

**UNIÃO DAS INSTITUIÇÕES DE SERVIÇOS, ENSINO E PESQUISA -  
UNISEPE**

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DO VALE DO RIBEIRA - UNIVR**

**FARMÁCIA**

**FABIANE CUGLER DA MOTA LIMA**

**FERNANDA RAMPONI DE CARVALHO**

**GABRIEL LOURENÇO DA SILVA FORTES**

**SANDRA DOMINGUES DA SILVA**

**SILVIA YOSHIE KANEKO SAKUGAWA**

**A METFORMINA COMO OPÇÃO NO TRATAMENTO DA SINDROME  
DO OVÁRIO POLICÍSTICO – SOP**

**Registro**

**2023**

**FABIANE CUGLER DA MOTA LIMA**  
**FERNANDA RAMPONI DE CARVALHO**  
**GABRIEL LOURENÇO DA SILVA FORTES**  
**SANDRA DOMINGUES DA SILVA**  
**SILVIA YOSHIE KANEKO SAKUGAWA**

**A METFORMINA COMO OPÇÃO NO TRATAMENTO DA SINDROME  
DO OVÁRIO POLICÍSTICO – SOP**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Centro Universitário do Vale do Ribeira,  
para a obtenção do Título de Bacharel em  
Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Márcia de Araújo  
Rebello.

**Registro/SP**

**2023**

*Dedicatória*

Aos nossos pais, por sempre se esforçarem ao máximo para nos garantir uma educação de qualidade ao longo de toda a nossa jornada escolar.

À nossa orientadora, que conduziu nosso projeto com imensa paciência e dedicação, estando sempre pronta para compartilhar seu vasto conhecimento.

Aos nossos amigos, pelo companheirismo constante, cumplicidade e apoio incondicional que nos deram ao longo de todos esses anos.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos, em primeiro lugar, a Deus, que possibilitou a conquista de nossos objetivos ao longo de todos os anos de estudos, permitindo-nos manter a saúde e a determinação necessárias para não desanimar durante a execução deste trabalho.

Aos nossos familiares, expressamos nossa profunda gratidão pelo apoio incondicional, pelo amor constante, pela assistência e pelo incentivo nos momentos difíceis, compreendendo nossa ausência ao longo deste longo período.

Aos amigos que sempre estiveram ao nosso lado, agradecemos pela amizade inabalável e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período em que nos dedicamos a este trabalho.

À estimada professora Márcia Araújo Rebelo, expressamos nossa gratidão por ter sido nossa orientadora e por desempenhar essa função com dedicação, paciência, sabedoria e amizade.

Aos nossos professores ao longo desses cinco anos de curso, estendemos nosso agradecimento por todos os conselhos, auxílios, correções e ensinamentos que nos permitiram alcançar um desempenho superior em nosso processo de formação profissional. Valorizamos profundamente o empenho dedicado à nobre arte de ensinar.

Aos nossos colegas de curso, com quem compartilhamos intensamente os últimos anos, agradecemos pelo companheirismo e pela valiosa troca de experiências que nos possibilitaram crescer não apenas como indivíduos, mas também como futuros profissionais.

Por fim, expressamos nossa gratidão a todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho, sejam aqueles que participaram diretamente ou indiretamente do desenvolvimento desta pesquisa, enriquecendo nosso processo de aprendizado.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Estrutura química do cloridrato de metformina. Fonte: Bailey e Turner, 1996.

Figura 2 – Modelo da Ação da Metformina no Metabolismo dos Lipídeos e da Glicose. Fonte: Adaptado de ANGONESE, 2011 apud ZHOU *et al.*, 2001.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Quadro comparativo de vantagens e desvantagens dos tipos de tratamentos para a SOP. Fonte: Adaptado de AZEVEDO et al, 2008; URBANETZ et al, 2009; LIMA, FERREIRA, 2017; FERNANDES et al, 2021; ALVES et al, 2022.

## **LISTA DE SIGLAS**

SOP – Síndrome do Ovário Policístico

RI – Resistência à insulina

PCOM - morfologia ovariana policística

RNL - revisão narrativa de literatura

GnRH - Hormônio liberador de gonadotrofina

LH - hormônio luteinizante

FSH - hormônio folículo estimulante

HAM - hormônio anti-Mulleriano

DM2 - diabetes mellitus tipo 2

COCS - contraceptivos orais combinados

ACC redutase - Acetil CoA carboxilase

IGF-1 - fator de crescimento semelhante à insulina 1

## **LISTA DE SIMBOLOS**

% - porcentagem

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....   | 13 |
| <b>2. METODOLOGIA</b> .....  | 14 |
| <b>3. CONTEXTUALIZAÇÃO SOBRE A SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO</b> .....    | 14 |
| 3.1. Aspectos gerais da Síndrome do Ovário Policístico.....                | 14 |
| 3.2. Diagnóstico da Síndrome do Ovário Policístico .....                   | 15 |
| 3.3 Etiologia e Fisiopatologia da Síndrome do ovário policístico .....     | 16 |
| 3.4 Resistência à insulina associado à Síndrome do Ovário Policístico..... | 17 |
| 3.5 Tratamentos para Síndrome do Ovário Policístico.....                   | 18 |
| 3.6 Metformina como tratamento para Síndrome do Ovário Policístico.....    | 19 |
| <b>4 DISCUSSÃO</b> .....   | 22 |
| <b>5. CONCLUSÃO</b> .....  | 23 |
| <b>6. REFERÊNCIAS</b> .....  | 25 |

