CENTRO UNIVERSITÁRIO AGES

CARLLA ANDREIA CHAGAS FREIRE

O USO *OFF LABEL* DA METFORMINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICISTOS

Paripiranga

2021

CARLLA ANDREIA CHAGAS FREIRE

O USO OFF LABEL DA METFORMINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICISTOS

Trabalho de conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia, do Centro Universitário AGES, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel.

Orientador: Prof. Me. Fábio KovacevickPacheco.

Paripiranga

2021

FREIRE, Carlla Andreia Chagas Freire,1986

O Uso OffLabel Da Metformina No Tratamento Da Síndrome De Ovários Policistos. Carlla Andreia Chagas Freire. - Paripiranga, 2021.

33 f

Orientador: Prof. Me.Fábio KovacevickPacheco

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – UniAGES, Paripiranga, 2021.

1. Síndrome de Ovário Policísticos .2. Metformina. 3. Resistência insulínica. 4.Obesidade. I. Título. II. UniAGES

CARLLA ANDREIA CHAGAS FREIRE

O USO *OFF LABEL* DA METFORMINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICISTOS

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do título de Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Direito do Centro Universitário AGES.

Paripiranga, 01 de dezembro de 2021.

_____

Prof. e orientador Fábio Kovacevick Pacheco. Me.

Centro Universitário AGES

_____

Prof. e Co-orientador, Me.

Centro Universitário AGES

_____

Profª., Me.

Centro Universitário AGES

A Deus por me dar forças para prosseguir cada dia .

À minha Mãe, por me ajudar na realização desse sonho.

Ao meu Companheiro

e amigos que ajudaram de forma indireta na realização deste sonho.

.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus que permitiu que tudo isso acontecesse, ao longo de minha vida, e não somente nestes anos como universitária, mas em todos os momentos se fez presente, em cada degrau da trajetória da minha vida.

A esta Universidade e o seu corpo docente que oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior, elencado pela acendrada confiança no mérito e éticos aqui presentes.

A todos os professores, que ao longo desses anos fizeram presentes, obrigada pela orientação e apoio com confiança.

Ao meu orientador, Prof. Carlos Adriano, pelo emprenho dedicado à elaboração deste trabalho, que mesmo na correria do seu dia-a-dia sempre disponibilizou um tempinho pra dialogamos.

Ao coordenador Prof. Fábio Kovacevick, pela dedicação, carinho e apoio depositados a cada acadêmico, na realização do seu sonho, o meu, “muito obrigada”.

Aos amigos que ao longo desses 5 anos Deus me deu o privilégio de dividir minhas angustias, preocupações e dificuldades, em especial: Andressa, por sempre se fazer presente e ajudar principalmente nas disciplinas de química ao Grupo de *WhatFarmacolandos*, obrigada pelo apoio e cumplicidade.

No mais, não poderia deixar de agradecer a Gleide Santos, minha companheira de estágio que se tornou uma amiga confidente e companheira em todas as dificuldades,obrigada por tudo.

À minha mãe Vanda, por me apoiar na realização desse sonho, mesmo em meio a tantas dificuldades, a minha eterna gratidão.

À minha amiga Natali Alves, por sempre me apoiar nesse sonho.

Aos demais amigos e amigas o meu, “muito obrigada” por torcerem por mim.

“O sucesso é uma conseqüência e não um objetivo”.
(GUSTAVE FLAUBERT, 1880).

RESUMO

Introdução: A síndrome do ovário policístico é uma endocrinopatia complexa, que tem como elementos principais a anovulação crônica e a hiperandrogenismo, que constitui uma das desordens endócrinas mais comuns em mulheres em sua idade fértil, a qual grande maioria apresenta sintomatologias correlacionadas com o aumento da resistência à insulina, hiperinsulinemia e obesidade. O tratamento farmacoterapêutico é com o uso da metformina, um fármaco sensibilizador de insulina. Ante o exposto, esta pesquisabusca avaliar as evidências do potencial terapêutico da metformina, no tratamento da Síndrome do Ovário Policístico (SOP).**Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa, nas seguintes bases de dados: Google Acadêmico, Scielo e PubMedline. A coleta de artigos foi atemporal. Além disso, foi realizada a busca manual nas referências dos artigos avaliados. **Resultados:**No total, foram encontrados 1.090 títulos, dos quais 648 foram eliminados de acordo com os critérios de exclusão. Ao final, foram selecionados 22 artigos e 02 teses de doutorado elegíveis para participar do estudo. Ademais, nesta revisão constatou-se que 100% (n=24) dos artigos avaliados relataram a efetividade no tratamento com a metformina. **Conclusão:**A partir dos artigos analisados, pode-se inferir que a resistência à insulina e a obesidade desempenha um papel protagonistana SOP e o uso da metformina, desencadeia um equilíbrio significativo, para o equilíbrio dos níveis metabólicos.

Palavras-chave:Síndrome do Ovário Policístico. Metformina. Resistencia insulínica. Obesidade.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome is actually a complex endocrinopathy, whose main elements are chronic anovulation and hyperandrogenism, which is one of the most common endocrine disorders in women of childbearing age, the vast majority of which have symptoms correlated with increased insulin resistance, hyperinsulinemia and obesity. Pharmacotherapeutic treatment is together with the use of metformin, an insulin sensitizing drug. Standing that, this research seeks to evaluate evidence of the therapeutic potential of metformin in the treatment of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS).Methodology: This is an integrative review, in the following databases: Academic Google, Scielo and PubMedline. The collection of articles was timeless. In addition, a manual search was performed in the references of the evaluated articles. Results: In total, 1,090 titles were found, of which 648 were eliminated according to the exclusion criteria. In the end, 22 articles and 02 doctoral theses eligible to participate in the study were selected. Furthermore, in this review it was found that 100% (n=24) of the articles evaluated reported the effectiveness of the treatment with metformin.Conclusion: From the articles analyzed, it can be inferred that insulin resistance and obesity play a role protagonist SOP and the use of metformin, triggers a significant balance, for the balance of metabolic levels.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome. Metformin. Insulin resistance. Obecity.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de triagem de conteúdos. 11
Figura 2 - Distribuição de artigos por ano. 12
Figura 3 - Ciclo Ovulanário 14
Figura 4 - Ovário normal e Ovário policístico. 14
Figura 5 - Fisiopatologia da SOP. 15
Figura 6 - Resumo do mecanismo da resistência insulínica na SOP 16
Figura 7- Interferência do estresse oxidativo no quadro da resistência insulínica..... 17
Figura 8 - Diagnostico diferencial da SOP 19
Figura 9 - Estrutura Química da Metformina. 20
Figura 10 - Estrutura Simplificada das ações Farmacológicasda Metformina. 21

LISTA DE SIGLAS

SOP	Síndrome dos Ovários Policístios
LH	Hormônios luteinizante
FSH	Instituição de EnsinoSuperior
GnRH	Organizações Não-Governamentais
SHBG	Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais
IGF-I	Proteína produzida pelo fígado
RI	Resistencia insulínica
AMH	Hormoniosanti-mulleriano
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina
ATP	Adenosina Trifosfato
ADP	Adenosina Difosfato
LKB1	Proteína tipo quinase codificada
HMG	Hemoglobina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 7

2 MÉTODO 9

2.1 ESTRATÉGICAS DE BUSCA 9

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO 9

3 RESULTADOS 11

4 DISCUSSÃO 13

5 CONCLUSÃO 25

REFERÊNCIAS 26

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é conhecida como um dos maiores problemas de saúde pública da mulher no mundo, chegando a atingir cerca de 6% a 18% desta em sua idade reprodutiva. Essas mulheres normalmente apresentam associação de sintomas como; ciclos menstruais irregulares, acne, hirsutismo, alopecia androgênica e infertilidade, além de diversas complicações metabólicas, que gera aumento da resistência insulínica e obesidade em 75% dos casos (FARIA,2021).

