

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PRIMEIRA ESCOLHA PARA PACIENTES PORTADORAS DA SÍNDROME DE OVÁRIO POLICÍSTICO: revisão

DOI: 10.48140/digitaleditora.2020.001.12

12

RESUMO

Objetivos: Relatar o tratamento farmacológico de primeira escolha para pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos que apresenta irregularidade do ciclo menstrual.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa de base quali-quantitativa nas bases Scopus e Medline/PubMed no recorte temporal de 2015 até a outubro de 2020, utilizando as palavras-chave/descriptores: polycystic ovary syndrome, treatment, pharmacology, e oral contraceptive. Foram analisados todos os artigos do refinamento final de busca. Foram incluídos na amostra final os artigos que relatavam tratamento para síndrome dos ovários policísticos com abordagem de irregularidade no ciclo menstrual, sem restrição de foco de abordagem de análise. Excluem-se os demais artigos que não faziam parte dos critérios de inclusão.

Resultados: Os estudos analisados demonstraram que não existe um tratamento que elimine a síndrome dos ovários policísticos, mas tratamentos farmacológicos associados à adoção de estilo de vida saudáveis eficazes para o controle adequado dos sintomas. O tratamento farmacológico de primeira escolha que apresentou melhor eficácia reportada na maioria dos artigos para controle da irregularidade do ciclo menstrual em mulheres com SOP foi o uso da metformina associada a diferentes anticoncepcionais orais combinados, porém o mais prescrito pelo médico foi o uso de anticoncepcional oral combinado. Contudo, o fármaco metformina foi relatado como mais eficaz e com menos efeitos colaterais, em comparação a combinação aos diferentes anticoncepcionais.

Conclusão: Os anticoncepcionais orais combinados são os fármacos de primeira escolha mais prescritos no tratamento da síndrome dos ovários policísticos, em mulher com irregularidade do ciclo menstrual, porém são os que mais causam efeitos colaterais. O tratamento farmacológico pode ter seu efeito positivo potencializado com a mudança no estilo de vida da paciente.

PALAVRAS-CHAVES: Anticoncepcional oral. Farmacologia. Irregularidade menstrual. Ovário policístico.

Genoveva Aires Pereira

Graduanda em Farmácia pela AESPI – Ensino Superior do Piauí Teresina – Piauí

 <https://orcid.org/0000-0002-5959-1461>

Antonio Carlos de Carvalho

Farmacêutico, Mestre e Professor Assistente da AESPI – Ensino Superior do Piauí Teresina – Piauí

 <https://orcid.org/0000-0002-8108-1724>

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF FIRST CHOICE FOR PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: a review

DOI: 10.48140/digitaleditora.2020.001.12

12

ABSTRACT

Objectives: To report the pharmacological treatment of first choice for patients with polycystic ovary syndrome that presents irregular menstrual cycle.

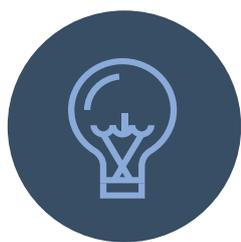
Methods: A quali-quantitative research was carried out using Scopus and Medline / PubMed in the time frame from 2015 until October 2020, using the keywords / descriptors: polycystic ovary syndrome, treatment, pharmacology, and oral contraceptive. All articles of the final search refinement were analyzed. Included in the final sample were articles that reported treatment for polycystic ovary syndrome with an approach to irregularity in the menstrual cycle, without restricting the focus of the analysis approach. Other articles that were not part of the inclusion criteria are excluded.

Results: The studies analyzed showed that there is no treatment that eliminates polycystic ovary syndrome, but pharmacological treatments associated with the adoption of healthy healthy styles for the adequate control of symptoms. The first choice pharmacological treatment that showed the best efficacy reported in most articles for controlling irregular menstrual cycle in women with PCOS was the use of metformin associated with different combined oral contraceptives, however the most prescribed by the doctor was the use of oral contraceptives Combined. However, the drug metformin has been reported to be more effective and with fewer side effects, compared to the combination of different contraceptives.

Conclusion: Combined oral contraceptives are the most prescribed drugs of choice in the treatment of polycystic ovary syndrome in women with irregular menstrual cycle, but they are the ones that most cause side effects. Pharmacological treatment can have its positive effect enhanced with the change in the patient's lifestyle.

Recebido em: 30/11/2020
Aprovado em: 10/12/2020
Conflito de Interesse: não
Suporte Financeiro: não houve

KEYWORD: Oral contraceptives. Pharmacology. Menstrual irregularity, Polycystic ovary.



INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico é a endocrinopatia ovariana, um distúrbio hormonal e metabólico bem complexo, mais comum que afeta mulheres em idade fértil. A origem de sua manifestação não é bem conhecida, porém em alguns casos é provocado por fator genético. Em geral, é caracterizada por disfunção ovulatória, como oligomenorréia (ciclo menstrual irregular) e hiperandrogenismo (excesso de andrógenos como testosterona/hirsutismo, acne e alopecia), em alguns casos a mulher pode apresentar anormalidade no hipotálamo-hipofisária, obesidade e resistência à insulina, levando a formação de nódulos na parede uterina e aumento no volume do ovário (Behboudi-Gandevani et al., 2019; Woodward et al., 2019).

São diversos os fatores que causam a síndrome do ovário policístico, desde erros genéticos até fatores associados ao estilo de vida ou suas combinações (Patel, 2018). Por esta razão, não existe um exame específico para o diagnóstico desta doença, em geral, o médico solicita exames clínicos/laboratoriais (averiguar a ocorrência ou presença de irregularidade menstrual, obesidade, infertilidade, hirsutismo, acne, alopecia, seborreia e resistência à insulina), exame de ultrassom, investigação clínica do histórico da paciente para eliminar outras causas de anovulação, infertilidade e outros distúrbios hormonais (teste para aferição do nível de hormônio folículo-estimulante-FSH, hormona luteinizante-LH, progesterona, estradiol, prolactina e os androgenos testosterona/testosterona livre/androstenediona/cortisol). Normalmente, o médico solicita uma ultrassonografia para examinar os ovários e identificar a ocorrência de cistos (IPGO, 2020).

