metabólicas para o uso do ACO. É importante salientar, com a utilização da metformina, podem ocorrer ovulação e gestação; assim, é fundamental garantir contracepção nestes casos, principalmente se houver associação com antiandrogênios. O uso da metformina deve ser considerado para as pacientes que mostrem evidências de resistência insulínica ou síndrome metabólica (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS, 2013).

O mecanismo de ação inicial da metformina é diminuir concentrações de glicose no sangue em pacientes com diabetes mellitus

tipo II sem aumentar a secreção de insulina pela célula beta do pâncreas, reduz concentrações tanto de glicose basal como pós-prandial em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Essa biguanida reduz a produção de glicose hepática diminuindo a gliconeogênese e possivelmente a glicogenólise e com isso reduzindo as concentrações plasmáticas de glicose em jejum. Com isso, ocorre um aumento do estímulo da insulina à utilização da glicose pelos tecidos periféricos (DATASUS, 2019).

CONCLUSÃO

Com os resultados obtidos nas pesquisas, observou-se que o uso da Metformina em mulheres com resistência à insulina comprovada é de efeito benéfico, porém em casos e situações específicas. Essa medicação não substitui o anticoncepcional ou antiandrogênio nas mulheres que não querem engravidar. Até o momento, a substância tem efeito favorável para promover ovulação em mulheres com resistência ao clomifeno. Assim como qualquer outra medicação, para potencializar o seu resultado é importante a qualidade de vida com mudanças de hábitos saudáveis.

Agradecimentos

Agradecemos aos mestres da Faculdade Estácio do Amazonas, Coordenação de enfermagem e Secretária Municipal de Saúde de Manaus que apoiaram este trabalho. Não menos importante, agradecemos aos nossos familiares e a Deus que fazem parte dessa caminhada.

Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. O(s) autor(es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, A. M. M.; GARCÉS, A.G.; REYES, B.N. Metformina como base del tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. *MedPre. La Puntilla*, v. 4, n. 1, p.15-21, 2014. Acesso em 15 de Agosto de 2020.
- ARIE, Wilson Maça Yuki et al. Síndrome do ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências: **FEMINA**, São Paulo, N°11, vol 37, 2009. Acesso em 17 de fevereiro de 2020.
- BRASIL, Ministério da saúde. Conitec. Indexação: **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para síndrome dos ovários policísticos**, portaria conjunta n° 6, de 6 de julho, 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-Sindrome-dos-Ovrios-IYO.pdf> Acesso em: 3 de março de 2020.
- DATASUS, Departamento de informática do sistema único de saúde. Metformina com. 850 mg, 2020. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/hiperdia/metformina.php> Acesso em: 10 de março de 2020.
- FARIA, Franciane Rocha et al. Síndrome do ovário policístico e fatores relacionados em adolescentes de 15 a 18 anos: **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, vol 59, N°4, 2013. Acesso em 10 de fevereiro de 2020.
- LIMA, Luciene Gonçalves; FERREIRA, Lilian Abreu. A metformina na indução da ovulação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Visão Acadêmica*, Curitiba, vol 18, n°2, 2017. Acesso em 15 de setembro de 2020.
- MORLEY, Lara C et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility (review). *Cochrane Library*, Issue 11. Art. no.: CD003053, 2017. Acesso em 18 de fevereiro de 2020.
- PINHEIRO, Pedro. METFORMINA – Para que serve, dose e efeitos colaterais. *Corpo editorial médico*, 2019. Disponível em: <https://www.mdsaude.com/bulas/metformina/>. Acesso em: 27 de fevereiro de 2020.
- SILVA, Ana Carolina; **Febrasgo**. Síndrome dos ovários policísticos- Repercussões metabólicas de uma doença intrigante: São Paulo, N°8, 103p, 2018. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/18Z-ZSndromeZdosZovriosZpolicisticos.pdf>. Acesso em 20 de fevereiro de 2020.
- SMELTZER, Suzanne C et al. Cuidados a pacientes com distúrbios reprodutivos femininos – cistos de ovários: 12ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1460 p, 2014. Acesso em 16 de fevereiro de 2020.
- SOUZA, Marcela Tavares et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer: São Paulo, N° 8, 102-6p, 2010. Acesso em 01 de setembro de 2020.
- TROVÓ, Kamila Torquato; TIYO, Rogério. Uso da metformina no tratamento da infertilidade em mulheres que apresentam síndrome dos ovários policísticos. **Revista Uningá** review, Paraná, vol.20, n.2, pp-43-47(out-dez 2014). Acesso em 26 de março de 2020.