Patologicamente, acredita-se que a SOP esteja vinculada ao aumento da produção de androgênio, principalmente a testosterona, gerando uma disfunção enzimática ovariana, que acomete o crescimento folicular. Atualmente acredita-se na evidência de fatores genéticos também por trata-se de uma doença que acomete um caráter poligênico, por obter uma gama de fenótipos e genótipos, no que diz respeitos as manifestações clínicas, o que gera uma grande dificuldade para estabelecer critérios claros e coerentes no diagnóstico (FARIA,2021).

Assim a SOP, não detém um mecanismo pertinentemente esclarecido, mas há uma convicção interligada à resistência da ação da insulina no organismo, devido ao aumento deste hormônio dentro da corrente sanguínea, ocasionando um desequilíbrio hormonal. Sendo assim a presença de um quadro de resistência insulínica eleva a atresia prematura dos folículos ovarianos e consequentemente um aumento da produção de androgênio, o que agrava o quadro em mulheres obesas e não obesas. (FREITAS, 2016)

O diagnóstico de SOP é subjugado aos critérios de Roterdã, no qual a presença da síndrome é identificada a partir de dois a três critérios, tais como: anovulação crônica, sinais clínicos com diagnóstico de hiperandrogenismo e presença de ovários policísticos em ultrassom, além de apresentar em exames laboratoriais um aumento das concentrações de LH e uma baixa no FSH (LIMA, 2017)

No que tange às indagações do tratamento do SOP, a metformina vem sendo uma das melhores linha de tratamento, posto a evidência de que o fármaco tem perante as alterações hormonais, proporcionando uma melhora significativa da resistência à insulina, promovendo uma redução da formação hepática da glicose,

acelerando assim a sua eficácia periférica, o que eleva a eliminação da gliconeogênese nos tecidos periférico reduzindo os níveis de insulina plasmática, além de equilibrar a atividade androgênica por meio das células teca, outro fator que ameniza bastante a demanda da concentração plasmática da insulina no organismo. (HASHIM, 2016)

Sobre essa ótica o presente trabalho, detém um contexto que objetiva evidenciar a ligação da síndrome com a resistência insulínica,o agravo do quadro clínico e o uso *off label* da metformina como sendo atualmente uma dos melhores fármacos de escolha pra tratar a SOP e indagar as evidências da sua efetividade.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa. De acordo com Ferenhof e colaboradores (2016), este tipo de estudo tem como objetivo determinar conhecimento atualizado sobre temática especifica, com a finalidade de proporcionar síntese da informação, além de discorrer sobre a aplicabilidade dos resultados com uma ampla abordagem metodológica do objeto de pesquisa (FERENHOF; FERNANDES, 2016).

2.1 ESTRATÉGICAS DE BUSCA

Para esta pesquisa, os estudos disponíveis na literatura foram definidos sem limite temporal. Para tal a busca dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: SciELO, Google acadêmico e PubMed.Adicionalmente, foi realizada uma busca manual por meio da análise das referências dos artigos incluídos.

Para a identificação dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: “PolycysticOvarySyndrome”, “OvarySyndrome, Polycystic”, “Syndrome, PolycysticOvary”, “Metformin” (QUADRO 1).

Quadro 1: Estratégia de busca.

Base de dados	**Estratégia de busca**
Google Acadêmico, Scielo, Lilacs	Síndrome do Ovário Policístico AND Metformina
PubMed/MedLine	(PolycysticOvarySyndrome OR OvarySyndrome, Polycystic OR Syndrome, PolycysticOvary) AND Metformin

Fonte: Criação do autor (produzido em 2021).

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

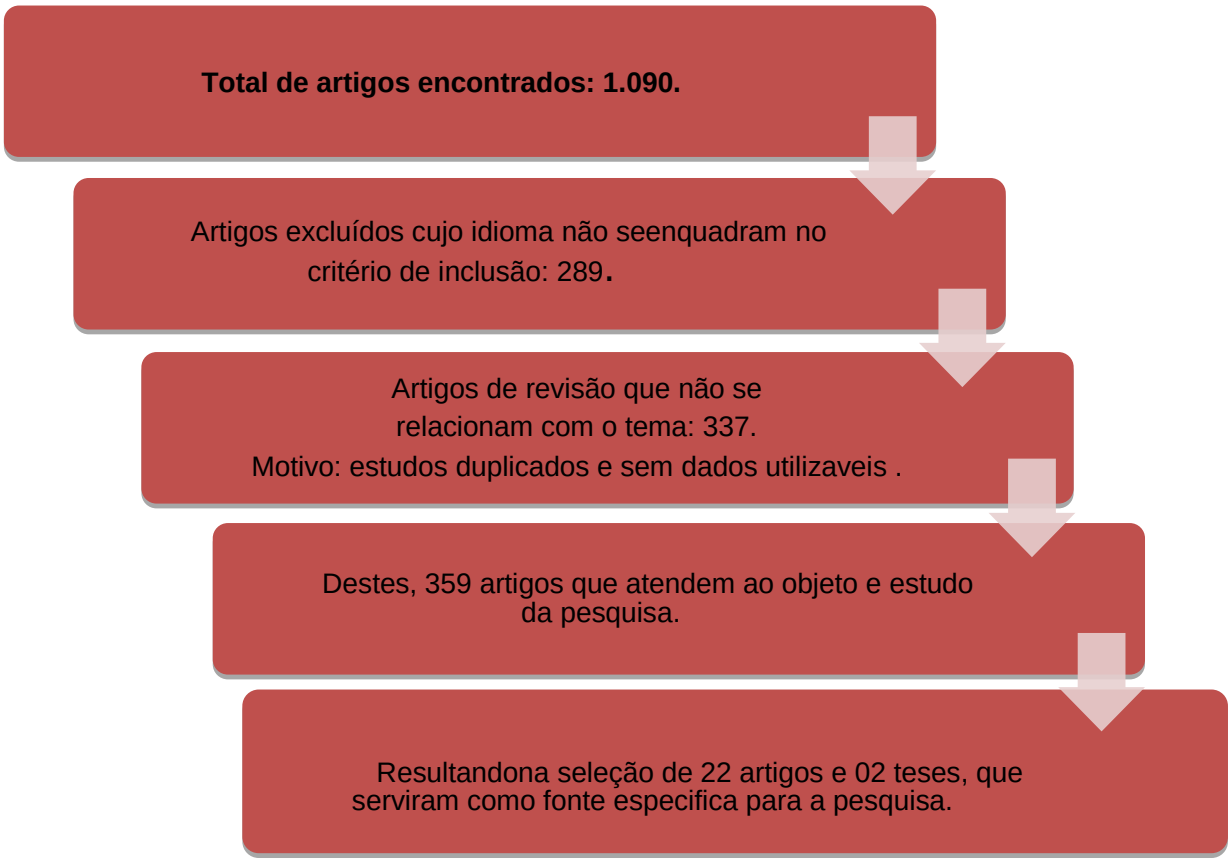
Os títulos e resumos dos trabalhos foram avaliados conforme os seguintes critérios de inclusão, pré-definidos para determinar a relevância do tema: artigos que discuta sobre a eficácia terapêutica da Metformina em mulheres portadoras de SOP; Comentários, editoriais, teses de doutorado, dissertações de mestrado, artigos que

não estavam em português e inglês e artigos que não estavam disponíveis na íntegra foram categorizados como critérios de exclusão.

