



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
FARMÁCIA**

DANIELA BARBOSA DE CASTRO RIBEIRO

**FARMACOTERAPIA DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLÍCÍSTICO:
Revisão Integrativa da Literatura**

**FORTALEZA
2020**

DANIELA BARBOSA DE CASTRO RIBEIRO

FARMACOTERAPIA DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLÍCÍSTICO:

Revisão Integrativa da Literatura

Artigo de TCC apresentado ao curso de Bacharel em Farmácia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação da prof.^a Ms^a. Alanna Carla da Costa.

FORTALEZA

2020

DANIELA BARBOSA DE CASTRO RIBEIRO

FARMACOTERAPIA DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLÍCÍSTICO:
Revisão Integrativa da Literatura

Artigo de TCC apresentado no dia 10 de dezembro de 2020 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Farmácia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Ms^ª. Alanna Carla da Costa
Orientadora – Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO

Prof. Ms. Felipe Rodrigues Magalhães de Aguiar
Membro - Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO

Prof^ª. Dr^ª. Julia Aparecida Lourenço de Souza
Membro - Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO

FARMACOTERAPIA DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLÍCÍSTICO: Revisão Integrativa da Literatura

Daniela Barbosa de Castro Ribeiro¹

Alanna Carla da Costa²

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), transtorno patológico caracterizado pelos sintomas clínicos/laboratoriais como hirsutismo, infertilidade, oligomenorreia, amenorreia, anovulação, resistência à insulina e obesidade; todos relacionados a disfunções hormonais e metabólicas. Este trabalho teve como finalidade desenvolver uma revisão integrativa da literatura a respeito da farmacoterapia no manejo das pacientes com SOP . Foram analisadas as informações mais recentes sobre a SOP, bem como os tratamentos farmacológicos mais aplicados atualmente na patologia e reações adversas destes medicamentos. Para a pesquisa foram utilizadas as bases de dados U.S.National Library of Medicine (Pubmed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os descritores SOP ; Efeitos adversos; Farmacoterapia; Metformina; Contraceptivos orais nos idiomas português e inglês, dos últimos 5 anos (2015 a 2020). As opções de tratamento da síndrome tão somente tratam os sintomas. Os medicamentos de primeira escolha são os Anticoncepcionais Orais (ACO) que podem ser associados a outros medicamentos como anti-insulínicos e reguladores hormonais a depender dos sintomas apresentados. A busca literária resultou em sete estudos que abrangem os medicamentos mais usados com uso dos ACO como primeira escolha; associação destes com metformina (e/ou isolado), escolhida a terapia mais eficiente; o uso de outros medicamentos que não fazem parte dos protocolos e diretrizes da SOP. Os tratamentos detalhados ao longo do estudo mostraram-se eficazes no controle da síndrome bem como também apresentaram reações adversas. Conclui-se que diante da complexidade da SOP se faz necessário o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar de saúde tendo como membro um profissional farmacêutico no que diz respeito

¹ Graduando do curso de Farmácia pelo Centro Universitário Fаметro – UNIFAMETRO.

² Prof^a. Ms^a. Orientadora do Curso de Farmácia do Centro Universitário Fаметro – UNIFAMETRO.

a síndrome e o tratamento farmacológico de modo a proporcionar a eficácia do tratamento e garantir a segurança das pacientes.

Palavras-chave: SOP ; Efeitos adversos; Farmacoterapia; Metformina; Contraceptivos orais.