## **O USO DA METFORMINA NO TRATAMENTO DA SINDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO – SOP**

### **THE USE OF METFORMIN IN THE TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME – PCOS**

Fabiane Cugler da Mota Lima<sup>1</sup>, Fernanda Ramponi de Carvalho<sup>2</sup>, Gabriel Lourenço da Silva Fortes<sup>3</sup>, Sandra Domingues da Silva<sup>4</sup>, Silvia Yoshie Kaneko Sakugawa<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Discente em Farmácia pelo Centro Universitário do Vale do Ribeira (UNIVR) – Registro/SP. e-mail: [cugler86@gmail.com](mailto:cugler86@gmail.com)

<sup>2</sup> Discente em Farmácia pelo Centro Universitário do Vale do Ribeira (UNIVR) – Registro/SP. e-mail: [fernandaramponi@gmail.com](mailto:fernandaramponi@gmail.com)

<sup>3</sup> Discente em Farmácia pelo Centro Universitário do Vale do Ribeira (UNIVR) – Registro/SP. e-mail: [gabriel.lsfortes64@gmail.com](mailto:gabriel.lsfortes64@gmail.com)

<sup>4</sup> Discente em Farmácia pelo Centro Universitário do Vale do Ribeira (UNIVR) – Registro/SP. e-mail: [sandradingueslg@gmail.com](mailto:sandradingueslg@gmail.com)

<sup>5</sup> Discente em Farmácia pelo Centro Universitário do Vale do Ribeira (UNIVR) – Registro/SP. e-mail: [kanekosilvia@gmail.com](mailto:kanekosilvia@gmail.com)

#### **RESUMO**

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) não afeta apenas os ovários, mas é um distúrbio endócrino e metabólico que está intimamente ligado à resistência à insulina. Seus principais sintomas incluem menstruação irregular, aumento de pelos no corpo, acne, obesidade, ovulação irregular ou ausente e resistência à insulina, que desempenha um papel crucial na condição. O tratamento inicial envolve mudanças no estilo de vida, como dieta saudável e exercícios para perda de peso, a fim de reduzir os sintomas. Alguns estudos sugerem o uso de metformina, um medicamento anti-hiperglicêmico, devido à sua capacidade de melhorar a sensibilidade à insulina em mulheres com SOP, tornando-se uma opção de tratamento amplamente considerada. A metformina age reduzindo a produção hepática de glicose e melhorando a captação de glicose, sendo justificada em mulheres com SOP devido à alta prevalência de resistência à insulina nesse grupo.

**Palavras-chave:** Síndrome do Ovário Policístico. Metformina. Resistência Insulínica.

**ABSTRACT**

Polycystic ovary syndrome (PCOS) does not just affect the ovaries, but is an endocrine and metabolic disorder that is closely linked to insulin resistance. Its main symptoms include irregular menstruation, increased body hair, acne, obesity, irregular or absent ovulation, and insulin resistance, which plays a crucial role in the condition. Initial treatment involves lifestyle changes, such as a healthy diet and weight loss exercise, in order to reduce symptoms. Some studies suggest the use of metformin, an antihyperglycemic drug, due to its ability to improve insulin sensitivity in women with PCOS, making it a widely considered treatment option. Metformin acts by reducing hepatic glucose production and improving glucose uptake, being justified in women with PCOS due to the high prevalence of insulin resistance in this group.

**Keyword:** Polycystic Ovarian Syndrome. Metformin. Insulin Resistance.

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) parece ser uma doença exclusivamente dos ovários, no entanto, não é. Embora a SOP afete os ovários e a ovulação, na verdade é um distúrbio endócrino e metabólico de corpo inteiro que está intimamente ligado à resistência à insulina (BRIDEN, 2018).

Os sinais e sintomas mais frequentes na SOP são menstruação irregular, aumento da quantidade de pelos no corpo da mulher em lugares comuns ao homem (hirsutismo), devido a níveis excessivos de hormônios andrógenos, acne, obesidade, ovulação irregular ou ausência de ovulação (infertilidade) e resistência à insulina (SADEGHI et al., 2022).

A resistência à insulina é mais que apenas um sintoma comum na SOP, é um dos principais impulsionadores da condição. O excesso de insulina circulando na corrente sanguínea, prejudica a ovulação e impulsiona os ovários a produzirem testosterona de forma exagerada (BRIDEN, 2018).

O tratamento de primeira escolha para a SOP é a mudança no estilo de vida, incluindo alimentação saudável e exercícios físicos, levando a perda de peso, reduzindo o hiperandrogenismo e aumentando as taxas de ovulação e gravidez (SPRITZER, 2014).

Alguns autores defendem o uso da metformina como opção de tratamento, devido ao fato de diversos estudos realizados ao redor do mundo, mostrarem que a resistência à insulina é uma alteração metabólica muito comum em mulheres com SOP (SÁ, 2019).

A metformina é um fármaco anti-hiperglicêmico, pertencente a classe das biguanidas. Sua principal indicação é para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2 e também no tratamento da SOP (NETO et al., 2015).

A metformina age diminuindo a produção hepática de glicose, diminuindo a absorção intestinal de glicose e assim melhorando a sensibilidade à insulina, aumentando a captação e utilização periférica de glicose (DUMITRESCU et al., 2015).