3 RESULTADOS

Para a triagem, analisou-se 1.090 títulos, sendo xx% (n=817) do Google Acadêmico, Scieloxx% (n=115), 105 Lilacsxx% (n= 105) e 53 xx% (n=53) no PubMed/MedLine. Por fim, foram selecionados 22 artigos e 02 teses para a coletânea de estudos desta revisão. (FIGURA01).

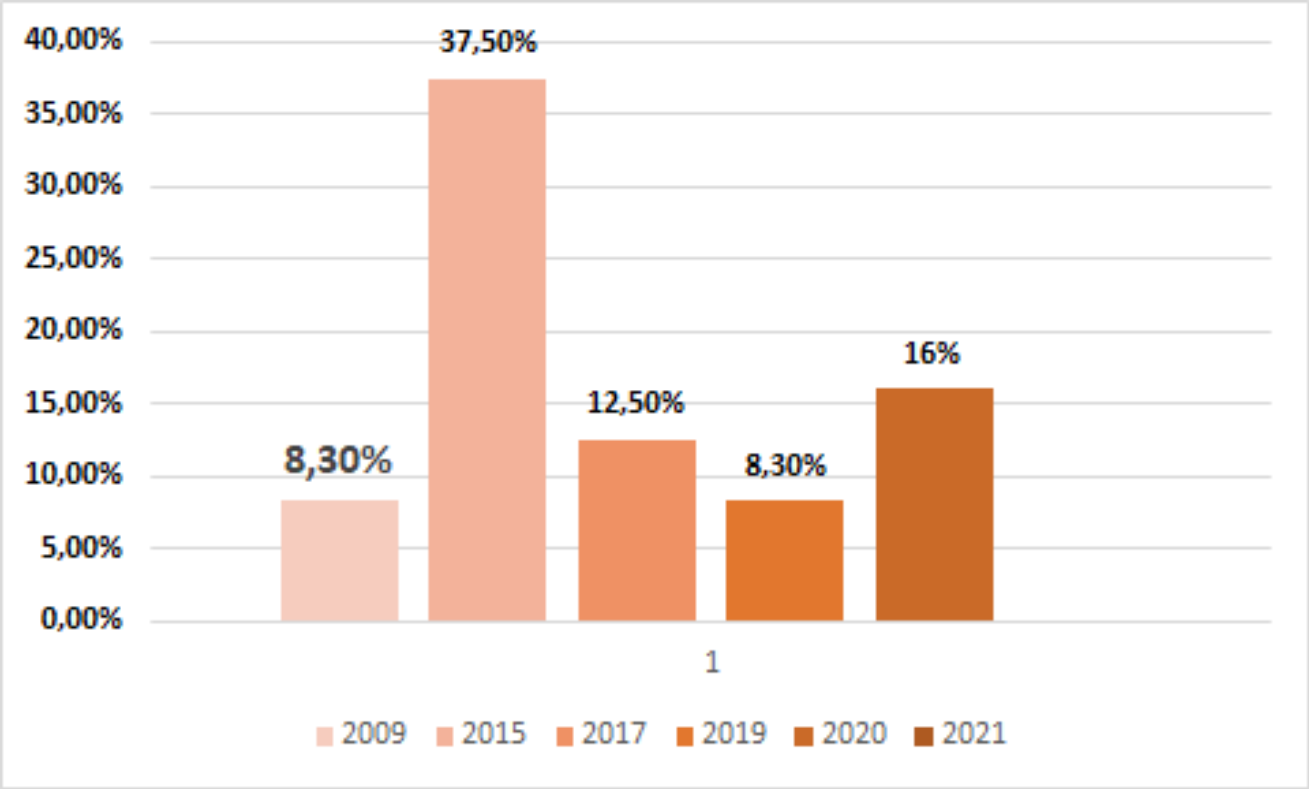
Figura 1 - Fluxograma de triagem de conteúdos.



Fonte: Criação do autor (produzido em 2021).

No que diz respeito ao delineamento dos estudos, 37,5% (n= 09) são revisão da literatura, 25% (n=06) revisões bibliográficas,16% (n=04) revisão sistêmica, 12.5% (n=03) revisão integrativa, 8,3%(n=02) estudo qualitativo. Com relação ao período das publicações a maior parte foi referente ao ano de 2015 com 37,5% (n=9) das publicações (FIGURA 2).

Figura 2 - Distribuição de artigos por ano.



Fonte: Criação do autor (produzido em 2021).

Nesta revisão constatou-se que 100% (n=24) dos artigos avaliados descreveram a efetividade da metformina no tratamento da síndrome do ovário policístico. Destes 8% (n=6) utilizaram a metformina em conjunto com anticoncepcional oral. Apesar de relatar a efetividade, nenhum artigo discorreu sobre a ocorrência de reação adversa em pacientes usuárias de metformina.

Ademais, apenas um manuscrito relatou que além da efetividade no tratamento da síndrome, apresentou resultados satisfatórios com relação ao aumento da fertilidade em mulheres. Por fim, todos os autores relacionaram a relação entre a resistência à insulina com a síndrome do ovário policístico.

4 DISCUSSÃO

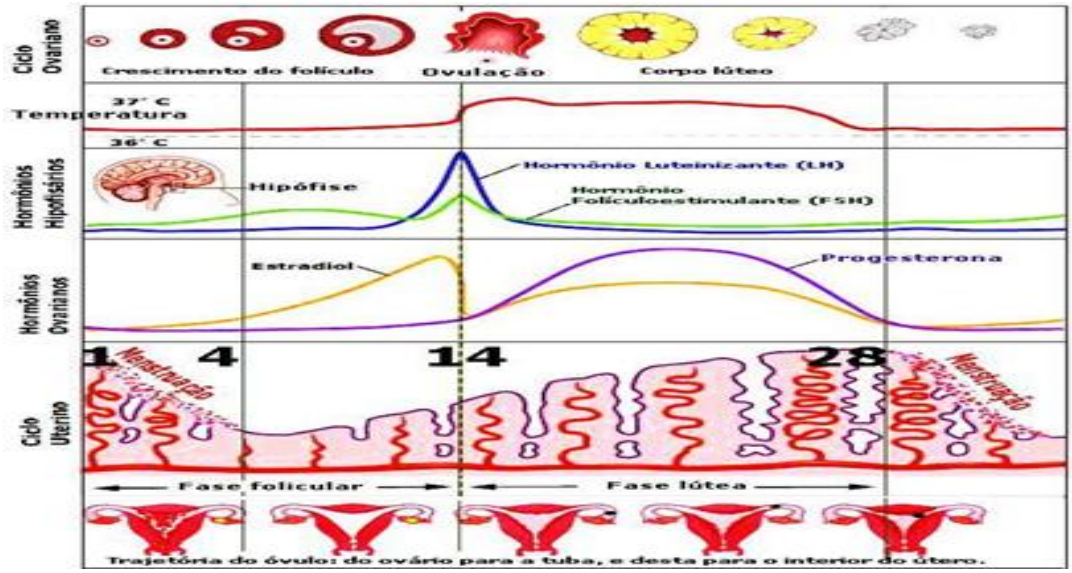
A Síndrome de Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia, que acomete cerca de 20% a 30% das mulheres em sua fase reprodutiva, o que pode ocasionar uma conseqüência gravíssima, como a infertilidade por anovulação crônica, com ciclos menstruais irregulares e distúrbios metabólicos (FARIA,2021).