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), a pathological disorder characterized by clinical / laboratory symptoms such as hirsutism, infertility, oligomenorrhea, amenorrhea, anovulation, insulin resistance and obesity; all related to hormonal and metabolic disorders. This work aimed to develop an integrative literature review on pharmacotherapy in the management of patients with PCOS. The most recent information about PCOS was analyzed, as well as the pharmacological treatments most currently applied in the pathology and adverse reactions of these drugs. For the research, the databases U.S. National Library of Medicine (Pubmed) and Virtual Health Library (VHL) were used. SOP descriptors were used; Adverse effects; Pharmacotherapy; Metformin; Oral contraceptives in Portuguese and English, from the last 5 years (2015 to 2020). The treatment options for the syndrome only treat the symptoms. The drugs of choice are Oral Contraceptives (OAC) which can be combined with other drugs such as anti-insulin and hormonal regulators depending on the symptoms presented. The literary search resulted in seven studies covering the most used drugs with the use of OACs as the first choice; association of these with metformin (and / or isolated), the most efficient therapy chosen; the use of other drugs that are not part of the SOP protocols and guidelines. The treatments detailed throughout the study proved to be effective in controlling the syndrome as well as having adverse reactions. It is concluded that, in view of the complexity of PCOS, it is necessary to monitor a multidisciplinary health team with a pharmaceutical professional as a member with regard to the syndrome and pharmacological treatment in order to provide treatment efficacy and ensure patient safety.

Keywords: SOP; Adverse effects; Pharmacotherapy; Metformin; Oral contraceptives.

1 INTRODUÇÃO

A SOP tem se destacado como uma das desordens endócrinas mais comuns na idade reprodutiva, e sua prevalência varia de 6% a 19% dependendo dos critérios de diagnóstico e da população de mulheres estudadas (SIRMANS; PATE, 2013).

Essa síndrome caracteriza-se por distúrbio hiperandrogênicos com diferentes graus de manifestação clínica, como a amenorreia e a forma policística dos ovários causadoras da anovulação crônica. É uma doença funcional, em que ocorrem uma série de disfunções nos sistemas endócrino, metabólico e reprodutivo (ROSA-E-SILVA, 2019).

A irregularidade menstrual é um fenômeno associado a SOP que surge antes dos 18 anos de idade, acompanhado de manifestações clinicamente significativas de excesso de androgênio que pode ocorrer antes ou após as irregularidades do ciclo (VAN HOOFF *et al.*, 2004). Os fatores étnicos e raciais entre outros fatores, como histórico familiar, podem influenciar na prevalência dos casos em diversas populações e nos diferentes fenótipos importantes para a etiologia da síndrome. Assim como, as mulheres com SOP que têm um histórico familiar de intolerância a glicose e diabetes estão mais propensas a desenvolver esses fatores de risco (EHRMANN, 2005).

Patologicamente a SOP apresenta anormalidades reprodutivas e metabólicas dentre as anormalidades reprodutivas podemos relacionar: aumento da secreção hipofisária LH (uma anomalia encontrada em mais de 90% das mulheres com SOP); com aumento subjacente da secreção hipotalâmica de GnRH; produção aumentada de testosterona e androstenediona; disfunção da maturação do folículo ovariano, ocasionando acúmulo de pequenos folículos no ovário (NELSON *et al.*, 2001).

Em relação as anomalias metabólicas, incluem-se resistência à insulina com prevalência da tolerância a glicose e alterações nos níveis de glicose de jejum; riscos elevados de desenvolver diabetes mellitus; síndrome metabólica, caracterizada por níveis reduzidos de colesterol de lipoproteínas de alta densidade HDL; níveis aumentados de triglicérides e aumento de gordura no fígado e no abdômen (DUNAIF *et al.*, 1989). Muitas mulheres com SOP que apresentam aumento das concentrações de testosterona biodisponível circulante desenvolvem o crescimento de pelos terminais junto aos sítios dependentes de androgênios (WITCHEL *et al.*, 2005).

A existência de hiperandrogenismo facilita o diagnóstico da SOP, pois a maioria das mulheres com esta síndrome apresentam sinais clínicos como o hirsutismo e o excesso de acne. Além de alterações bioquímicas manifestadas nos casos de pacientes com oligomenorreia, onde

o ciclo menstrual segue com duração superior a trinta e cinco dias. Essas sintomatologias normalmente surgem na adolescência. O hirsutismo pode ser avaliado por exame físico que faz uso do Sistema de Escores de Ferriman - Gallwey para quantificação do hirsutismo (MORAN *et al.*, 2010).