A justificativa para o uso da metformina na SOP baseia-se em sua ação como sensibilizadora da insulina. O fato de aproximadamente 75% das mulheres com peso normal e 95% das mulheres com sobrepeso e obesas com SOP apresentarem RI, levou ao uso generalizado da metformina (INVERNIZZI et al., 2022, p. 64).

## **2. METODOLOGIA**

O presente estudo trata-se de uma de uma revisão narrativa de literatura (RNL). RNL é uma revisão qualitativa que fornece sínteses narrativas, compreensivas, compilada com conteúdos de diferentes obras que constituem instrumentos educativos úteis (RIBEIRO, 2014). De acordo com Rother (2007) “Revisão Narrativa são estudos apropriados para descrever e discutir o desenvolvimento ou o “estudo da arte” de um determinado assunto, tanto do ponto de vista teórico como do ponto de vista contextual”. Para a construção da RNL foi realizado o levantamento bibliográfico com estudos das seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), da Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Medline via Pubmed. Os descritores de busca em português e inglês foram – Síndrome dos ovários policísticos (SOP), metformina, SOP e resistência à insulina, SOP e estilo de vida, e metformina e SOP sendo a pesquisa realizada no período de 2003 a 2022.

## **3. CONTEXTUALIZAÇÃO SOBRE A SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO**

### **3.1. Aspectos gerais da Síndrome do Ovário Policístico**

A síndrome do ovário policístico (SOP) é um distúrbio metabólico e endócrino muito comum que afeta mulheres na idade reprodutiva. Essa condição é caracterizada por três características principais: menstruação irregular, hiperandrogenismo e presença de múltiplos cistos nos ovários, também conhecida como morfologia ovariana policística (PCOM). A SOP é a endocrinopatia mais prevalente entre mulheres em idade reprodutiva nos Estados Unidos, afetando cerca de 7% das pacientes do sexo feminino (ISLAM et al., 2022).

Os ovários, que são dois órgãos situados um de cada lado do útero, desempenham um papel fundamental na produção dos hormônios sexuais femininos e no armazenamento dos óvulos que a mulher possui desde o seu nascimento. É que entre 20% e 30% das mulheres podem desenvolver cistos nos ovários, que são pequenas bolsas contendo líquido ou material semi-sólido estimado (ISLAM et al., 2022).

Os ovários têm a dupla função, sendo elas produzir óvulos e hormônios que sustentam as funções reprodutivas. A função dos ovários é regulada por duas gonadotrofinas hipofisárias, o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH).

Esses hormônios estimulam a produção de esteroides ovarianos (estrogênio, progesterona e inibina), o crescimento dos folículos, a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo. A secreção desses hormônios depende do estímulo do hipotálamo por meio da secreção do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) e de uma complexa interação de hormônios esteroides e peptídicos ovarianos, que podem ter efeitos inibitórios e estimulatórios. Esse complexo sistema de regulação hormonal é fundamental para o funcionamento adequado dos ovários, para a manutenção do ciclo menstrual e das funções reprodutivas no organismo feminino (GOODMAN, 2009).

Nas mulheres com SOP, ocorre uma conversão de hormônios masculinos na periferia do corpo (na gordura) em estrona (um tipo de estrogênio). Esse excesso de estrogênio inibe a produção de FSH, não havendo recrutamento folicular adequado, o que evita que ocorra o pico de estradiol, e conseqüentemente, não leva ao aumento do LH. Essa cascata fisiológica inibe a ocorrência da ovulação, a formação de corpo lúteo e produção de progesterona, fazendo com que o endométrio cresça, mas sem que ocorra a descamação. A anovulação crônica leva os folículos a ficarem dispersos na periferia do ovário e o endométrio a se proliferar (FARIA, 2017).

A SOP é uma causa comum de infertilidade e um distúrbio hormonal e metabólico com potencial para causar várias doenças. A maioria das mulheres com SOP apresenta problemas na ovulação e níveis elevados de andrógenos. Além disso, o hirsutismo, acne, aumento da oleosidade e alopecia estão diretamente relacionados aos altos níveis de andrógenos (NDEFO et al., 2013).

### **3.2. Diagnóstico da Síndrome do Ovário Policístico**

De acordo com Rotterdam, o diagnóstico da SOP requer a presença de pelo menos dois dos três critérios a seguir: oligoovulação ou anovulação crônica, evidência clínica e/ou laboratorial de hiperandrogenismo e achados de ultrassonografia pélvica indicativos de ovários policísticos. Esses critérios reconhecem que a SOP é um diagnóstico de exclusão. Portanto, antes de confirmar o diagnóstico da síndrome, é importante descartar outros distúrbios que possam apresentar características clínicas semelhantes, como distúrbios da tireoide, hiperprolactinemia e hiperplasia adrenal congênita não clássica (ANDRADE et al., 2016).

A morfologia ovariana policística não deve ser utilizada como critério diagnóstico. Meninas que apresentam características de SOP, mas não atendem aos critérios de

diagnóstico, devem ser rotuladas como “em risco” de SOP e monitoradas cuidadosamente. Portanto, se os sintomas persistirem, um diagnóstico retrospectivo pode ser feito (MANIQUE. M, et al, 2021).