Os critérios de diagnóstico frequentemente usado é o consenso de Rotterdam (definidos em 2003 em uma conferência patrocinada pela Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia-ESHRE e pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva-ASRM), os quais preconizam a exigência de no mínimo dois dos três sintomas/condições (hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, anovulação/irregularidade menstrual ou oligomenorréia (ciclos menstruais maiores que 40 dias) e ovários policístico visível à ultrassonografia) para receber um diagnóstico, levando em consideração a ausência de outras patologias, como hiperplasia adrenal congênita, a síndrome de Cushing, tumores secretores de androgênios e doenças tireoidianas, que possam promover esses sintomas (Woodward et al., 2019).

O tratamento da síndrome do ovário policístico está diretamente relacionado aos sinais/sintomas clínicos específicos apresentados para cada caso, prevenção e controle de alterações metabólicas e na redução de risco de complicações cardiovasculares relacionados à resistência a insulina.

A irregularidade do ciclo menstrual é grave e deve ser tratado, uma vez que a cronicidade de ciclos anovulatórios está vinculado ao desenvolvimento de hiperplasia e da neoplasia endometrial (Ministério da Saúde, 2020).

Os anticoncepcionais orais combinados são fármacos que contêm doses baixas de dos hormônios sintéticos estrogênio e progestogênio, os quais se manifestam semelhantes aos hormônios estrogênio e progesterona produzidos pelo organismo durante o ciclo menstrual (Ministério da Saúde, 2020).

A maioria das pílulas anticoncepcionais orais produzidas no mundo e no Brasil contêm o estrogênio etinilestradiol, em combinação com levonorgestrel, desogestrel, gestodeno, drospirenona, ciproterona e clormadinona. No Brasil também é produzidas pílulas combinadas com estradiol ou valerato de estradiol, que é um estrogênio natural (Deswal et al., 2019).

O anticoncepcional oral é a linha de tratamento de primeira escolha indicada para o tratamento da irregularidade do ciclo menstrual (Deswal et al., 2019), visando a indução da regularização dos ciclos menstruais, além de normalizar os níveis de androgênios em alguns casos. Porém, alguns efeitos colaterais podem ocorrer com frequência como ganho de peso, falsa sensação por parte da paciente de estar curada, a impossibilidade de gestação, desconhecimento das consequências a longo prazo sobre a fertilidade, risco de desenvolver trombose venosa e o uso prolongado tem sido relacionado à indução de tumores no fígado, colo do útero e mama (Ministério da Saúde, 2020). O anticoncepcional oral, em geral, é composto de dois hormônios, o estrogênio e a progesterona, que são conhecidos como esteroides, hormônios lipossolúveis que passam através da membrana da célula. A progesterona é responsável pela preparação da mucosa uterina para receber o óvulo e o estrogênio é importante no desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutor feminino (Suvarna et al., 2016). O estrogênio tem como princípio ativo mais utilizado o etinilestradiol (estrogênio sintético) e a progesterona o levonorgestrel (Amaral, 2020).

A indústria farmacêutica tem adotado medida para diminuir a dosagem dos hormônios estrogênio para menos de 50 µg e do progestogênio para menos de 1,5 mg na produção das pílulas anticoncepcional oral, visando diminuir os efeitos e manutenção da eficácia. (Suvarna et al., 2016).

Em síntese, a terapia para regularização dos ciclos menstruais com o uso de contraceptivos orais combinados provocam muitos efeitos colaterais perigosos a longo prazo, como aumento do risco de trombose venosa e ganho excessivo de peso, tornam inapropriado o tratamento com contraceptivos orais em pacientes obesas e pré-diabetes. Assim, opções alternativas podem ser adotada como o uso de progestogênio, metformina e agonistas do GnRH.

A progestogênio (acetato de medroxiprogesterona) também pode ser indicada como segunda alternativa no tratamento da irregularidade do ciclo menstrual para pacientes que não podem usar o anticoncepcional combinado, usado isoladamente pode controlar os sintomas relacionados a ciclos anovulatórios, porém não normalizam os níveis de androgênios (Ministério da Saúde, 2020).

A metformina é um fármaco que pode ser uma terceira alternativa para paciente com contraindicação ao uso do anticoncepcional, mas apresenta baixa eficiência no controle da regularização dos ciclos menstruais em comparação ao anticoncepcional e/ou progestogênio, pode ser indicada quando ocorre também resistência à insulina (Junqueira et al., 2003; Ministério da Saúde, 2020).

A agonistas do GnRH pode ser uma quarta opção no controle de distúrbios do ciclo menstrual para pacientes que não possam fazer uso dos tratamentos anteriores, apresenta efeito antigonadotrófica similar à do anticoncepcional, porém apresenta graves efeitos colaterais, que pode levar ao desenvolvimento de um quadro de hipogonadismo em mulheres jovens com potencial risco de osteoporose, sendo necessário o uso concomitantemente análogo de estrogênios e progestogênios (Ministério da Saúde, 2020).

Atualmente, existem muitos estudos sobre as características clínicas da síndrome de ovário policístico, porém poucos estudos retratam com clareza sobre os fármacos de primeira escolha para tratamento desta patologia, sobre sua eficiência e efeitos colaterais.

De acordo com o exposto supramencionado, a literatura está bem nutrida de informações a respeito dos tratamentos para síndrome de ovário policístico. Neste contexto, o presente estudo de revisão integrativa teve como principal objetivo relatar o tratamento farmacológico de primeira escolha para pacientes portadoras da síndrome de ovário policístico, que apresenta irregularidade do ciclo menstrual, publicados últimos cinco anos disponíveis em base de dados nacional e internacional.

METODOLOGIA | PROCEDIMENTO ÉTICO

Esta pesquisa respeitou todas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo dados de seres humanos de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, porém por ser uma abordagem de revisão bibliográfica não precisou ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição de ensino, uma vez que não desrespeita as normas previstas na Resolução supracitada, que visa à proteção do sujeito da pesquisa por meio da garantia dos seus aspectos éticos e legais, garantindo o sigilo do anonimato; realizada de forma a não identificar os participantes.

