

 <https://doi.org/10.56344/2675-4827.v4n3a2023.36>

Tratamento farmacológico na síndrome do ovário policístico: uma revisão da literatura

Drug therapy in polycystic ovary syndrome: a literature review

Amanda Sapi Cunha¹, Filipe Virgílio Ribeiro¹, Fouad Gebrael Jabbour Neto¹, Laura Maria Bolleli Hernandez¹, Maria Eduarda Bonaldi Cardoso¹, Sérgio Luchini Batista²

INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma das endocrinopatias mais frequentes nas mulheres em idade reprodutiva. Caracteriza-se por morbidade elevada devido aos aspectos estéticos e por repercussões metabólicas importantes. Embora a sua patogênese permaneça pouco esclarecida, envolve uma desordem multigênica complexa, incluindo anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano e na esteroidogênese, bem como resistência insulínica.

Apesar das evidências na literatura serem inconclusivas quanto à definição de um tratamento ideal para SOP, os tratamentos farmacológicos podem ser administrados a fim de controlar os sintomas de hiperandrogenismo e resistência à insulina. Alguns medicamentos, tanto de maneira isolada quanto em associação, têm sido benéficos para tratamento da síndrome, como metformina, liraglutida e espironolactona.

A metformina é um dos tratamentos mais utilizados para SOP, diminuindo o peso corporal, os níveis plasmáticos de androgênio, FSH e glicose. Ainda, melhora a frequência ovulatória e pode reduzir a resistência à insulina e o hiperandrogenismo.

¹ Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP. Contato: amandasapicunha@hotmail.com

² Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP. Contato: sergio.batista@baraodemaua.br

O tratamento com metformina também está associado à melhora do perfil lipídico e possíveis efeitos benéficos na função endotelial.

A utilização do tratamento farmacológico com liraglutida tem sido associado a melhora no metabolismo da glicose e diminuição da resistência à insulina. Adicionalmente, a administração combinada de liraglutida e metformina pode melhorar as anormalidades reprodutivas e hiperandrogenemia, impactando no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano.

A espironolactona é anti-hipertensivo diurético utilizado no tratamento da hipertensão arterial. Contudo, esse medicamento tem resultado significativamente positivo no manejo do hirsutismo, por exemplo. Estudos revelam que a utilização combinada de espironolactona e etinilestradiol possuem efeito antiandrogênico e auxiliam no tratamento da SOP.

OBJETIVOS

Diante das múltiplas possibilidades terapêuticas disponíveis atualmente, objetivamos discutir as principais intervenções farmacológicas para tratamento da síndrome do ovário policístico.

MÉTODOS/DESENVOLVIMENTO

Para a realização desta pesquisa bibliográfica, a base de dados, PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), foi acessada entre abril e maio de 2023, sendo utilizada para a busca as palavras-chave na língua inglesa: “Drug Therapy”, “Liraglutide”, “Metformin” e “Spironolactone”. Dos 78 artigos encontrados envolvendo a temática em questão, foram selecionados 6 artigos que condiziam com os seguintes critérios: todos aqueles escritos entre 2018 e 2023, escritos em língua inglesa e portuguesa, que possuem livre acesso e que se enquadram no tipo de artigo ensaio clínico. Para essa seleção, foi utilizado o aplicativo Rayyan. Por fim, foi feita a leitura e análise dos artigos, seguida da discussão.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

No estudo de Garzia *et al.* (2022), 108 mulheres com SOP que receberam tratamento com metformina na dose de 1500 mg/dia foram avaliadas semestralmente e os resultados foram a redução do IMC em mulheres com sobrepeso/obesas e a diminuição do índice de androgênio livre (FAI) em mulheres hiperandrogênicas. Curiosamente, a responsividade ao tratamento estava relacionada à oligoamenorreia e hiperandrogenemia no início do estudo e níveis mais baixos de testosterona foram considerados o principal preditor da descontinuação do tratamento.

Ainda avaliando os efeitos da metformina na SOP, Heidari *et al.* (2019), estudou a função endotelial de 48 mulheres com SOP que receberam aleatoriamente 1500 mg/dia de metformina ou nenhum tratamento por 3 meses. Nenhuma mudança foi observada ao término do estudo. Entretanto, após estratificar os participantes, houve uma melhora significativa após o tratamento com metformina em participantes com função endotelial basal anormal. Ao encontro destes achados, o estudo de Pradas *et al.* (2019) explorou o perfil lipídico de pacientes com SOP após o tratamento por 12 semanas com metformina. Houve redução do IMC, HOMA-IR, FSH e androstenediona, bem como aumento DHEAS, mas não houve alterações dos níveis glicêmicos. Adicionalmente, mostrou uma interação entre lipídios e metabolismo androgênico, resultando em diminuição dos lipídios oxidados, levando a melhora do estresse oxidativo. Desta forma, a utilização de metformina teria efeitos cardiovasculares benéficos na SOP em pacientes com disfunção endotelial e aumento do estresse oxidativo.