### **3.3 Etiologia e Fisiopatologia da Síndrome do ovário policístico**

A fisiopatologia da SOP é heterogênea e multifatorial, envolvendo uma interação entre os fatores genéticos, hormonais e hereditários. Esses fatores associados levam ao estímulo contínuo do GnRH, responsável por regular indiretamente a atividade gonadal por meio de estímulos da secreção de LH e FSH pela hipófise. Como resultado ocorre à formação de número de cistos foliculares anexos, insuficiência lútea e alteração na síntese e secreção de esteroides ovarianos (HARADA, 2022).

A SOP está associada a alterações na ação do LH, resistência à insulina e possíveis predisposições ao hiperandrogenismo. Dentre os hormônios associados ao desenvolvimento da SOP temos o estrogênio, hormônios androgênicos e hormônio anti-Mulleriano (HAM), sendo este produzido pelas células ovarianas para regular o desenvolvimento e crescimento de folículos (FAHS, 2023).

Uma teoria sugere que a resistência à insulina subjacente pode intensificar o hiperandrogenismo, suprimindo a síntese de globulina ligadora de hormônios e aumentando a produção de andrógenos pelas glândulas adrenais e ovários, aumentando em níveis elevados de andrógenos. Esses níveis elevados de andrógenos, por sua vez, levam a menstruações irregulares e manifestações físicas de hiperandrogenismo (WILLIAMS et al., 2016).

Carmina, Campagna e Lobo (2012) realizaram o acompanhamento durante 20 anos de mulheres com o objetivo de determinar os parâmetros hormonais, metabólicos e antropométricos relacionados à SOP e identificaram alterações fenotípicas associadas à SOP, incluindo aumento nos ciclos ovulatórios e aumento nos níveis séricos de LH.

O aumento do LH causa a hiperatividade das células da teca, que são células intersticiais ou do estroma que revestem o folículo ovariano e que são responsáveis por produzir hormônios androgênicos. A hiperatividade das células teca vai estimular o aumento da produção de androgênios, com a testosterona, que associado com a baixa nos níveis de FHS impedirá o desenvolvimento dos folículos ovarianos ocasionando na anovulação (HARADA, 2023).

### **3.4 Resistência à insulina associado à Síndrome do Ovário Policístico**

A glicose é um carboidrato do grupo dos monossacarídeos essencial para a manutenção das funções fisiológicas no organismo dos seres vivos. A glicose desempenha um papel fundamental na regulação dos níveis de açúcar no sangue. Quando a glicose está presente na corrente sanguínea, o pâncreas é estimulado a liberar insulina. A insulina age como uma chave, permitindo que as células do corpo capturem a glicose do sangue e a utilizem como fonte de energia. Isso é essencial para manter os níveis adequados de glicose no sangue e garantir o funcionamento normal do organismo (MOREIRA, 2020, CASTANHOLA, PICCININ, 2020).

A resistência à ação da insulina ocorre quando há dificuldade em permitir que a glicose do sangue entre nas células, isso significa que a insulina encontra obstáculos para cumprir sua função. Assim, o pâncreas passa a produzir um excesso de insulina na tentativa de remover a glicose do sangue. Em resposta a essa resistência, o pâncreas pode ficar sobrecarregado e eventualmente entrar em falência, deixando de produzir insulina adequadamente. Isso ocorre devido à demanda constante de produção de insulina, o que pode levar à exaustão do órgão (MOREIRA, 2020).

A RI parece ser o fator fundamental comum para a doença entre as mulheres com SOP. As mulheres com SOP têm moléculas de insulina normais e o receptor de insulina em suas células parece ser normal. No entanto, parece haver um déficit no processamento celular dos efeitos após a ligação da insulina ao receptor de insulina. Isso significa que a cascata de eventos moleculares intracelulares apresenta comprometimento, resultando em uma resistência "intracelular" à insulina. Devido a essa resistência relativa à insulina, as mulheres com SOP produzem níveis mais elevados de insulina do que o normal. Esses níveis aumentados de insulina circulante têm efeitos diretos nos ovários e também estimulam a liberação de outros fatores, como o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) produzido pelo fígado. O IGF-1, por sua vez, exerce um efeito nos ovários. O impacto dos níveis elevados de insulina e IGF-1 nos ovários é o aumento da produção de testosterona. Todos esses hormônios, incluindo insulina, IGF-1 e testosterona, interferem no crescimento dos folículos ovarianos, impedindo sua maturação até a ovulação. Isso leva ao acúmulo de pequenos folículos ovarianos com menos de 10 mm de diâmetro, que não progridem até a ovulação (DUMITRESCU et al, 2015).

Quando a produção de insulina é comprometida, leva-se a um déficit no organismo e à necessidade de tratamento medicamentoso, sendo a metformina um dos fármacos mais indicados (MOREIRA, 2020).

A SOP também desempenha um papel importante como fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em adolescentes e mulheres na pré-menopausa. Cerca de 30% das mulheres com SOP apresentam resistência à insulina, e aproximadamente 10% delas desenvolvem DM2, taxas de prevalência significativamente mais altas do que as observadas em mulheres sem a síndrome. Embora o risco de desenvolver resistência à insulina ou DM2 aumente com o grau de obesidade (sendo que 90% das mulheres diabéticas têm um índice de massa corporal acima de 30 kg/m<sup>2</sup>), ele também está presente em mulheres não obesas e é ainda maior naquelas com histórico familiar de diabetes mellitus tipo 2 (SILVA et al., 2006).