MÉTODO DA PESQUISA

Foi realizada uma pesquisa de base quali-quantitativa para investigar as bases de dados de artigos, no ano de 2020, sobre publicações vinculadas ao estudo. Utilizou-se para o inventário artigos das bases Scopus e Medline/PubMed. Foram pesquisados artigos publicados no ano de 2015 até outubro de 2020, com análise descritiva dos artigos das últimas palavras-chave do refinamento de busca de acordo com a Tabela 1, sem restrição de foco de abordagem. Na realização da pesquisa foi utilizada palavras-chave/descriptores em inglês.

Tabela 01. Palavras-chave usadas na busca de artigos nas bases de dados Scopus e Medline/PubMed para a revisão bibliográfica, no período de 2015 a outubro de 2020.

Palavras-Chaves/descriptores	Sequência de busca	
	Scopus	Medline/PubMed
Polycystic ovary syndrome	(TITLE-ABS KEY (polycystic AND ovary AND syndrome) AND PUBYEAR > 2014) AND (("treatment")) AND ("Pharmacology")) AND ("oral contraceptive")	Search: Polycystic ovary syndrome and "treatment" and "Pharmacology" and "oral contraceptive" Filters: in the last 5 years
Polycystic ovary syndrome AND "treatment"		
Polycystic ovary syndrome AND "Pharmacology"		
polycystic ovary syndrome AND "oral contraceptive"		
Revista Saúde em Foco		

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

CENÁRIO E PARTICIPANTES DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada com uma amostra final, após breve análise de todos os artigos encontrados no refinamento de busca (Tabela 1), sem restrição de localidade ou país.

COLETA DE DADOS (RISCOS E BENEFÍCIOS)

As artigos foram colhidos nas bases Scopus e Medline/PubMed, os quais tiveram seus resultados analisados. As ações propostas nesse estudo não ofereceu riscos usuais ao participante, portanto, não correu risco de desenvolvimento. Em função de toda essa estratégia de ação conjunta, a proposta possuiu risco zero em relação ao não cumprimento dos objetivos preconizados. A pesquisa contribuirá com informações para o entendimento dos principais fármacos utilizados no tratamento da síndrome de ovário policístico, bem como o fármaco utilizado como primeira e/ou segunda escolha no tratamento da irregularidade do ciclo menstrual por paciente com esta doença.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Como critério de inclusão, foram analisados brevemente todos os artigos do refinamento final de busca, do período temporal de 2015 a outubro de 2020, para escolha da amostra final. Foram incluídos na amostra final os artigos que relatavam tratamento para síndrome dos ovários policísticos com abordagem de irregularidade do ciclo menstrual, sem restrição de foco de abordagem de análise. Foram excluídos os demais artigos que não faziam parte dos critérios de inclusão, isto é, que tinha como foco em tratamentos por outros meios mais direcionados a fatores ligados a fase de adolescência, problemas de diabetes, problemas cardíacos, sensibilizante a insulina, fertilidade e obesidade.

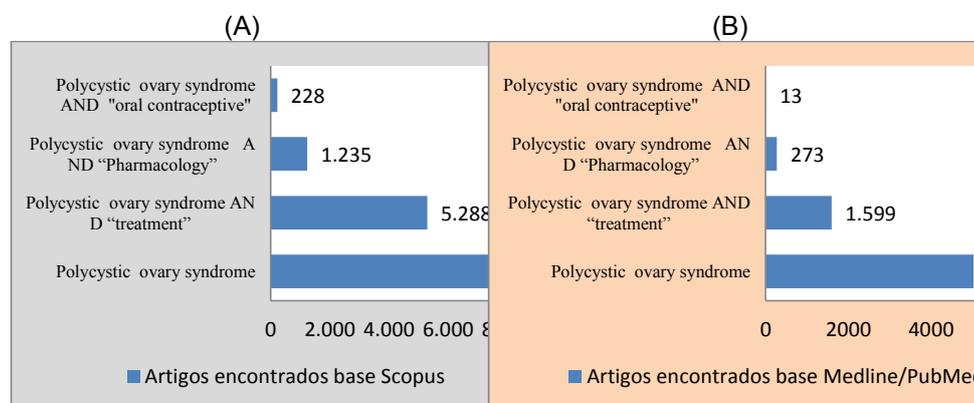
ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram analisados descritivamente de acordo a elegibilidade de cada artigo. Por se tratar de uma pesquisa de revisão quali-quantitativa não foi utilizado programa de estatística para conferência de validação dos dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca geral usando “*Polycystic ovary syndrome*” resultou em 7.372 artigos na base Scopus e 5.028 na base Medline/PubMed (Fig. 1). Em seguida, na busca refinada (*polycystic ovary syndrome AND “treatment” AND “pharmacology” AND “oral contraceptive”*) permaneceram 228 na base de dados Scopus e 13 na Medline/PubMed, após uma leitura prévia, foram selecionados 10 artigos na Scopus e 05 na PubMed com foco (critérios de inclusão) em tratamento da irregularidade do ciclo menstrual em consequência a doença/síndrome de ovário policístico, com uso de pílula anticoncepcional, descartado assim os demais artigos que não faziam parte dos critérios de inclusão, isto é, que tinha como foco em tratamentos por outros meios mais direcionados a fatores ligados a fase de adolescência, a diabetes, problemas cardíacos, sensibilizante a insulina e obesidade.

FIGURA 01. Resultado da busca de artigos nas bases de dados Scopus (A) e Medline/PubMed (B), usando os descritores da Tabela 1, no marco temporal de 2015 a outubro de 2020.



Fonte: Dados da pesquisa, 2020

A maioria dos artigos da busca “*Polycystic ovary syndrome*”, quanto pelo refinamento final de busca (*polycystic ovary syndrome AND “treatment” AND “pharmacology” AND “oral contraceptive”*) na base de dados Scopus foi publicado no ano de 2019 (Fig. 2), e 232 eram de abordagem brasileira (Fig. 3). Fonte: Base Scopus, 2020.

FIGURA 02. Ano de publicação dos artigos da busca por “Polycystic ovary syndrome” (A) e do refinamento de busca (Polycystic ovary syndrome AND “treatment” AND “Pharmacology” AND "oral contraceptivel") (B) na base Scopus, outubro de 2020. Fonte: Base Scopus, 2020.