Fisiologicamente, a SOP origina-se com o ciclo ovariano, que se divide em três fases; a fase folicular, onde o folículo está em crescimento para formação do óvulo maduro, este processo inicia no primeiro dia da menstruação e vai estende de 5 a 14 dias, nesse primórdio o hipotálamo estimula à hipófise a secreta o FSH para elevar a produção de folículos imaturos, isso quando houve uma diminuição da produção dos hormônios luteinizante (LH), responsável por romper o folículo maduro (TOMÁS,2019).

> A fisiopatologia da síndrome resulta do contínuo estímulo gonadotrófico, cuja intensidade seria suficiente para a formação de números cistos foliculares nos anexos, insuficiência lútea ou anovulia e distúrbios na síntese e secreção dos esteroides ovarianos (BERGER,2016)

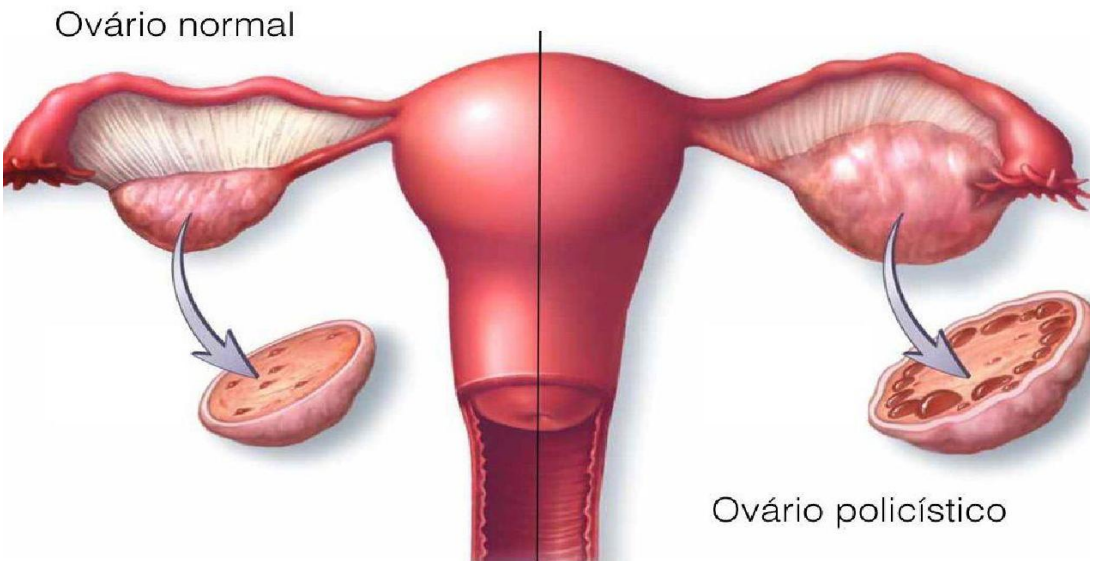
Com a excreção do óvulo maduro surge a fase 2, a ovulação, que vai elevar os níveis do hormônio LH, o que pode promover um aumento do óvulo, dando uma forma de cisto a este denominada Graaf. Já na fase Lútea (fase 3), dar-se a menstruação e com está deliberar uma alta concentração de hormônios como: progesterona e estrogênio, no endométrio, preparando para o processo de nidação. No tocante a qualquer mudança estabelecida durante o processo de desenvolvimento de cada fase pode acarreta na elevação dos hormônios promovendo o desequilíbrio metabólico que acomete alterações no ciclo menstrual, infertilidade, SOP e resistência insulínica (GUIDAS,2015) (FIGURA 3 e 4).

Figura 3 - Ciclo Ovulanário



Fonte: https://www.passeidireto.com/arquivo/22308801/ciclo-ovulatorio

Figura 4 - Ovário normal e Ovário policístico.



.

Fonte:http://medifoco.com.br/sindrome-dos-ovarios-policisticos-sinais-diagnostico-tratamento

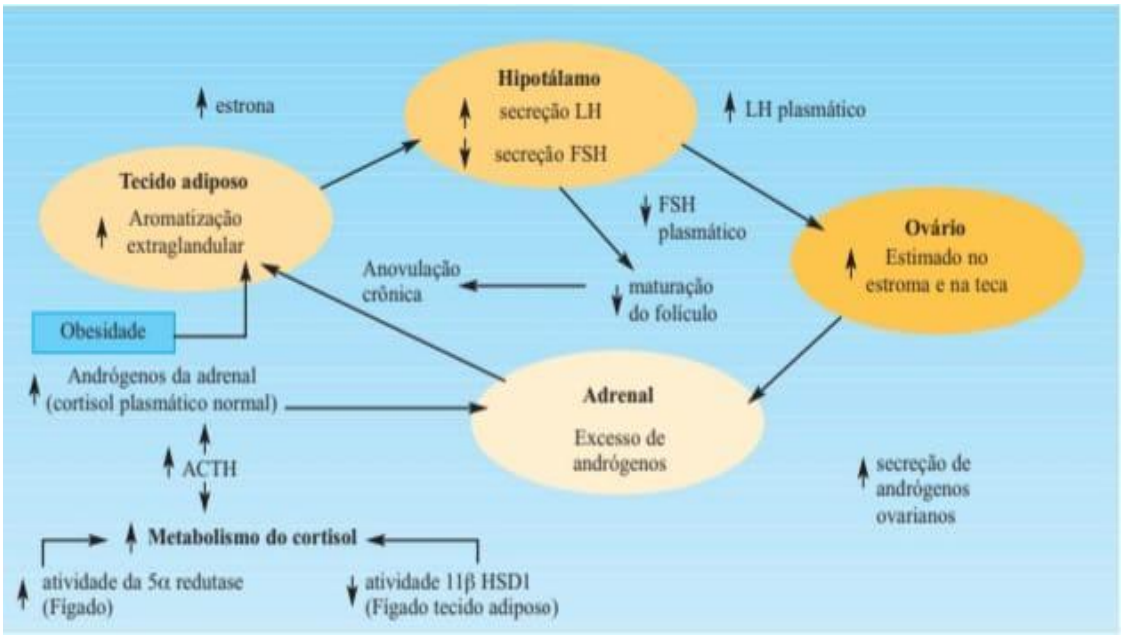
Assim sendo, a SOP detém um espectro amplo de apresentações clínicas que estão vinculadas a possíveis fatores interligado ao desequilíbrio do campo genético,na função hipotalâmica ou adrenal,na alteração de produção de

gonadotrofinas (GnRH), na liberação hipofisária dos hormônios luteinizantes (LH) e folículo estimulante (FSH), mas atualmente essas manifestações foram subjugadas, e aceito a premissa de sua origem ser metabólica, já que a grande maioria das portadoras desta apresentar resistência insulínica (DE FREITAS,2017).