Mulheres com SOP e RI apresentam um risco de conversão para DM2 de aproximadamente 2% ao ano, enquanto aquelas com tolerância normal à glicose apresentam um risco de conversão para intolerância de cerca de 16% ao ano (SILVA et al., 2006).

### **3.5 Tratamentos para Síndrome do Ovário Policístico**

Intervenções no estilo de vida é o tratamento de primeira linha para a maioria das adolescentes com SOP. Agentes farmacológicos como COCS (contraceptivos orais combinados), metformina ou antiandrogênios também podem ser considerados como coadjuvantes (MANIQUE. M, et al, 2021).

O tratamento cirúrgico com perfuração laparoscópica é uma alternativa à indução da ovulação em pacientes resistentes a medicamentos. A laparoscopia é a cirurgia menos invasiva. Os ovários são tratados com calor ou um pequeno laser. A técnica utilizada é fazer de 5 a 10 perfurações bilateralmente na superfície do ovário utilizando energia monopolar. O mecanismo do resultado cirúrgico não é totalmente compreendido, mas a teoria mais plausível é que há uma diminuição acentuada de andrógenos no ovário, levando ao aumento da secreção de FSH e um ambiente intrafolicular mais propício à maturação folicular normal e à ovulação (ALVES, et al 2022).

No entanto, a intervenção no estilo de vida continua sendo a principal estratégia de tratamento para pacientes com SOP. A prática de atividade física e uma alimentação

saudável podem auxiliar na melhora do perfil lipídico e hormonal e na redução de possíveis riscos cardiovasculares, principalmente em mulheres obesas ou com sobrepeso. Devido à diversidade fenotípica dessa síndrome, o tratamento deve ser individualizado de acordo com as necessidades e desejos de cada paciente. Planos de gravidez, riscos metabólicos e possíveis complicações a longo prazo devem ser considerados ao escolher as opções de tratamento (ALVES, et al 2022).

### 3.6 Metformina como tratamento para Síndrome do Ovário Policístico

O Cloridrato de metformina é um fármaco antidiabético oral pertencente a classe das biguanidas. Apesar de inúmeras opções de antidiabéticos disponíveis no mercado, a metformina é uma das drogas orais mais comumente prescrita no mundo para o tratamento da DM2 (WYSOWSKI; ARMSTRONG; GOVERNALE, 2003).

O cloridrato de metformina é um composto cristalino branco a esbranquiçado, com uma fórmula molecular de  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$  (Figura 1) e um peso molecular de 165,63. O cloridrato de metformina é livremente solúvel em água e praticamente insolúvel em acetona, éter e clorofórmio (DUMITRESCU et al, 2015).

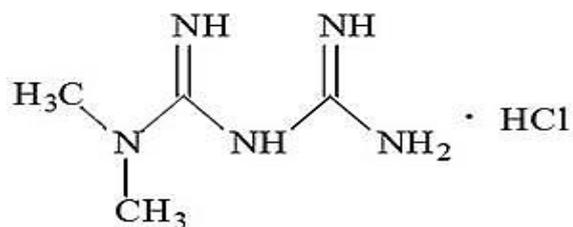


Figura 1 – Estrutura química do cloridrato de metformina.  
Fonte: Bailey e Turner, 1996.

Apesar de ter sido amplamente utilizado ao longo da história, o mecanismo de ação deste fármaco ainda é um enigma. Mas acredita-se que os efeitos do controle glicêmico ocorrem principalmente devido à redução da produção hepática de glicose (inibe a neoglicogênese). Isso é resultado de uma maior sensibilidade dos receptores de insulina, melhor utilização da glicose pelos músculos esqueléticos e células adiposas, e uma diminuição na absorção intestinal de glicose (ANGONESE, 2011 apud BAILEY, 1996).

A metformina não possui ação direta na secreção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas, portanto, seu uso não causa hipoglicemia. O mecanismo de ação conhecido até o momento pode ser resumido na Figura 2. A metformina parece ativar a enzima proteína

quinase ativada por AMP (AMPK). Essa enzima é responsável pela homeostase energética no organismo. Sua ativação desencadeia processos semelhantes aos observados durante a atividade física. Essa descoberta não parece ser coincidência, uma vez que a AMPK também é ativada durante o exercício (ANGONESE, 2011, apud ZHOU et. al. 2001).