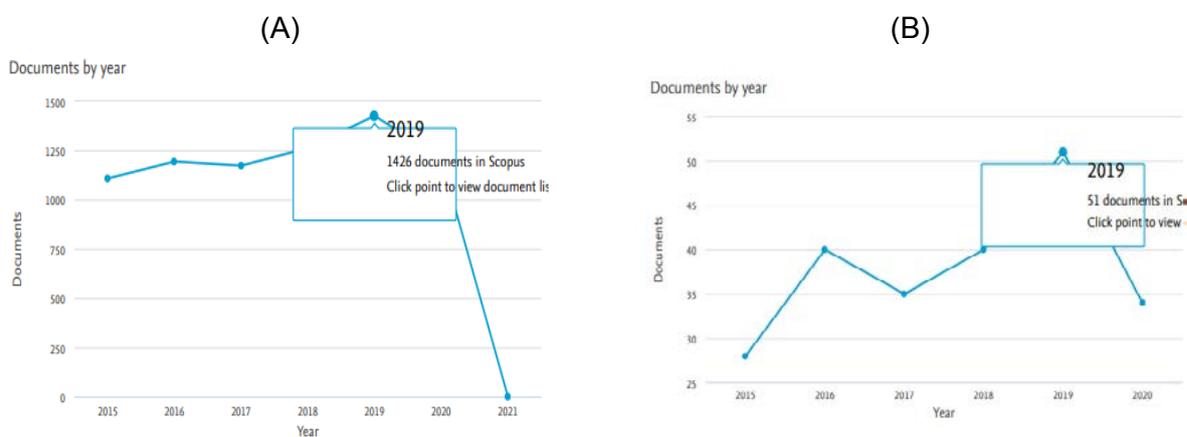
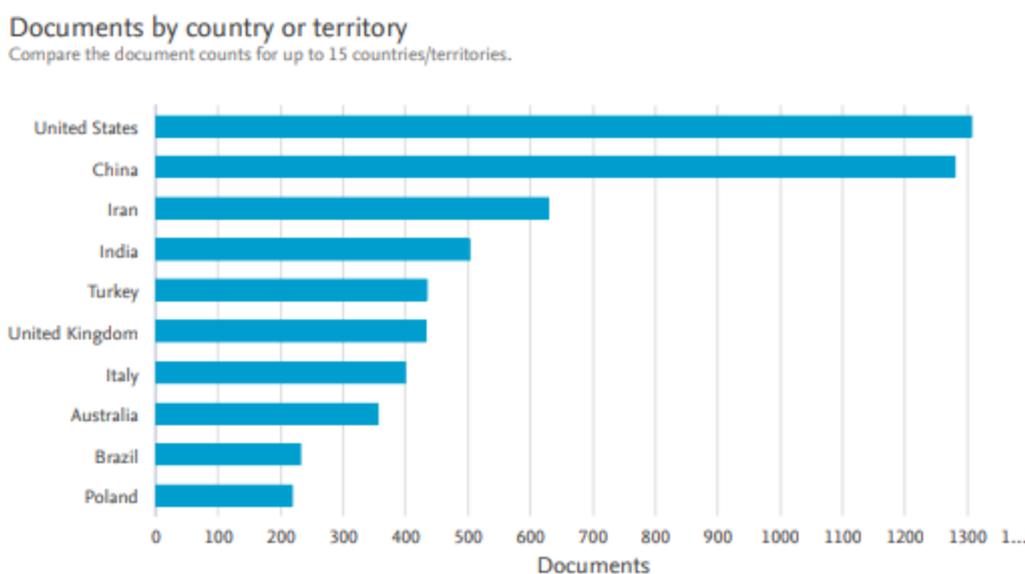


FIGURA 03. Países de origem de vinculação dos dados, dos artigos selecionado da amostra final do refinamento de busca na base Scopus, outubro 2020. Fonte: Base Scopus, 2020.



Em síntese, foram analisados 15 artigos (Tabela 2) a maioria do ano de 2017 que abordavam sobre o tratamento da síndrome dos ovários policísticos em mulheres que apresentavam irregularidades no ciclo menstrual, sem restrição de localidade ou país.

TABELA 02. Publicações analisadas sobre o tratamento da síndrome dos ovários policísticos em mulheres que apresentavam irregularidades no ciclo menstrual, no marco temporal de 2015 a outubro de 2020.

Autor/ano	Título	Objetivo	Fármaco de 1ª escolha	Método
Wang et al. 2019.	A eficácia da metformina, contra-ceptivos orais e modificação do estilo de vida na melhoria do metab-olismo de mulheres com sobrepeso com síndrome dos ovários policísticos: uma meta-análise de rede.	Investigou os efeitos da metformina, anticon-cepçionais orais e modificação do estilo de vida sobre os parâmetros metabólicos de pa-cientes com síndrome do ovário policístico.	Acetato de ciproterona/ etinil estradiol; deso-gestrel/ etinilestradiol;/ drospirenona/ etinilestradiol e metformina.	Revisão bi-bliográfica de ensaios clínicos ran-domizados.
Rocha et al. (2019)	Avanços recentes na compreensão e gestão da síndrome dos ovários policísticos.	Relatar os avanços na compreensão e gestão da síndrome dos ovários policísticos.	Citrato de clomifeno e metformina (cloridrato de metformina)	Estudo pros-pectivos de ensaios clíni-cos.
Jin, e Xie (2018)	Estratégias de tratamento para mulheres com síndrome dos ovários policísticos.	Relatar as estratégias de tratamento para mulhe-res com síndrome dos ovários policísticos.	Pílulas anticoncepçio-nais orais (etinilestra-diol/levonorgestrel) e Metformina (cloridrato de metformina)	Estudo clíni-co
Peder-sen et al. (2018)	A farmacogenética da met-formina em mulheres com síndrome do ovário policísti-co: um ensaio randomizado.	Analisar, num estudo randomizado, os efei-tos sobre a resposta de metfor-mina e pílulas anti-concepçionais orais em síndrome do ovário policístico, variações ge-néticas.	Metformina (cloridrato de metformina) e pí-lulas anticoncepçionais orais (desogestrel/eti-nilestradiol).	Estudo ran-domizado.
Kalem, Kalem, e Gurgan (2017)	Efeito da metformina e anti-concepçionais orais na sín-drome dos ovários policísti-cos e ciclos de fertilização in vitro.	O objetivo deste estudo é Investigar o efeito da metformina e/ou anti-concepçionais orais combinado adicio-nado ao tratamento de pa-cientes com síndrome dos ovários policísticos.	Pílulas anticoncepçio-nais orais (etinilestra-diol/levonorgestrel) e Metformina (cloridrato de metformina).	Estudo/en-saio clínico
Ruan et al. (2017)	Uso de acetato de ciprotero-na / etinilestradiol na sín-drome dos ovários policísticos: justificativa e aspectos prá-ticos	Revisar o conheci-mento atual sobre a SOP e resu-mir o papel do CPA / EE no cuidado de pacientes que sofrem desta condi-ção para o profissional	Acetato de ciproterona/ etinilestradiol.	Estudo pros-pectivo
Lima e Ferreira (2017)	A metformina na indução da ovulação em mulheres com síndrome dos ovários poli-císticos.	Investigar as evidencias clinicas do uso metfor-mina no tratamento da síndrome dos ovários policísticos.	Metformina (cloridrato de metformina)	Revisão bi-bliográfica qualitativa.