Atualmente é interposto devido ao aumento do LH, que eleva a hiperatividade das células da teca, o que vai gerar uma produção em excesso de androgênios, como a testosterona, isso vai ocasionar junto a baixo nos níveis de FSH um tipo de ambiente estrogênico que irá impedir o desenvolvimento dos folículos e promove um distúrbio que gera a anovulação (NASCIMENTO, 2008; GOUVEIA,2020).

Então como a células teca encontra-se de forma excessiva no organismo da mulher com SOP, isso vai gerar um aumento da sensibilidade insulínica, um fator preocupante, já que o excesso desse androgênico vai atingir diretamente o fígado e diminuindo a produção da Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG), aumentando a concentração de androgênios livres, promovendo assim o aumento da resistência periférica à insulina, da concentração de glicose sanguínea e principalmente da produção de insulina, que conseqüentemente vai agirdentro das células da teca, ocasionando um ciclo desequilibrado (ETO,2015).

Figura 5 - Fisiopatologia da SOP.

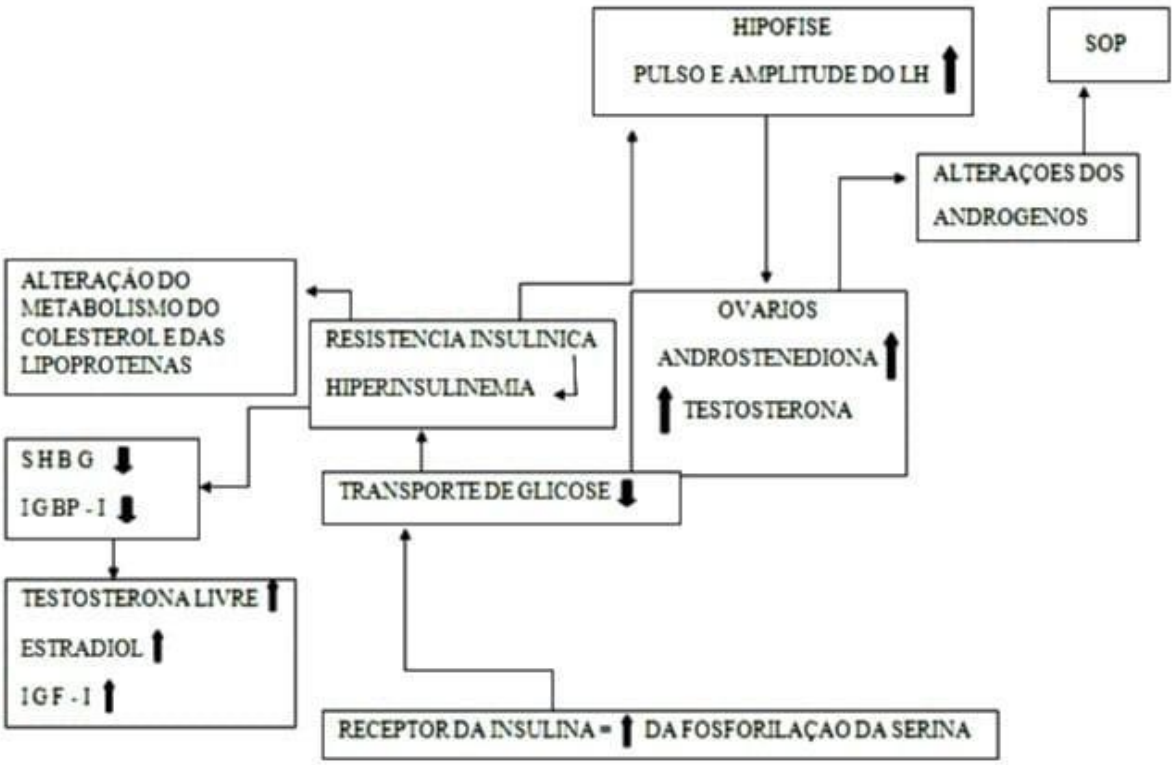


Fonte: American Association of Clinical Endocrinologists.

Neste propósito vale salientar que as evidências estabelecidas na resistência insulínica e SOP, é um fator voltado ao desequilíbrio da homeostase dos níveis glicêmicos, que gera uma alta concentração de insulina capaz de aumentar a produção da proteína IGF-I, que estimula o fator de crescimento insulínico tipo I, promovendo a redução da secreção dos principais receptores de insulina que estão nas células teca, promovendo nesse caso a estimulação da esteroidogênese no ovário por conta da hiperandrogenemia (LIMA,2019).

No mais vale destacar ainda que o aumento da biodisponibilidade androgênica decorre da hiperinsulinemia, que acomete uma diminuição da síntese hepática da globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG) que configura uma perda na atividade biológica, visto que tanto a insulina como o SHBG, determina o aumento compulsório da testosterona no organismo (FRUTUOSO 2018).

Figura 6 - Resumo do mecanismo da resistência insulínica na SOP



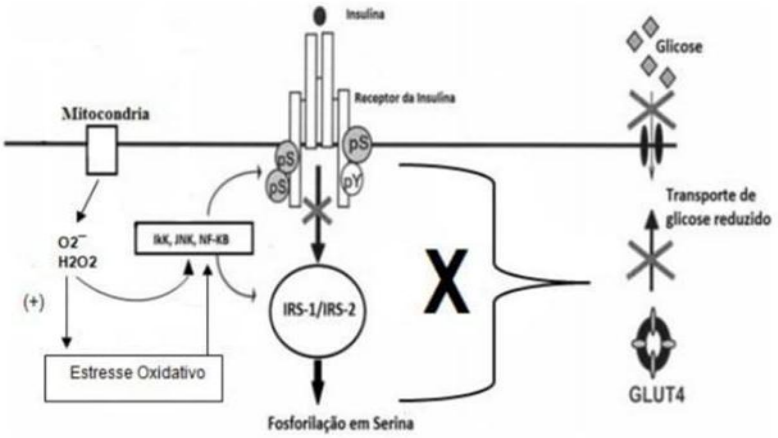
Fonte: Adaptada de KIDSON *et al.,* 1998; TSILCHOROZIDOU *et al*., 2004.

Vale destacar ainda que a hiperinsulinemia obtém um papel enorme na fisiopatologia da SOP, pela capacidade de estimular a síntese de estrógenos nas células ovarianas e seus receptores nos folículos dos ovários, fator esse que favorece a ação direta da insulina neste órgão. Enquanto na Resistência insulínica ocorrerá por um defeito do receptor insulínico, que estimulará o aumento da fosforilação da serina, o crescimento ovariano e a formação de cistos (DUARTE,2020).

Outro ponto importante no SOP é o aumento dos níveis dos marcadores de estresse oxidativo, isso interfere de modo direto no quadro de resistência insulínica, por meio das espécies reativas de oxigênio que forma-se naturalmente criando com isso moléculas inflamatórias como kBquinase, quinase c-Jun N-terminal e fator nuclear Kb, que vincula-se na relação da insulina e o GLUT4, promovendo assim um queda da entrada de glicose dentro da célula, o que constitui um ponto relevante na RI,SOP e reduzir as substâncias antioxidantes no organismo da mulher gerando assim um possível sítio de ação para lesões no DNA (GOUVEIA,2020).