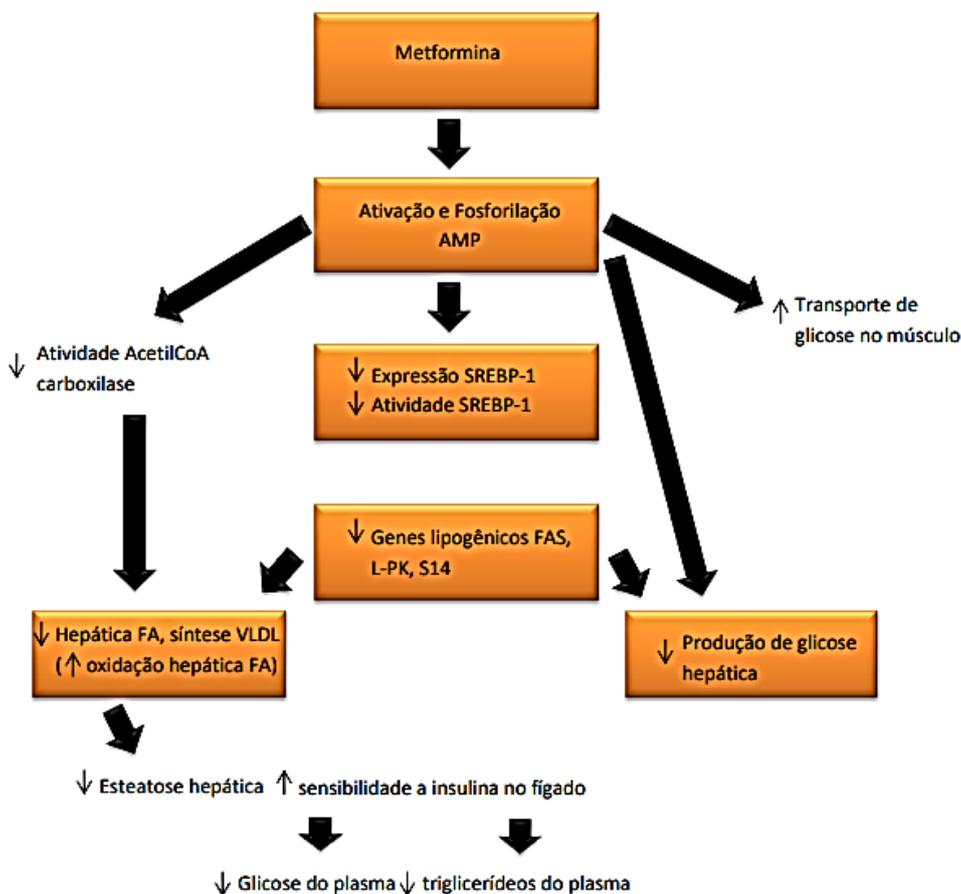


Figura 2 – Modelo da Ação da Metformina no Metabolismo dos Lipídeos e da Glicose

Fonte: Adaptado de ANGONESE, 2011 apud ZHOU *et al.*, 2001.

Muitas evidências associam a resistência insulínica com a SOP em função do desequilíbrio da homeostase dos níveis glicêmicos. A alta concentração de insulina aumenta a produção da proteína IGF-I que estimulará a redução dos receptores de insulina localizados nas células teca, como consequência, ocorrerá um aumento da liberação dos hormônios androgênicos, tendo como resultado final terá a foliculogênese e esteroidogênese ovariana (LIMA, 2019).

A metformina foi empregada inicialmente na abordagem da SOP em um ensaio conduzido por Velasquez, em 1994, visando melhorar a resistência insulínica das pacientes (NETO et al, 2015 apud DUNAIF, 2008). Desde então muitos estudos já demonstraram a capacidade da metformina de melhorar a frequência da menstruação, reduzir o excesso de andrógenos e diminuir a resistência à insulina na SOP (ZHAO et al, 2021).

Vejamos a seguir as vantagens e desvantagens de alguns tratamentos para a SOP.

| TIPOS DE TRATAMENTOS             | VANTAGENS  | DESVANTAGENS   |
|----------------------------------|--|--|
| <b>Mudança no estilo de vida</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Terapia não medicamentosa;</li> <li>⇒ Redução de peso, e consequentemente aumento da sensibilidade a insulina e diminuição significativa dos níveis de androgênios, e elevando o potencial de gravidez.</li> <li>⇒ Melhora da saúde em geral.</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Difícil adesão, por demandar ajuste de rotina, investimento e constância.</li> </ul>  |
| <b>Metformina</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ É acessível a todos, através do SUS ou Programa da Farmácia Popular.</li> <li>⇒ Aumento da sensibilidade à insulina.</li> <li>⇒ Menstruação mais regulares e diminuição significativa dos níveis de androgênios, quando associada à redução de peso.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Efeitos colaterais como: diarreia, náusea, sabor metálico e desconforto abdominal.</li> </ul>   |
| <b>Procedimento cirúrgico</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Rápida recuperação: 07 à 14 dias;</li> <li>⇒ Eficaz no tratamento da infertilidade para aquelas que desejam gestar;</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Necessita de critérios mínimos para indicação;</li> <li>⇒ Os cistos podem reincidir após 01 ano;</li> <li>⇒ Valor elevado (entre 5 e 50 mil).</li> <li>⇒ Não é eficaz contra os outros sinais e sintomas da SOP;</li> </ul> |

Tabela 1 – Quadro comparativo de vantagens e desvantagens dos tipos de tratamentos para a SOP.

Fonte: Adaptado de AZEVEDO et al, 2008; URBANETZ et al, 2009; LIMA, FERREIRA, 2017; FERNANDES et al, 2021; ALVES et al, 2022.

#### 4 DISCUSSÃO

Segundo GEORGE, et al 2008 o exercício físico regular demonstrou ser de grande importância terapêutica para mulheres com SOP, com evidências apontando resultados positivos em diversas áreas, incluindo composição corporal, parâmetros metabólicos, saúde cardiovascular, e regulação hormonal, além da função reprodutiva. Para alcançar prognósticos favoráveis, os dados atuais sugerem que o exercício físico deve ser encorajado e mantido a longo prazo em mulheres com SOP. A interrupção do exercício, mesmo que por períodos curtos, pode resultar em perdas significativas, especialmente em relação a alterações metabólicas e aspectos cardiovasculares. Portanto, a continuidade da atividade física é fundamental para o gerenciamento eficaz dessa condição (GEORGE, et al 2008).