Krysiak et al. (2017)	O efeito da contracepção oral nos fatores de risco cardiometabólicos em mulheres com níveis elevados de androgênio.	Investigar o efeito da Contracepção oral nos Fatores de risco cardiometabólicos em uma população de mulheres com hiperandrogenismo.	Anticoncepcional oral (etinilestradiol/drospirenona)	Estudo clínico.
Suvarna et al. (2016)	Comparação da eficácia da metformina e combinação de anticoncepcional oral de etinilestradiol e drospirenona na síndrome dos ovários policísticos.	Investigar e comparar os efeitos da metformina e de um contraceptivo oral contendo drospirenona no padrão menstrual, índice de massa corporal, níveis de testosterona sérica e níveis de sulfato de deidroepiandrosterona no início do estudo a 6 meses de terapia nos grupos de tratamento.	Metformina (cloridrato de metformina) e pílulas anticoncepcionais orais (etinilestradiol/drospirenona)	Estudo clínico observacional
Barboza e colaboradores (2016)	Sistema intrauterino liberador de levo-norgestrel para mulheres com síndrome do ovário policístico: efeitos metabólicos e clínicos	Avaliar os efeitos clínicos e metabólicos de um contraceptivos somente para proges-togênio, o sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS), em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP) acompanhadas por um período de 6 meses em comparação ao basal e às mulheres sem SOP.	Contraceptivos de progestágeno	Estudo clínico observacional, prospectivo e controlado.
Van Vlijmen et al. (2016)	Contraceptivos orais combinados, trombofilia e risco de tromboembolismo venoso: uma revisão sistemática e metanálise.	Estatísticas do risco adicional de primeiro tromboembolismo venoso em usuários de anticoncepcionais orais combinados com trombofilia hereditária leve e grave.	Anticoncepcionais orais (etinilestradiol/ progestogênio)	Revisão sistemática e metanálise
Yang e Choi (2015)	Eficácia e segurança de metformina ou contraceptivos orais, ou ambos na síndrome dos ovários policísticos.	Relatar a eficácia e segurança da metformina, contraceptivos orais ou sua combinação no tratamento da síndrome do ovário policístico.	Contraceptivos orais (etinilestradiol/acetato de ciproterona) e metformina (cloridrato de metformina).	Revisão bibliográfica
Pereira et al. (2015)	síndrome do ovário policístico: terapia medicamentosa com metformina e contraceptivos orais.	Descrever as funções da metformina e contraceptivos orais o tratamento da síndrome do ovário policístico.	Contraceptivos orais e metformina (cloridrato de metformina).	Revisão bibliográfica de abordagem exploratória

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

De acordo com Deswal e colaboradores (2019), a síndrome dos ovários policísticos é uma disfunção androgênica (disfunção endócrina), endocrinopatia, frequente em mulheres em idade reprodutiva, e afeta entre 5 a 20% das mulheres em idade reprodutiva, fértil. Alsaadi e Mohamad (2019) afirmam que essa doença é provocada em consequência a taxa de desequilíbrio nos hormônios sexuais femininos; em geral, provoca infertilidade, resistência à insulina, facilidade em ganho de peso, problemas cardiovasculares e algumas outras patologias simples de saúde. Luque-Ramírez e Escobar-Morreale (2015) complementam que o mecanismo patogênico central, dessa síndrome, consiste em ações de biossíntese e secreção excessiva de andrógenos por tecidos esteroideogênicos e ovários policísticos, excessão de alguns casos de distúrbios relacionados a fatores genéticos. Clinicamente, é caracterizada como um estado esteroide poligênico, polifatorial, sistêmico, inflamatório, desregulado, doença autoimune, associado em geral a estilo de vida da mulher, assim como relataram Bhide e Homburg (2016); Alsaadi e Mohamad (2019); Huang e colaboradores (2019), e Patel (2018).

Chang e Dumesic (2019) relataram que, normalmente, dentre os principais sintomas clínicos estar a irregularidade no sangramento no ciclo menstrual, consequência da interação alterada do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano responsável pela regulação do ciclo menstrual, e Patel (2018) reafirma que dentre os agravamentos de saúde, vinculados as consequências da doença, estar a infertilidade anovulatória, e esse mesmo autor relatou em um trabalho de revisão integrativa sobre a síndrome dos ovários policísticos, que o tratamento clínico dessa síndrome está diretamente influenciado pelo estilo de vida da mulher e que o uso de fármacos como pílulas contraceptivas orais, metformina e em alguns casos terapia hormonal, necessita também da adoção de alguns tratamentos não farmacológico como não usar ou diminuir o uso do tabagismo, bebida álcool, adotar a prática de atividade física regular e fazer uso de uma alimentação saudável.