> GLUT4 é o chamado transportador de glicose insulino-sensível, cujo principal papel é proporcionar a captação de glicose insulino-mediada em tecidos adiposo e muscular, tecidos que expressam especificamente, mas não unicamente, a proteína GLUT4. Modificações na expressão deste gen (ou gene), tanto em tecido adiposo quanto em músculo esquelético, correlacionam-se de maneira direta com aumento ou redução da sensibilidade insulínica(MACHADO,2017).

Figura 7- Interferência do estresse oxidativo no quadro da resistência insulínica.



Fonte: Adaptado de BARBOUR *et al*., 2011.

Outro marcador importante, a destacar é a interligação do SOP, RI e a

obesidade, isso devido ao desequilíbrio do perfil metabólico cerca de 60% das mulheres diagnosticadas, apresenta um maiorsítio de conversão dos precursores androgênio que é o tecido adiposo, e com este ocorre a associaçãoda diminuição do SHBG e a hiperandrogenemia.

Tal agravo dar-se pelo requisito da obesidade ser uma doença de perfil inflamatório, fator esse que fortalece os laços de correlação direta do SOP, devido o excesso de androgênios e a RI pelo grande volume corpuscular do tecido adiposo, que em níveis extremamente elevados pode ocasionar fator de risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (BOAS 2019).

> A obesidade é uma doença multifatorial, podendo ter causas comportamentais, genéticas, ambientais ou ser causada pela interação desses fatores. O fator genético deve ser observado desde a infância, pois pais obesos aumentam em 80% os riscos da criança também desenvolver obesidade. Quando apenas um dos pais tem essa condição, o risco cai para 40%.No entanto, o principal fator causador de obesidade é o aumento do consumo de calorias, principalmente pela ingestão de uma dieta inadequada, com alimentos muito calóricos ricos em açúcares e gorduras, e pela falta de atividades físicas, ou seja, consumimos mais calorias do que gastamos (OMS, 2021).

Sobre essa premissa se enfatiza ainda a relação do SOP com o hormônio anti-mulleriano (AMH), por este ser produzido nas células granulosas, presentes nos folículos ovarianos, este detém um papel importante no organismo da mulher, garantindo a estimulação do ciclo ovariano, então quando há um aumento dos níveis séricos, ocasiona um quadro de infertilidade em cerca de 10% dos casos.

Outra premissa ligada a infertilidade no diagnóstico de SOP é por anovulação, devido às alterações nos hormônios que configura um desequilíbrio no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, gerando uma foliculogênese anormal (KATER,2016).

Para instituir então o diagnóstico de SOP, faz necessária uma avaliação do quadro clinico da paciente, tendo em vista as características crônicas apresentadas pela mesma em qualquer idade, não só em mulheres com idade reprodutiva.Sendo assim em 2003 foi criado os Critérios de Rotterdam, o qual rastreia as apresentações clínicas e a associa-se há dois ou três critérios clínicos, que são: anovulação, hiperandrogenismo, formação de ovários com volume acima de 10cm3 e altos níveis de estrógenos, andrógenos, insulina e LH (SOARES,2016).

Figura 8 - Diagnostico diferencial da SOP

Doença	Hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia	Oligomenorréia ou amenorréia	Características	
			Clínicas	Hormonais ou bioquímicas
HAC-NC (deficiência da 21 hidroxilase)	Sim	Freqüentemente ausente	História familiar de hirsutismo e/ou infertilidade	↑ nível basal da 17-OHP pela manhã ou após a estimulação
Síndrome de Cushing	Sim	Presente	Hipertensão, estrias	↑ cortisol na urina de 24 horas
Hiperprolactenemia ou prolactinona	Não ou moderado	Presente	Galactorréia	↑ prolactina no sangue
Hipotireoidismo primário	Não ou moderado	Pode estar presente	Fraqueza, distúrbios menstruais, xerodermia, alopecia, ↑ de peso e bócio	↑ hormônio estimulante da tireóide (TSH), ↓ tiroxina (T4) e o nível de prolacitna pode estar alterado
Virilização da adrenal ou neoplasma ovariano	Sim	Presente	↑ clitóris, extremo hir sutismo, alopecia androgenética	↑ extremo dos níveis de andrógenos no sangue

. Fonte:EhrmannDA

.

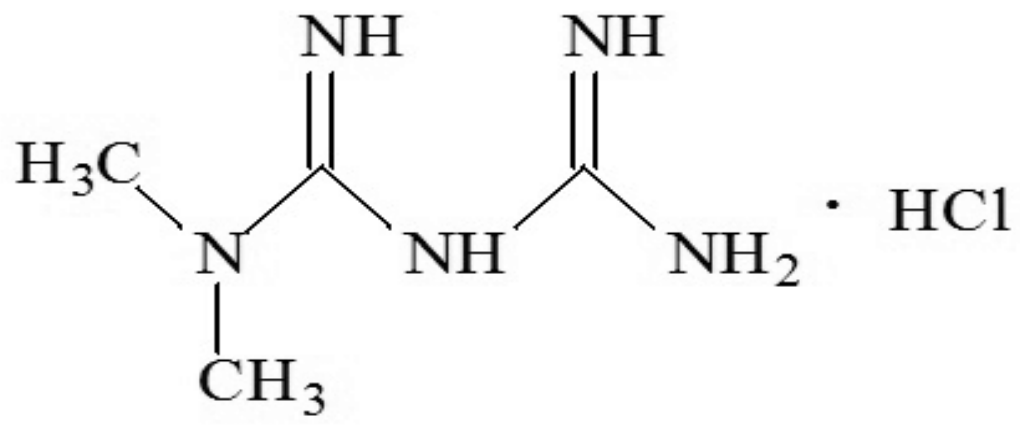
Após todo esse aprofundamento fisiopatológico do SOP, vale destacar a eficácia do tratamento desta com a metformina, descrita nas fontes de embasamento teórico a qual faz relevância a um medicamento das classes das biguanidas, extraído do composto ativo da *Galega officinalis*que há quase 60 anos é usado como fármaco de primeira escolha no tratamento do diabetes tipo 02, isto por ofertar segurança terapêutica, baixo custo e excelência na reduzam dos níveis de glicose plasmática (MARQUES,2018).

Mas com o passar desses anos a metformina começou a promoverdiferentes vias de sinalização, fato esse que enfatizou a popularidade deste com o seu mecanismo de ação subjacente, ao qual engloba eficácia terapêutica no perfil de tratamento de diversas doenças,tanto em mediação isolada como combinada a outros fármacos (SILVA,2015).

Químicamente falando a metformina apresenta formulação molecular C4H11N5HCl, que caracteriza uma dimetilbiguanida, por ser obtida através da união de duas moléculas guanidas e uma eliminação de amônio, isto ocasionado pela substituição de dois hidrogênios por um grupo metila para poder aumentar sua

estabilidade metabólica e inibir os potenciais tóxicos, enquanto em seus aspecto físico-químicos apresenta-se comopó branco, cristalino, inodoro, de sabor amargo e com propriedades higroscópicas (FILHO, 2016).

Figura 9 - Estrutura Química da Metformina.