Nesse contexto, é dada uma ênfase significativa às abordagens não medicamentosas, com especial atenção para orientação nutricional e a prática regular de exercícios e atividade física. Embora as estratégias de tratamento a longo prazo para a SOP ainda não sejam completamente compreendidas, as mudanças no estilo de vida, ajustes na dieta, a prática regular de atividade física e a perda de peso parecem ser componentes essenciais e altamente recomendados para promover resultados positivos no manejo dessa condição (GEORGE, et al 2008).

Um ensaio clínico randomizado, realizado em 2011, com uso de metformina nas doses de 1500mg e 1000mg dia em pacientes com síndrome de ovários policísticos, apresentou respostas clínicas favoráveis. Após três meses de uso da metformina constatou melhora do IMC e glicemia e testosterona livre para as pacientes que utilizaram a dose de 1500mg/dia. Houve diminuição do intervalo dos ciclos menstruais, aumento do HDL e melhora dos parâmetros para a síndrome metabólica para pacientes que utilizaram a dose de 1000mg/dia (ANGONESE, 2011).

Para comparar os resultados clínicos e reprodutivos em mulheres obesas com SOP, um estudo realizado por *Quibian et al.* estudou 46 mulheres prospectivamente e as dividiu em dois grupos: Grupo 1 (com 24 participantes), que recebeu orientação para seguir uma dieta balanceada com consumo de 1.200-1.400 kcal/dia, e Grupo 2 (com 22 participantes),

que foi medicado com metformina na dose de 850 mg duas vezes ao dia. O ensaio teve uma duração de seis meses (ARIE et al, 2009).

Ambos os grupos apresentaram melhorias significativas no ciclo menstrual (66,7% e 68,2% versus 12,5% e 18,2%) e redução significativa no Índice de Massa Corporal (IMC) (média de 27,4 e 27,8 versus 32,2 e 31,9), no LH ( $7,9 \pm 1,7$  e  $6,9 \pm 1,8$  versus  $11,8 \pm 2,2$  e  $11,5 \pm 1,8$ ), bem como nas concentrações de androgênios, como testosterona, androstenediona e SDHEA (ARIE et al, 2009).

Os resultados finais foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento, incluindo padrão menstrual, índices de ovulação e de gestação. Os autores concluíram que a melhoria da hiperinsulinemia e hiperandrogenemia por meio de intervenção dietética ou com o uso de metformina resulta em melhorias significativas nas características clínicas e na função reprodutiva de mulheres obesas com SOP (ARIE et al, 2009).

Além disso, podemos encontrar outra forma de tratamento da SOP, que é a cirurgia laparoscópica, porém é recomendado em específico para as pacientes com infertilidade que não obtiveram sucesso em outras alternativas de tratamento. Através da laparoscopia é possível tanto obter a comprovação da doença, pois possibilita a visualização dos ovários, útero, tubas uterinas e cavidade peritoneal, quanto a remoção das lesões císticas. Muitas mulheres se submetem à cauterização ovariana ou a laser por videolaparoscopia tendo restauração espontânea da ovulação com gravidez subsequente (URBANETZ, et al 2009). A cirurgia videolaparoscópica é uma cirurgia minimamente invasiva do abdômen e seus órgãos internos. A videolaroscopia é uma técnica que realiza procedimentos com o auxílio de uma câmera ligada a uma ótica que é introduzida através da parede abdominal e os órgãos são manipulados por pinças utilizadas pelo cirurgião. O procedimento é realizado sob anestesia geral, são realizadas pequenas incisões, em seguida, são introduzidos os trocateres e, por eles, são inseridas as pinças para a realização da operação (FERNANDES, et al 2021).

## **5. CONCLUSÃO**

O presente trabalho discorreu sobre a metformina como opção de tratamento para a SOP. Observou-se que a terapia com a metformina está se mostrando cada vez mais eficaz, já que ela contribui de maneira significativa para a melhora do quadro clínico, diminuindo

a hiperinsulinemia e a hiperandrogenemia. Em comparação com a mudança no estilo de vida, as melhoras são equivalentes, e por se tratar de uma terapia não medicamentosa, a primeira opção de escolha dos profissionais de saúde é a mudança no estilo de vida.