Conforme Rocha e colaboradores (2019), a primeira linha de tratamento para síndrome dos ovários policísticos seria a mudança do estilo de vida, e consequente tratamento com fármacos citrato de clomifeno (fármaco antiestrogênio utilizado no tratamento da infertilidade feminina) em associação ao metformina (cloridrato de metformina), o qual reportaram que a metformina reduz os níveis séricos de testosterona e aumenta a frequência de ovulação espontânea e ciclos menstruais regulares em pacientes com síndrome dos ovários policísticos. Semelante afirmações foram reportadas por Yousuf e colaboradores (2018), os quais reafirmaram que a mudança no estilo de vida e uso de pílulas anticoncepcionais orais (etinilestradiol/0,03 mg e levonorgestrel/0,15 mg) tem potencial para melhorar a regularidade menstrual, resultado esses reportados no estudo desses autores sobre o efeito do uso de pílulas anticoncepcionais orais por seis meses no inibidor 1 do ativador do plasminogênio e fator VIII entre mulheres com síndrome dos ovários policísticos.

Pereira e colaboradores (2015) afirmaram em seu trabalho que a alteração na morfologia dos ovários, ovários policísticos, ocorre em consequência aos níveis de hormônio folículo-estimulante está em taxas elevadas, ocorrendo o crescimento folicular continuamente, mas não chega ao ponto da maturação e da ovulação, o tempo folicular pode estender por alguns meses sob a forma de pequenos cistos foliculares

múltiplos de tamanho médio de 2 a 10 milímetros de diâmetro. Também, a ação excessiva do hormônio luteinizante no compartimento teca-estromal pode contribuir para o aspecto policístico e o aumento de volume dos ovários, por causa do aumento da síntese de androgênio intra ovariano, estas disfunções levam a irregularidade (anovulação crônica) da ovulação. Reforçando, assim, a necessidade de adoção de prática saudável no estilo de vida em complemento com tratamento clínico farmacológico.

Rocca e colaboradores (2015) afirmaram que a principal linha de tratamento farmacológica para controlar a disfunção da irregularidade no sangramento do ciclo menstrual, consequência da doença síndrome dos ovários policísticos, é o uso de contraceptivo oral (anticoncepcional), sequencial ou combinado. Assim como relataram Pedersen e colaboradores (2018) em ensaio randomizado da farmacogenética da metformina em mulheres com síndrome do ovário policístico com foco na investigação da eficiência da metformina (cloridrato de metformina) e pílulas anticoncepcionais orais combinadas (desogestrel/etinilestradiol).

Assim como, em um estudo de revisão, Yang e Choi (2015) reportaram ao analisarem oito ensaios clínicos envolvendo 313 pacientes com síndrome dos ovários policísticos, apresentando irregularidade no ciclo menstrual, puderam relatar que o tratamento com metformina (1.000 a 2.000 mg/d) foi observado um menor índice de massa corporal, entretanto, na dosagem dos contraceptivos orais etinil estradiol 35 µg e acetato de ciproterona 2 mg, foi observado um aumento do índice de massa corporal, isto é, o tratamento monoterápico com contraceptivo oral ou metformina proporcionou um efeito negativo no perfil lipídico da paciente. Porém, houve melhora nos níveis totais de testosterona e globulina de ligação aos hormônios sexuais. Entretanto, afirmaram que os estudos incluídos não relataram efeitos colaterais significativos, sugerindo que o tratamento da SOP com contraceptivos orais são eficazes e seguros.

Toda via, segundo Van Vlijmen et al. (2016) em pesquisa de revisão sistemática sobre contraceptivos orais combinados, trombofilia e risco de tromboembolismo venoso, relataram ao analisarem 15 artigos de suma relevância, que desde a sua introdução em 1960, os anticoncepcionais orais combinados, compostos por etinil estradiol e um progestogênio, estão associados a um risco elevado de tromboembolismo venoso, uma vez que essa associação está relacionada a alterações na coagulação, anticoagulação e fibrinólise induzidas por anticoncepcionais orais combinados em uma direção pró-trombótica, que alteram o equilíbrio hemostático. As pacientes que usaram anticoncepcionais orais combinados apresentaram trombofilia leve (mutação FV Leiden e protrombina G20210A) e trombofilia grave (antitrombina, deficiência de proteína C ou proteína S e dupla heterozigosidade e homozigose da mutação FV Leiden ou protrombina G20210A) ocasionando um aumento em seis e sete vezes o risco de desenvolver tromboembolismo venoso, respectivamente. Resaltando que, este risco aumenta se a paciente tiver um histórico familiar de eventos trombóticos.

De acordo com Krysiak et al. (2017), em um estudo sobre o efeito do contraceptivo oral nos fatores de risco cardiometabólicos em uma população de 16 mulheres com problema de hiperandrogenismo, irregularidade no ciclo menstrual (excesso de andrógenos como testosterona) tratadas com níveis elevados de testosterona e 15 mulheres saudáveis tratadas com pílulas anticoncepcionais orais (compostas

por etinilestradiol/30 µg e drospirenona/3 mg), reportaram que os efeitos colaterais provocados pelas pílulas contraceptivas orais em mulheres hiperandrogênicas é mais fraco em comparação ao efeito em mulheres jovens saudáveis com anormalidade no ciclo menstrual.

Ruan e colaboradores (2017) reforçam os relatos benéficos (eficaz) do acetato de ciproterona/etinilestradiol no tratamento dos sintomas hiperandrogênicos da pele relacionados à síndrome dos ovários policísticos, isto é, são fármacos que demonstraram eficácia e benefícios adicionais relacionados a melhoria na irregularidades menstruais e risco de câncer endometrial, porém podem trazer risco de complicações tromboembólicas venosas.

Barboza e colaboradores (2016) afirmaram em estudo com mulheres, com síndrome de ovário polcistico que apresentavam irregularidade menstrual e hiperandrogenismo, que a prescrição de contraceptivos apenas de progestágeno pode ser mais segura para tratamento da síndrome dos ovários policísticos em algumas pacientes que apresentam comorbidades clínicas e metabólicas, limitando o uso das pílulas de anticoncepcionais combinados. Os contraceptivos exclusivos de progestogênio são pílulas composta por doses baixas de um progestógeno similar ao hormônio natural progesterona, existente no corpo da mulher, apresenta baixos efeitos colaterais leve em comparação as pilulas antiocepcionais combinadas, podendo ser usado no controle da irregularidade do ciclo menstrual, uma vez que age no bloquei total do ciclo menstrual, porém se a mulher não estiver em período de amamentação, pode ocorrer pequenos sangramento em consequências a fatores adversos (Saúde Direta, 2020).