Fonte: http:///51420097-Universidade-federal-do-ceara-faculdade-de-medicina-departamento-de-fisiologia-e-farmacologia-programa-de-pos-graduacao-em-farmacologia.html

Farmacologicamente, a metformina detém mecanismo variado, por obter função bloqueadora na gliconeogênese hepática e na liberação da glicose no fígado, ou seja, ela vai diminuir os níveis de insulina periférica em pacientes com diagnóstico de hiperinsulinemia e vai aumentar o número de receptores carregadores de insulina, gerando também um ponto positivo no sistema fisiológico, mas precisamente no nível pós-receptor, por conseguir aumentar a concentração dos transportadores de glicose do tipo 4 nas principais células, responsáveis pela deliberação de insulina, gerando como consequência um maior transporte de glicose,por meio da difusão facilitada.

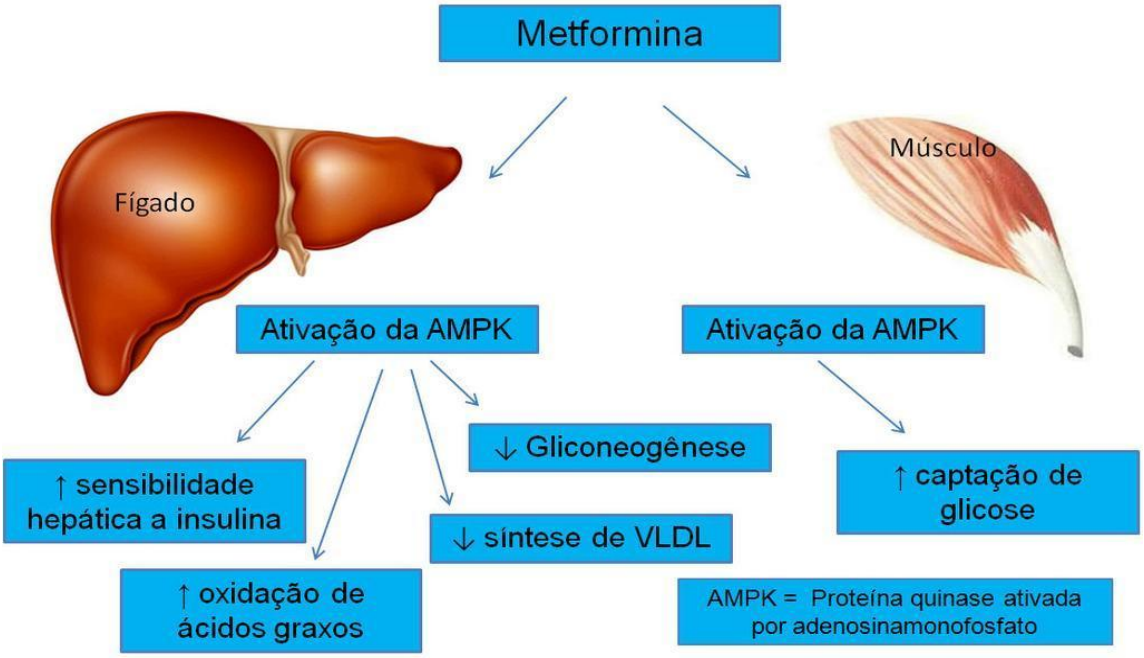
No mais a principal função terapêutica deliberada pela metformina é sobre sua ação metabólica e glicorreguladores no fígado, promovendo ações pleiotrópicas nos tecidos, principalmente no adiposo, esquelético, endotélio e ovário (JUNIOR,2020).

Neste tocante é importante enfatizar os efeitos metabólicos ocasionados pela ativação do AMPK, pelo uso da metformina é estabelecida pela redução dos efeitos no perfil lipídico, isso porque a AMPK é uma enzima responsável pela indução da

cascata intracelular em resposta de eventos que modifique a carga energética da celular, por isso ela vai agir com a funcionalidade de promover a homeostase energética da célula, entre ATP e ADP (ANGONESE,2015).

Portanto nessa sujeição o uso do fármaco metformina atua num cenário de deflagração da cascata de enzimática intracelular a qual vai deliberar como elementos finais a LKB1 e a AMPK, que vai fazer-se necessária devido os seus efeitos de redução do perfil lipídico, decorrente da fosforilação oriunda da inativação de ACC e da HMG Coa redutase em hepatócitos, o que vai gerar uma diminuição do ácidos graxos, colesterol e da síntese de lipoproteínas, aumentando assim a oxidação do mesmo pelo hepatócito e diminuindo genuinamente a esteatose hepática, aprimorando assim a sensibilidade do fígado junto à insulina (MOURA,2017).

Figura 10- Estrutura Simplificada das ações Farmacológicasda Metformina.



Fonte: http://51420097-Universidade-federal-do-ceara-faculdade-de-medicina-departamento-de-fisiologia-e-farmacologia-programa-de-pos-graduacao-em-farmacologia.html

No mais o mecanismo da metformina no tratamento da SOP, vislumbra a inibição do complexo mitrocondrial I, o que objetiva assim uma elevação da adenosina 5′-monofosfato - proteína quinase ativada –AMPK, gerando assim a

diminuição da adenosina trifosfato (ATP) e aumentando da concentração intracelular de adenosina difosfato (ADP), acometendo como consequência a elevação dos níveis celulares monofosfato de adenosina (AMP), fator esse importante pra ativação do AMPK. Vale destacar ainda que a metformina ativa o AMPK pela via lisossomal, o que possibilita a sua eficácia na regulação de várias vias metabólicas, já que desempenham um papel fundamental na inibição de sinalizadores receptores de insulina e IGF, precursores da homeostase metabólica (SOARES,2019).

Essa ação da farmacologia acontece no organismo de forma lenta e incompletamente absorvida pelo intestino delgado apresentando biodisponibilidade absoluta em mais ou menos 60% dos casos, com meia vida plasmática de duas horas, com fração ligante a proteína insignificante, e é excretada pela via urinária de forma rápida (MOTTA, 2018).

Então para efetivar a eficácia do uso da metformina no tratamento da SOP, Freitas e colaboradores 2016 relatam sobre ensaios clínicos randomizados com placebo-controlado, duplo-cego em aproximadamente quarenta mulheres que sofriam dessa patologia durante três meses, e estás nesse período foram divididas em dois grupos, onde um recebeu doses de metformina de 1.000ml ao dia e o outro grupo placebo. Identificaram que houve uma redução significativa da produção de andrógenos pelas células teca e uma diminuição do colesterol total das pacientes em uso da metformina, mas não ocorreu uma diminuição da gordura visceral, e nem o aumento da taxa de ovulação (BERGER,2016).

> Eficácia é a capacidade de produzir um efeito, ou seja pode ser avaliada com precisão apenas em condições ideais (quando os pacientes são selecionados por critérios apropriados e aderem estritamente ao programa posológico). Assim, a eficácia é medida sob a supervisão de um especialista em um grupo de pacientes com maior probabilidade de ter uma resposta a um fármaco, como em um ensaio clínico controlado (SANTOS, 2017).