Se fazem necessários exames físicos que compõem diagnóstico de síndrome metabólica em mulheres, com base nos critérios estabelecidos pelo National Cholesterol Education Program uma vez que as pacientes com SOP estão sujeitas a esses riscos em comparativo com a população de modo geral (GUTTMANN-BAUMAN, 2005). Para diagnóstico laboratorial é importante examinar os seguintes fatores: testosterona, 17-hidroxiprogesterona, prolactina, SDHEA, LH, hormônio folículo-estimulante (FSH), glicemia de jejum e insulina de jejum (BOHLKE *et al.*, 1998).

As principais queixas relatadas pelas pacientes, comprovadas pelos diagnósticos clínicos físicos e laboratoriais das mulheres que sofrem com este distúrbio direcionam a escolha do tratamento (DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2003).

Nas menstruações irregulares e infrequentes, oligomenorreia, a terapia de primeira escolha consiste no uso de um anticoncepcional à base de estrogênio progestina cíclico. A terapia resulta em diminuição da secreção de LH, que suprime a produção ovariana de androgênio; aumentando a produção hepática de GLHS, que diminui a concentração de testosterona livre; diminuindo a produção da suprarrenal de androgênio; previne a hiperplasia endometrial regularizando o sangramento uterino na retirada (BARBIERI, 2010).

Nos casos associados a outros problemas é necessário a terapia de segunda linha que associa o uso da metformina; a retirada da progestina e orientações a paciente para perda de peso. Nos casos que apresentam hirsutismo além da terapia já aplicada à base de androgênio-progestina associa-se um antiandrogênio por exemplo espironolactona. Em alguns casos quando necessários pode-se aplicar procedimentos estéticos como a terapia a laser (DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2003).

Em relação a infertilidade anovulatória deve-se optar pela terapia com uso de citrato clomifeno; em casos de pacientes obesas associação de metformina na farmacoterapia e quando necessário e injeções de FSH (DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2003).

Anteriormente o foco dos profissionais de saúde era voltado exclusivamente ao sistema reprodutor, porém devido sua relação com os desvios do metabolismo lipídico e glicídico hoje a SOP é vista como uma doença metabólica, com todas as suas implicações. Esses

desequilíbrios metabólicos elevam os riscos de doenças cardiovasculares e diabetes nas pacientes (ROSA-E-SILVA, 2019).

Diante da diversidade clínica da síndrome não é mais possível ao ginecologista, isoladamente, abordar com competência todos os passos dessa terapia complexa das pacientes com SOP. Sendo necessário uma abordagem integralizada dos fenômenos avaliados por equipe multiprofissional composta de clínico médico, farmacêutico, psicólogo, nutricionista, educador físico, entre outros.

Por ser uma doença multifatorial as pacientes apresentam quadros clínicos diferenciados, mas na maioria dos casos não recebem tratamento particularizado. Resultando em uma farmacoterapia inadequada para a paciente e que não minimizam os efeitos dos fatores de risco consequentes da doença. Nessa perspectiva o tratamento da SOP, a busca da qualidade de vida das pacientes e a minimização de riscos em meio as diversas comorbidades da síndrome constituem um grande desafio para todos os profissionais de saúde (ROSA-E-SILVA, 2019).

Este estudo se propõe a orientar os profissionais de saúde sobre as opções de farmacoterapias atuais utilizadas no manejo da SOP no que diz respeito ao controle e tratamento da síndrome. Transmitir informações que auxiliem as pacientes sobre o tratamento e seus efeitos adversos de modo a beneficiá-las com a diminuição dos riscos em potencial e proporcioná-las uma melhor qualidade de vida. Em suma pretende-se revisar evidências científicas sobre a farmacoterapia da SOP abordando regimes terapêuticos atuais e seus efeitos adversas quando existentes.

3 OBJETIVOS

Identificar os tratamentos farmacológicos de escolha aplicados no controle e tratamento das pacientes portadoras da SOP .