Segundo o estudo de Elkind-Hirsch *et al.* (2022), o tratamento com liraglutida 3mg/dia durante 32 semanas em 82 mulheres com SOP, na menacme e não-diabéticas, mostrou redução significativa de IMC e da circunferência da cintura. Adicionalmente, o FAI médio diminuiu significativamente, enquanto no grupo placebo aumentou ligeiramente. A ocorrência de menstruação aumentou significativamente, ficando mais regular e com a frequência média dos ciclos/ano aumentada em relação ao placebo, que não mudou em comparação ao início do estudo. Portanto, o uso isolado de liraglutida resulta em perda de peso, melhora do hiperandrogenismo e restauração do ciclo menstrual em mulheres não diabéticas com obesidade e SOP.

O estudo randomizado de Xing et al. (2022), com o objetivo de avaliar o efeito da monoterapia com metformina em comparação com a terapia combinada de metformina e liraglutida por 12 semanas nos perfis hormonais e metabólicos em 60 mulheres com SOP e excesso de peso, mas apenas 52 participantes completaram o acompanhamento. Ambos os grupos apresentaram melhoras nos ciclos menstruais, parâmetros antropométricos (peso corporal, IMC e a gordura abdominal) e metabolismo da glicose (glicemia, insulinemia e HOMA-IR). A taxa de recuperação dos ciclos menstruais foi de 88% em monoterapia e 92,59% na terapia combinada. Ambos os grupos obtiveram melhora dos níveis de estradiol, SHBG e do FAI. Contudo, a terapia combinada foi mais eficaz na melhoria dos níveis de LH, FSH, SHBG, FAI, progesterona e testosterona total. Estes achados sugerem que a terapia combinada pode ser mais eficaz do que a monoterapia na melhoria da hiperandrogenemia em pacientes com SOP e sobrepeso.

Outro estudo que sugere que a terapia combinada é mais eficaz (García-Beltran *et al.*, 2020), avaliou 52 adolescentes com SOP pareadas com 21 adolescentes saudáveis controle. Nas meninas com SOP, foram observados níveis reduzidos de CXCL14 (quimiocina secretada preferencialmente pelo tecido adiposo marrom/bege) e foram positivamente associadas aos níveis baixos de adiponectina de alto peso molecular. O tratamento com SPIOMET (espironolactona, pioglitazona e metformina) resultou em maiores benefícios do que com contraceptivo oral, normalizando os níveis de CXCL14, atingindo níveis semelhantes aos de controle.

CONCLUSÃO

A síndrome do ovário policístico envolve uma desordem multigênica complexa e, embora sua patogênese permaneça pouco esclarecida, torna-se plausível e interessante a associação de múltiplos medicamentos para seu manejo.

Palavras-chave: Tratamento Farmacológico; Liraglutida; Metformina; Espironolactona.

Conflitos de interesse: Os autores não têm conflitos de interesse a divulgar.

REFERÊNCIAS

ELKIND-HIRSCH, Karen E.; CHAPPELL, Neil; SHALER, Donna; STORMENT, John; BELLANGER, Drake. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. **Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 118, n. 2, p. 371-381, ago. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.027>.

GARCÍA-BELTRAN C, CEREIJO R, QUESADA-LÓPEZ T, et al. Reduced circulating levels of chemokine CXCL14 in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: normalization after insulin sensitization. **BMJ Open Diab Res Care** 2020;8:e001035. doi:10.1136/bmjdr-2019-001035.

GARZIA E., GALIANO, V., MARFIA, G. et al. Hyperandrogenism and menstrual imbalance are the best predictors of metformin response in PCOS patients. **Reprod Biol Endocrinol** 20, 6 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00876-0>

HEIDARI, Behnam et al. Effect of metformin on microvascular endothelial function in polycystic ovary syndrome. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2019. p. 2455-2466.

OUZZANI, Mourad et al. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews** (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

PRADAS, Irene et al. Metformin induces lipid changes on sphingolipid species and oxidized lipids in polycystic ovary syndrome women. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 16033, 2019.

XING C, ZHAO H, ZHANG J AND HE B. Effect of metformin versus metformin plus liraglutide on gonadal and metabolic profiles in overweight patients with polycystic ovary syndrome. **Front. Endocrinol**, 2022, 13:945609. doi: 10.3389/fendo.2022.945609