Também sobre essa análise de ensaios clínicos randomizados Nara Tonin em 2011, preconizou avaliar com 105 pacientes portadoras de SOP, qual a dose terapêutica seria favorável a uma resposta terapêutica plausível. Então a mesma dividiu essas mulheres em 02 grupos (A e B), o qual um faria uso de doses diárias de 1000mg/ao dia e o outro 1500mg ao dia, no período de 03 meses, onde seria observados a resposta clínica, parâmetros farmacocinéticos, eventos adversos e concentração plasmática (ARIE, 2019):

> O ensaio clinico rondomizado é uma das ferramentas mais poderosas para a obtenção de evidências para o cuidado à saúde. Apesar de algumas possíveis variações, baseiam-se na comparação entre duas ou mais intervenções, as quais são controladas pelos pesquisadores e aplicadas de forma aleatória em um grupo de participantes (SANTOS,2017).

Na conclusão do estudo, a autora relatou que a resposta clínica atribuída a esses 03 meses de tratamento, constatou-se uma melhora significativa dos níveis de testosterona livre, IMC e glicemia nas pacientes que fez uso de doses de 1500mg ao dia, enquanto nas pacientes que usaram a dose de 1000mg ao dia, determinou o equilíbrio dos ciclos menstruais, diminuição da circunferência abdominal, colesterol e LH, com concentração plasmática 1121,45 ng/mL, fato esse que preconiza a dose terapêutica de 1000mg, eficaz ao tratamento, no que tange à propositura da síndrome metabólica e a diminuição dos níveis androgênicos, não obtendo êxito também na taxa de ovulação (MOREIRA,2018).

Então com o propósito de regular o processo ovulatório desses pacientes surgiu a premissa da combinação terapêutica da metformina com o citrato de clomifeno, um fármaco que detém a função de modulação dos receptores de estrogênio, com foco de atuação agonista ao hormônio, o que vai gerar uma alteração do GnRH, deliberando assim o aumento do FSH pela hipófise.

A eficácia foi delimitada por meio de revisão sistemática e meta analítica, a qual objetivou que a maioria das mulheres que fizeram o uso desta associação obtiveram resultados satisfatórios, pois ficou comprovado um aumento na taxa de gravidez, deliberando assim um controle benéfico para a causa de infertilidade gerada pela SOP (MACHADO, 2016).

Ainda nessa concepção de associação é importante destacar o uso de anticoncepcionais orais combinado a metformina, isto porque os mesmos obtém uma combinação de dois hormônios sintéticos, o estrogênio e o progestogênio, que apresenta características semelhantes aos produzidos no ovário da mulher, por isso ele estabelece uma relação positiva na escolha do tratamento, por apresentar uma melhora significativa na redução do hiperandrogenismo, controle do ciclosmenstruais e da acne (LIMA,2017).

Basicamente, estes anticoncepcionais orais vão desempenhar uma função benéfica no quadro da mulher portadora de SOP, pois ele vai ajudar na diminuição dos andrógenos adrenais, aumentar a produção hepática de SHBG e a supressão

da secreção de LH, fator esse importante para uma menor produção de andrógenos no ovário (LEÃO,2019).

5 CONCLUSÃO

O presente trabalhou evidenciou que a terapia empregada com a metformina, torna-se cada vez mais efetiva por reestabelecer de forma significativa uma melhora no quadro clínico, isto pela possibilidade de favorecer uma modificação no metabolismo lipídico por meio da ativação do AMPK e na redução da produção de andrógenos pelas células teca.

No mais, é importante salientar a constatação da melhor dose terapêutica da metformina, definida por meio de estudo randomizado que constatou que a dose de 1000mg ao dia traz uma resposta terapêutica eficaz, pois é capaz de estabelecer equilíbrio ao ciclo menstrual, baixa no IMC e dos níveis insulínicos.

Vale relembrar que nesta pesquisa a principal limitação foi o número de bases de dados utilizados, o que pode ter restringido o número de artigos com estudos mais específicos sobre o tema e estudos com maior evidência científica.

REFERÊNCIAS

ANGONESE, Naura Tonin. Ensaio Clínico Rondomizado com o uso do Cloridrato de Metformina em Paciente com Síndrome de Ovários Polícistos, 2015, Curitiba.

ARIE WMY, *et al*. Síndrome do ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências. **Femina**, 2019; 37(11): 1-18.

BERGER,Karina; Hipogonadismo hipogonadotrófico; diagnóstico pré-puberal e papel das isoformas e variantes gênicas do hormonio luteinizante no fenótipo da doença. Tese doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2016.

BRUGGE, Fabiula Aparecida; MAZUR, Caryna Eurich; CAVAGNARI, Mariana Abe Vicente. Associação entre diagnóstico de síndrome de ovários policísticos, estado nutricional e consumo alimentar em mulheres em idade fértil. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 11, n. 62, p. 117-124, 2017

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

DUARTE, Jenny Alexandre. Metformina e o papel no tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome do ovário poliquistico. 2012.

ETO, Edilson Martins Rodrigues *et al*. Metformina: uma revisão da literatura. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015.

FARIA LA, Silva WS, Passos SG. Alimentação e Prática de Atividade Física, no Tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos: **Revisão Integrativa. REVISA**. 2021;

FRUTUOSO, Shahira Belbuche; MONTEIRO, Denise Maia. ACNE E SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: REVISÃO DE LITERATURA. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 2, n. 2, 2019.

JÚNIOR,Augusto César Santomauro; UGOLINI, Michelle Remião; SANTOMAURO, Ana Tereza; SOUTO, Ricardo Peres Do;**Metformina e AMPK**: Um Antigo Fármaco e Uma Nova Enzima no Contexto da Síndrome Metabólica, 2020.

LEÃO, Lenora Maria. Obesidade e síndrome dos ovários policísticos: vínculo fisiopatológico e impacto no fenótipo das pacientes. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 13, n. 1, 2019.

LIMA, Luciene Gonçalves; FERREIRA, Lilian Abreu. A METFORMINA NA INDUÇÃO DA OVULAÇÃO EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS. **Visão Acadêmica**, v. 18, n. 2, 2017.

MACHADO, Ubiratan Fabres; SCHAAN,Beatriz D.; SERAPBIN,Patrícia M., Transportadores de Glicose na Síndrome Metábolica, **Arq Bras Endocrinol Metab**vol 50 nº 2, 2016.

MOREIRA SNT, et al. Qualidade de vida e aspectos psicossociais da síndrome dos ovários policísticos: um estudo quali-quantitativo. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**., 2018; 35(11):1-8. 9.

MOTTA ELA, *et al*. O uso de sensibilizadores de insulina no tratamento de infertilidade em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP). **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, 2018; 34(3): 99-101. 10.

MOURA HHG, et al. Síndrome do Ovário Policístico: abordagem dermatológica. An **Bras Dermatol**., 2015; 86(1): 111- 119.

Sales LS. Vitamina D na Síndrome dos Ovários Policísticos. 2017. 32 f.Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) – Curso de Nutrição,Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017.

SILVA,Tiago Miguel Bouça Nova, Uso da Metformina na Síndrome de Ovários Polícistos: **Revisão do Estado da Arte. Visão Acadêmica**, v.20,n.3, 2016.

SOARES,Débora Queiroz; HASHIMOTO,DeniseSuemy Rocha; KER, Mariana Gama; SOUZA,Helvécio Kalil. Indicação de Metformina em Pacientes Anovulatoriais. **BrazilianJournalofSurgeryandClinicalResearch– BJSCR**, Vol.14,n.1,pp.38-42,2019.