Pontuar as principais reações adversas causadas pelos fármacos de escolha usados no manejo clínico dessas pacientes.

3 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão integrativa da literatura para descrever e discutir as fontes de informações que esclarecem a farmacoterapia da SOP.

A revisão integrativa é utilizada para revisar e combinar estudos com metodologias diferentes, e integrar seus resultados. O método de revisão integrativa permite a combinação de dados da literatura empírica e teórica que podem ser direcionados à definição de conceitos,

identificação de lacunas nas áreas de estudos, revisão de teorias e análise metodológica dos estudos sobre um determinado tópico. (UNESP, 2015).

As perguntas de pesquisa foram:

- Quais as opções de tratamento e quais os regimes terapêuticos utilizados no tratamento da Síndrome do Ovário Policístico?
- Quais efeitos adversos estariam associados com a farmacoterapia da Síndrome do Ovário Policístico?

Para a pesquisa foram utilizadas as bases de dados U.S.National Library of Medicine (Pubmed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Também foram analisados dados importantes de teses e dissertações relacionados ao foco do estudo. Nas bases de dados foram utilizados os descritores “Síndrome do Ovário Policístico” ; “Efeitos adversos”; “Farmacoterapia”; “Metformina”; “Contraceptivos orais”; “Polycystic Ovary Syndrome” (PCOS); “Adverse effects”; “Pharmacotherapy”; “Metformin”; “Oral contraceptives”.

Os critérios de inclusão foram artigos de pesquisa, estudos de caso e revisões sistemáticas, monografias, teses, dissertações que tratem sobre a farmacoterapia, efeitos adversos, uso da metformina e contraceptivos orais no tratamento da SOP, nos idiomas português e inglês, dos últimos 5 anos (2015 a 2020).

Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos relacionados as comorbidades da patologia, mas não da patologia em si, substâncias não muito usuais na farmacoterapia (como Heqi San e Kuntai), terapias não farmacológicas (como Decocções, Acupuntura, Extrato de Semente de Feno Grego), medicamentos referentes ao tratamento da dislipidemia e tratamentos específicos da ovulação das mulheres com SOP. Em resumo, foram excluídos artigos incompletos, não gratuitos, artigos duplicados e artigos cujo tema e resumo fugiam da finalidade da pesquisa.

Os principais resultados dos artigos e documentos selecionados foram apresentados na forma de fluxograma e tabelas. Foi realizada a análise descritiva dos dados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na base de dados PubMed, no período entre 2015 a 2020 foram selecionados um total de 114 artigos e após o critério de exclusão por título restaram 54 artigos dos quais ainda foram excluídos 9 artigos que se encontravam duplicados, totalizando 45 para análise do resumo. Após leitura do resumo para a base de dados PubMed foram excluídos 11 artigos porque seus resumos não apresentaram o conteúdo esperado quanto à relevância e especificidade do assunto para este estudo.

Na base de dados BVS, no período de 2015 a 2020 foram selecionados um total de 87 artigos e após o critério de exclusão por título restaram 34 artigos, dos quais foram excluídos 4 devido a duplicidade, restando 30 artigos para análise do resumo na base de dados BVS. Após leitura do resumo foram excluídos 23 artigos, porque seus resumos não apresentaram o conteúdo esperado quanto à relevância e especificidade do assunto para este estudo.

Totalizando 31 artigos para leitura do texto completo. Após a leitura do texto completo foram utilizados para discussão 5 artigos da base de dados PubMed e 2 artigos da base de dados BVS, finalizando a seleção com 7 artigos no total para discussão no presente estudo (Figura 1).

Tabela 1 Critérios de Exclusão/Seleção de Artigos:

Demonstração quantitativa da seleção dos artigos revisados na presente pesquisa.