Lima e Ferreira (2017) reportaram que o uso do fármaco cloridrato de metformina no tratamento da síndrome dos ovários policísticos demonstrou regularidade do ciclo menstrual, melhoria na ovulação e redução dos níveis androgênicos. Resultado semelhante foi reportado por Pereira e colaboradores (2015) em que relataram a eficácia deste fármaco na restauração do ciclo menstrual, indução da ovulação, diminuição do hiperandrogenismo e hiperinsulinemia.

Conforme Wang e colaboradores (2019), pacientes com síndrome dos ovários policísticos com excesso de peso, a adoção do tratamento farmacológico de primeira e segunda escolha realizado com o uso de 2 mg de acetato de ciproterona mais 0,05 mg de etinilestradiol e etinilestradiol/drospirenona/etinilestradiol combinados com metformina e/ou mudanças no estilo de vida podem reduzir os efeitos adversos sobre o metabolismo de glicose e lipídios em comparação ao uso de anticoncepcionais orais isolado. Os tratamentos convencionais da síndrome dos ovários policísticos, como metformina, etinilestradiol combinado a acetato de ciproterona e etinilestradiol combinado a drospirenona (3 mg), combinados com o controle do estilo de vida podem ser particularmente eficazes para melhorar a avaliação do modelo de homeostase da resistência à insulina e do metabolismo lipídico, não muito promissor no controle direto da regularização do ciclo menstrual. Porém, Suvarna e colaboradores (2016) relataram a eficácia da metformina em combinação com anticoncepcional oral composto por etinilestradiol e drospirenona no controle da irregularidade do ciclo menstrual em mulher com a síndrome dos ovários policísticos, entretanto, a metformina foi mais eficaz na regularização dos ciclos menstruais em 72% das pacientes.

Contudo, Jin e Xie (2018) reportaram, no trabalho estratégias de tratamento para mulheres com síndrome dos ovários policísticos, que a principal linha de tratamento para síndrome dos ovários policísticos consiste na modificação do estilo de vida, independentemente do estado de fertilidade, seguido do tratamento primeira linha farmacológico em longo prazo com pílulas anticoncepcionais orais e metformina.

Toda via, conforme descreveram Soares e colaboradores (2016), os diagnósticos para detecção da síndrome do ovário policístico são eficientes, porém não existe um tratamento que elimine a doença, mas com a realização do controle adequado dos sintomas é possível prevenir os problemas graves associados e ter uma vida saudável.

Em geral, a literatura demonstrou que as pílulas contraceptivas orais etinilestradiol mais levonorgestrel é o tratamento farmacológico mais prescrito pelo médico para pacientes com síndrome de ovário policístico, que apresenta alguma alteração dermatológica, seguido do progestogênio (acetato de medroxiprogesterona e noretisterona) antiandrogênio ciproterona e metformina. Entretanto, é comum tanto os efeitos colaterais em curto prazo, quanto em longo prazo (podendo ocorrer evento tromboembólico).

A análise dos artigos demonstrou que o tratamento de primeira escolha para regular o ciclo menstrual de paciente com síndrome do ovário policístico com o uso do fármaco metformina demonstrou ser um dos mais eficazes, e menos efeitos colaterais, tornado assim uma opção no tratamento para paciente que apresenta alguma contraindicação ao uso dos anticoncepcionais orais. Entretanto, não é o tratamento de primeira escolha mais indicados pelo médico. Contudo, os anticoncepcionais orais combinados são os fármacos de primeira escolha mais prescritos no tratamento síndrome de ovário policístico, que por sua vez, são os que mais causam efeitos colaterais nas pacientes.

Tendo em vista os expostos supramencionados, os estudos analisados sobre o tratamento farmacológico de primeira escolha para pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos, em especial paciente que apresentavam irregularidade no ciclo menstrual, revelaram que os tratamentos com fármacos podem ter seu efeito potencializado com a mudança no estilo de vida da paciente.



CONCLUSÃO

Os estudos demonstraram que não existe um tratamento que elimine a síndrome dos ovários policísticos, mas tratamentos farmacológicos associados à adoção de estilo vida saudáveis eficazes para o controle adequado dos sintomas.

O tratamento farmacológico de primeira escolha indicado na maioria dos artigos para controle da irregularidade do ciclo menstrual em mulheres com síndrome dos ovários policísticos foi o uso da metformina associada diferentes anticoncepcionais orais combinados, porém o mais prescrito pelo médico foi o uso de anticoncepcional oral combinado.

Por fim, a maioria dos artigos analisados sugere que a metformina e/ou os contraceptivos orais são eficazes no tratamento da síndrome dos ovários policísticos o entanto, porém, mesmo não demonstrando muita eficiência em curto prazo, os contraceptivos compostos apenas de progestágeno podem ser mais seguros para tratamento dessa síndrome em alguns casos.