## 6. REFERÊNCIAS

- ALVES, M. L. S., DONNE, R. D. D., ROMANO, R. M., ROMANO, M. A. Síndrome de ovários policísticos (SOP), fisiopatologia e tratamento, uma revisão. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 9, 2022.
- ANDRADE, V. H. L., MATA, A. M. O. F., BORGES, R. S., SILVA, D. R. C., MARTINS, L. M., FERREIRA, P. M. P., NUNES, L. C. C., SILVA, B. B. Aspectos atuais da síndrome dos ovários policísticos: uma revisão de literatura. *Rev Assoc Med Bras*, v. 62, n. 9, p. 867-871, 2016.
- ANGONESE, N. T. **Ensaio clínico randomizado com uso de cloridrato de Metformina nas doses de 1500mg e 100mg dia em pacientes com síndrome de ovários policísticos**. Dissertação, pós-graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, Curitiba/PR, 2011.
- ARIE, W, M, Y. FONSECA, A, M. BAGMOLI, V, R. FASSOLAS, G. BARACAT. E, C. Síndrome do ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências. *FEMINA*, v. 37, n. 11, 2009.
- AZEVEDO, G. D., COSTA, E. D., BARBOSA, M. T. A., MICUSSI, C. SÁ, J. C. F. Modificações do estilo de vida na síndrome dos ovários policísticos: papel do exercício físico e importância da abordagem multidisciplinar. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v. 30, n. 5, p. 261-7, 2008.
- BRIDEN, L. The link between PCOS and insulin resistance. *Clue*. Disponível em: <https://helloclue.com/articles/cycle-a-z/the-link-between-pcos-and-insulin-resistance>. Acesso em: 01 de maio de 2023.
- CARMINA, E.; CAMPAGNA, A.M.; LOBO, R.A. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, v. 119, p. 263–269, 2019.
- CASGANHOLA, M. E., PICCININ, A. Fisiopatologia da diabetes e mecanismos de ação da insulina: Revisão da Literatura. 9ª Jornada Científica e Tecnológica da Fatec Botucatu. 2020;
- DUMITRESCU, R., MEHEDINTU, C., BRICEAG, I., PURCAREA, V., HUDITA, D. Metformin-Clinical Pharmacology in PCOs. *Journal of Medicine and Life*, v. 8, n. 2, p.187-192, 2015.
- FAHS, D. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Controversies in Diagnosis. *Diagnostics*, v. 13, p. 1-13, 2012.
- FARIA, H. Ovários policísticos: informação para combater medicalização. 2017. Disponível em: <http://halanafaria.med.br/ovarios-policisticos-informacao-para-combater-medicalizacao/>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- FERNANDES, S. R., FIGUEIREDO, B. Q., BOMFIM, K. C. N., SOUSA, K. K., SOUSA, L. M. S., GAIA, M. G. G., JÚNIOR, M. A. R., SOUSA, V. H. JÚNIOR, E. A. Análise das vantagens e desvantagens da cirurgia videolaparoscópica em relação à laparotomia: uma revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 12, 2021.
- HARADA, M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. *Reproductive Medicine and Biology*, v. 21, n. 1, p.e12487, 2022.

INVERNIZZI, P., CRISOSTO, N., GUEVARA, A. L., MALICO, M., VARELA, N., E ECHIBURÚ, B. Resposta à metformina na síndrome dos ovários policísticos (SOP): Papel das variantes genéticas. **Revista Chilena de Endocrinologia e Diabetes**, Chile, v. 15 n. 2, p. 63 – 70, 2022.

ISLAM, H., MASUD, J., ISLAM, Y., HAQUE, F. K. M. Uma atualização sobre a síndrome do ovário policístico: uma revisão do estado atual do conhecimento em diagnóstico, etiologia genética e opções de tratamento emergentes. **Journals sage**, v. 18, p. 1-23, 2022.

LIMA, L. G; FERREIRA, L. A. A Metformina na indução da ovulação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Visão Acadêmica**, v. 18, n. 2, 2017.

MANIQUE, M. E. S., FERREIRA, A. M. A. P. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescent: Challenges in Diagnosis and Management. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 44, n. 04, p. 425-433, 2022.

MOREIRA, A. C. L. O que é resistência à insulina?. Youtube, 08 jul. 2020. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=qbqGi0Jjgk> . Acesso em: 05 jun. 2023.

NDEFO, U. A., EATON, A., GREEN, M. R. Síndrome dos ovários policísticos: Uma revisão das opções de tratamento com foco nas abordagens farmacológicas, v. 38, n. 6, p. 337, 2013.

NETO, E. M. R., MARQUES, L. A. R. V., FERREIRA, M. A. D., LOBO, P. L. D., JUNIOR, F. J. G., CAMARÃO, G. C., e MORAES, M. E. A. Metformina: Uma Revisão da Literatura. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015.

RIBEIRO, J. L. P. Revisão De Investigação e Evidência Científica. **Psicologia, Saúde & Doenças**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 671-682, 2014.

ROTHER, E. T. **Revisão sistemática x Revisão Narrativa**. Acta Paulista de Enfermagem, v.20, n. 2, p.1-2, 2007.

SÁ, M. F. S. Widding the Use of Insulin Sensitizers to Patients with Polycystic Ovarian Syndrome—A Late, but Wise Decision. **Rev Bras Ginecol Obstet**. p. 137-141, 2019.

SADEGHI, H. M.; ADELI, I.; CALINA, D.; DOCEA, A. O.; MOUSAVI, T.; DANIALI, M.; NIKFAR, S.; TSATSAKIS, A.; ABDOLIAHI, M. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, p. 1-33, 2022.

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**, v. 50, n. 2, p. 281-290, 2006.

SPRITZER, P. M. Síndrome dos ovários policísticos: revisando o diagnóstico e o manejo dos distúrbios metabólicos. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**, v. 58, n. 2, p. 182-187, 2014.

URBANETZ, A., OLIVEIRA, M. T. C. R., GRUETZMACHER, C., PIAZZA, M. J., CARVALHO, N. S. Síndrome do ovário policístico: aspectos atuais das abordagens terapêuticas: parte 2. **Femina**, v. 37, n. 6, p. 339-345, 2009.

WILLIAMS, T., MORTADA, R., PORTER, S. Diagnóstico e Tratamento de Policístico Síndrome do Ovário. **Am Fam Physician**, v. 94, n. 2, p. 106-1, 2016.

WYSOWSKI, D. K., ARMSTRONG, G., GOVERNALE, L. Rapid Increase in the Use Of Antidiabet Drugs in the United States, 1990-2001. **DIABETES CARE**, v. 26, n. 6, p. 1852-1855, 2003.