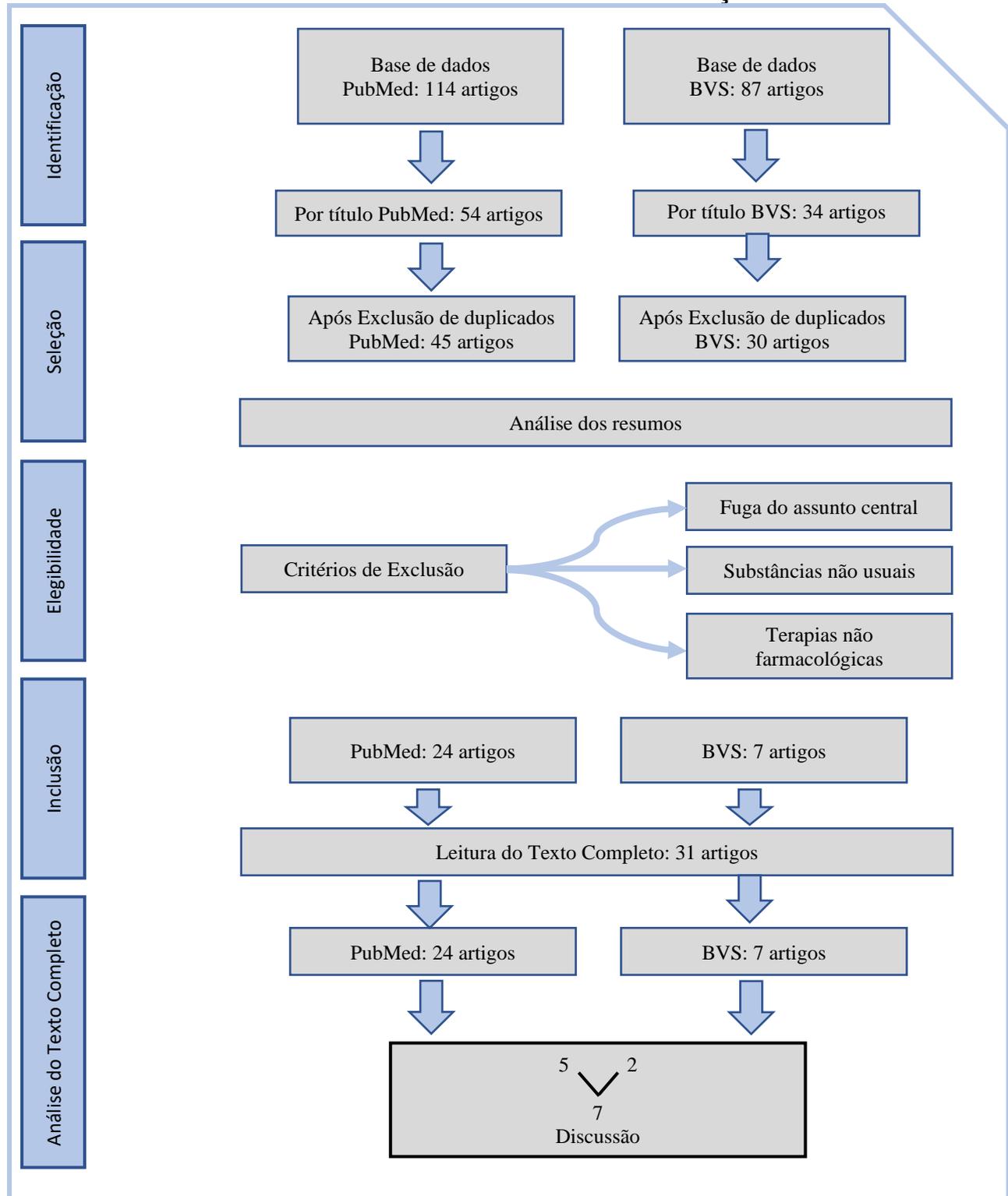
Fonte: Próprio autor.