REFERÊNCIAS

- Amaral, K. M. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2019/Relatorio_PCDT_SindromeOvariosPolicisticos_CP05_2019.pdf . Acessado em 14 de abril de 2020.
- Alsaadi, Yasmin L.; Mohamad, Ban Jasim. Prevalence of hyperandrogenism in Iraqi women with polycystic ovary syndrome. *Iraqi Journal of Science*. 2019, 2600-2608.
- Barboza, R. P., Ferriani, R. A., & Vieira, C. S. (2016). Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for Women With Polycystic Ovary Syndrome: Metabolic and Clinical Effects. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. 23(7), 877-884. <https://doi.org/10.1177/1933719115623648>
- Behboudi-Gandevani, S., Abtahi, H., Saadat, N., Tohidi, M., & Tehrani, F. R.. Effect of phlebotomy versus oral contraceptives containing cyproterone acetate on the clinical and biochemical parameters in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Journal of ovarian research*. 2019, 12.1: 78. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0554-9>
- Bhide, P., & Homburg, R. (2016). Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 37, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.03.004>
- Chang, R. Jeffrey; Dumesic, Daniel A. (2019). Polycystic ovary syndrome and hyperandrogenic states. In: Yen and Jaffe's reproductive endocrinology. Content Repository Only!, p. 520-555. e13. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47912-7.00021-4>
- Deswal, Ritu; Nanda, Smriti; Dang, Amita Suneja. Single nucleotide polymorphisms in treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Drug metabolism reviews*. 2019, 51.4: 612-622. <https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1667380>
- Franks, S. (2008). Polycystic ovary syndrome in adolescents. *International journal of obesity*. 32 (7), 1035-1041. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.61>
- Frutuoso, S. B., & Monteiro, D. M. (2018). Acne e Síndrome dos Ovários Policísticos: Revisão de Literatura. *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis*, 2(2).
- Huang, Jiliang; Ding, Yang; Li, Zhiling. The regulation of the follicular synchronization and sensitivity of rats with PCOS by AMH during prolonged pituitary downregulation. *Gene*. 2019, 721: 144106. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144106>
- IPGO. SOP – Síndrome dos Ovários Policísticos. Disponível em: <https://ipgo.com.br/sop-sindrome-dos-ovarios-policisticos/>. Acessado em 10 de maio de 2020.
- Jin, P., & Xie, Y. (2018). Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 34(4), 272-277. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1395841>
- Junqueira, P. A. de A.; Fonseca, A. M. Da & Aldrighi, J. M. (2003). Síndrome dos ovários policísticos. *Rev. Assoc. Med. Bras.* v.49 n.1 São Paulo jan./mar. 2003. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302003000100021>

- Kalem, MN, Kalem, Z. & Gurgan, T. Effect of metformina e contraceptivos orais na síndrome do ovário policístico e ciclos de fertilização in vitro. *J Endocrinol Invest* 40, 745–752 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0634-x>
- Krysiak, R., Gilowska, M., & Okopień, B. (2017). The effect of oral contraception on cardiometabolic risk factors in women with elevated androgen levels. *Pharmacological Reports*, 69(1), 45-49. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.09.013>
- Lima, L. G., & Ferreira, L. A. (2017). A Metformina na indução da ovulação em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos. *Visão Acadêmica*. 18 (2).
- Luque-Ramírez, M., & Escobar-Morreale, H. F. (2015). Targets to treat androgen excess in polycystic ovary syndrome. *Expert opinion on therapeutic targets*. 19 (11), 1545-1560. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1075511>
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1321, de 25 de novembro de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Ovários Policísticos e Hirsutismo. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2019/Relatorio_PCDT_SindromeOvariosPolicisticos_CP05_2019.pdf . Acessado em 20 de abril de 2020.
- Patel, Seema. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018, 182: 27-36. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.04.008>
- Pedersen, A. J., Stage, T. B., Glintborg, D., Andersen, M., & Christensen, M. M. H. (2018). The pharmacogenetics of metformin in women with polycystic ovary syndrome: A randomized trial. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 122(2), 239-244. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12874>
- Pereira, J. M., de Oliveira Silva, V., & Cavalcanti, D. D. S. P. (2015). Síndrome do ovário policístico: terapia medicamentosa com metformina e anticoncepcionais orais. *Saúde & Ciência em Ação*. 1 (1), 26-42.
- Rocca, M. L., Venturella, R., Mocciaro, R., Di Cello, A., Sacchinelli, A., Russo, V. & Morelli, M. (2015). Polycystic ovary syndrome: chemical pharmacotherapy. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 16 (9), 1369-1393. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1047344>
- Rocha, A. L., Oliveira, F. R., Azevedo, R. C., Silva, V. A., Peres, T. M., Candido, A. L., & Reis, F. M. (2019). Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Research*, 8. doi: 10.12688/f1000research.15318.1
- Ruan, X., Kubba, A., Aguilar, A., & Mueck, A. O. (2017). Use of cyproterone acetate/ethinylestradiol in polycystic ovary syndrome: rationale and practical aspects. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 22(3), 183-190. <https://doi.org/10.1080/13625187.2017.1317735>
- Sabino, S. M. (2001). Avaliação do Uso da Metformina em Pacientes Portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 23 (4), 264-264.
- Saúde Direta. Pílulas Só de Progestógeno. Disponível em: <http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340374631Portuguese-Chapter2.pdf>. Acessado em 10 de maio de 2020.
- Soares, D. O. Q., Hashimoto, D. S. R., Borburema, N. S., Ker, M. G., Machado, A. Z. D. C., & Souza, J. H. K. D. (2016). Indicação de metformina em pacientes anovulatórias. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. Ribeirão Preto, v. 14, n. 1, p. 38-42.

Suvarna, Y., Maity, N., Kalra, P., & Shivamurthy, M. C. (2016). Comparison of efficacy of metformin and oral contraceptive combination of ethinyl estradiol and drospirenone in polycystic ovary syndrome. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 17.1: 6. Doi: 10.5152 / jtggga.2016.16129

Van Vlijmen, E. F., Wiewel-Verschueren, S., Monster, T. B., & Meijer, K.(2016). Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 14.7: 1393-1403. <https://doi.org/10.1111/jth.13349>

Wang, A., Mo, T., Li, Q., Shen, C., & Liu, M. (2019). The effectiveness of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification in improving the metabolism of overweight women with polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01860-w>

Woodward, A., Klonizakis, M., Lahart, I., Carter, A., Dalton, C., Metwally, M., & Broom, D. (2019). The effects of exercise on cardiometabolic outcomes in women with polycystic ovary syndrome not taking the oral contraceptive pill: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*. 8.1: 116. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1030-8>

Yang, Y. M., & Choi, E. J. (2015). Efficacy and safety of metformin or oral contraceptives, or both in polycystic ovary syndrome. *Therapeutics and clinical risk management*. 11, 1345. Doi: 10.2147/TCRM.S89737

Yousuf, S. D., Ganie, M. A., Samoon Jeelani, S. M., Shah, Z. A., Zargar, M. A., Amin, S., & Rashid, F. (2018). Effect of six-month use of oral contraceptive pills on plasminogen activator inhibitor-1 & factor VIII among women with polycystic ovary syndrome: An observational pilot study. *The Indian journal of medical research*, 148(Suppl 1), S151. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1899_17