Seleção de Artigos

Base de Dados PubMed					
Descritores	Total da Busca	Critério de Exclusão por Título	Critério de Exclusão por Duplicidade	Critério de Exclusão por Resumo	Exclusão após Leitura do Texto Completo
PCOS and Adverse Effects and Pharmacotherapy	82	35	35	20	3
PCOS and Adverse Effects and Metformin	22	10	4	1	1
PCOS and Adverse Effects and Oral Contraceptives	10	9	6	3	1
Total PubMed	114 artigos	54 artigos	45 artigos	24 artigos	5 artigos
Base de Dados BVS					
Descritores	Total da Busca	Critério de Exclusão por Título	Critério de Exclusão por Duplicidade	Critério de Exclusão por Resumo	Exclusão após Leitura do Texto Completo
PCOS and Adverse Effects and Pharmacotherapy	87	34	30	7	2
Total BVS	87 artigos	34 artigos	30 artigos	7 artigos	2 artigos
Total de Artigos (PubMed + BVS): 7 artigos					

Figura 1: Fluxograma da Metodologia de Seleção de Artigos:
 Esquema simplificado da estratégia de seleção de artigos.
 Fonte: Próprio autor.

FLUXOGRAMA DA METODOLOGIA DE SELEÇÃO DE ARTIGOS



Os anticoncepcionais hormonais combinados (AHC) constituem a primeira linha de tratamento de mulheres com SOP e apesar de ser uma conduta estabelecida por protocolos e diretrizes do Ministério da Saúde os pesquisadores buscam por alternativas de tratamentos que em parte divergem ao já estabelecido (CONITEC, 2019).

Resultados de um ensaio clínico randomizado e controlado, realizado com um grupo de mulheres diagnosticadas com SOP, mostram que a associação da metformina (anti-insulínico) aos ACO demonstrou melhores parâmetros clínicos em comparado a monoterapia com ACO. (KUMAR *et al.*, 2018).

Através do ensaio clínico o pesquisador comparou os efeitos da metformina, dos ACO e o uso associado destes dois medicamentos para tratamento da SOP. Foram selecionadas 90 pacientes recém diagnosticadas com a síndrome para divisão em três grupos. No grupo 1 foi administrado apenas a metformina, no grupo 2 ACO e no grupo 3 metformina associada a ACO. Antes de iniciar a farmacoterapia e ao final do tratamento com duração de 6 meses foram avaliados os seguintes parâmetros: hiperandrogenismo, hirsutismo, taxa hormonal, resistência à insulina e índice de massa corporal (KUMAR *et al.*, 2018).

O uso de metformina isoladamente resultou na redução de todos os sintomas da SOP incluindo: controle do hiperandrogenismo, considerável melhora do hirsutismo, regularidade hormonal, melhora do índice glicêmico e redução da gordura corporal. O uso de ACO (etinilestradiol 35mg + acetato de ciproterona 2mg) resultou em controle do hiperandrogenismo, da taxa hormonal e reduziu o hirsutismo. Contudo não controlou a resistência à insulina e desfavoravelmente aumentou o IMC.

A terapia combinada melhorou o hiperandrogenismo, reduziu o hirsutismo, mostrou uma resposta melhor na redução da composição corporal e resultou em controle glicêmico melhor do que qualquer um dos grupos usando uma única droga. A metformina é compatível com ACO na restauração do padrão menstrual bem como no controle de todos os parâmetros analisados. O estudo mostrou que o tratamento com ACO isolado levou a redução do hiperandrogenismo e hirsutismo, porém, ocorreu aumento do IMC. A adição de metformina resultou em mudanças benéficas significativas sobre o uso de ACO sozinho na SOP. Apenas duas pacientes desenvolveram efeitos adversos, intolerância gastrointestinal transitória com metformina (KUMAR *et al.*, 2018).

Uma revisão sistemática de meta-análise que resultou em onze estudos, dentre os 486 artigos relacionados, sugeriu a farmacoterapia com o medicamento pioglitazona melhor que a farmacoterapia com metformina nas respostas ovulatórias das portadoras de SOP. Porém a

mesma resultou em aumento do Índice de Massa Corporal (IMC), diferentemente da metformina que apresentou diminuição deste parâmetro (XU; WU; HUANG, 2017).

Com base nas literaturas das bibliotecas Cochrane, EMBASE, e PubMed em dezembro de 2016; o pesquisador avaliou objetivamente a eficácia clínica e segurança comparando a pioglitazona com a metformina administradas por pacientes com SOP (XU; WU; HUANG, 2017). A metformina é a terapia de segunda linha indicada pelas diretrizes de manejo da SOP com a finalidade de regular os sintomas e diminuir os riscos metabólicos da síndrome (CONITEC, 2019).

Embora muitas pesquisas relatem o uso da pioglitazona (medicamento sensibilizador da insulina indicado no tratamento da diabetes) no tratamento da SOP não há a recomendação por parte das portarias e diretrizes (XU; WU; HUANG, 2017).

Os efeitos terapêuticos da pioglitazona em comparado com a metformina mostrou-se melhor na regulação do ciclo menstrual e na ovulação, mas aumentou significativamente o IMC, fator que não contribuiu com a finalidade do tratamento (XU; WU; HUANG, 2017).

A metformina também mostrou eficácia na regulação do ciclo menstrual e na ovulação, diferente da pioglitazona consegue reduzir significativamente o IMC. As pacientes apresentam também declínio dos níveis de insulina em jejum com melhora do hiperandrogenismo e sintomas do hirsutismo. É um medicamento relativamente seguro para o feto durante a gestação, categoria B na classificação da FDA (Food and Drug Administration) (XU; WU; HUANG, 2017).

Ambos os medicamentos apresentaram reações adversas como cefaleia, erupções cutâneas e mialgia. As reações gastrointestinais são mais significativas com uso da metformina. A pioglitazona em parte não foi considerada segura devido as incertezas nas literaturas a respeito do risco de câncer de bexiga devendo-se optar por este fármaco somente em pacientes tolerantes ou não respondem bem a metformina (XU; WU; HUANG, 2017).

Fazendo um comparativo de três estudos que abordaram o uso dos medicamentos letrozol e citrato de clomifeno no tratamento da SOP os resultados mostram que o uso do letrozol nas pacientes controlou os sintomas avaliados semelhantemente ao uso do citrato de clomifeno e ambos resultaram em reações adversas que representam insegurança no uso.

Um estudo retrospectivo investigou a eficácia e se segurança do letrozol em comparado ao citrato de clomifeno em 136 mulheres inférteis com SOP. Destas 68 receberam letrozol 2,5mg por comprimido diariamente e as outras 68 receberam citrato de clomifeno 550mg. As pacientes iniciaram o tratamento do 3º dia até ao 5º dia do ciclo menstrual (GUANG; LI E SHI, 2018).

Segundo GUANG; LI E SHI, 2018, revisões sistemáticas de meta-análise comprovaram que letrozol aumenta significativamente a taxa de nascidos vivos e gravidez em indivíduos com a síndrome. Porém, o presente estudo mostrou que a eficácia e segurança do mesmo é semelhante ao do citrato de clomifeno.

Assim como em uma revisão sistemática os autores avaliaram a eficácia positiva do Clomifeno na indução da ovulação e benefícios para a gravidez; por reduzir os níveis hormonais de LH, FSH, Testosterona e Estradiol (HAN *et al.* 2020).

A maioria dos estudos demonstrou que os efeitos adversos são mínimos para letrozol e citrato de clomifeno. Tais como: fadigas, tonturas e raramente ocorre gravidez ectópica. No entanto em casos de pacientes com SOP que fazem uso do clomifeno para tratamento da anovulação crônica estas podem vivenciar reações sistemáticas e oculares. Como um exemplo de relato de caso de uma jovem que apresentou cintilação do campo visual periférico devido aos efeitos indiretos do citrato de clomifeno no córtex visual (FARZINVASH, 2018).

Em um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado avaliou-se a eficácia e tolerabilidade da terapia associada ACO associada ao bicalutamida (BC, uma droga antagonista do receptor de androgênio) no tratamento do hirsutismo grave em pacientes com SOP. Os resultados foram satisfatórios em ambos os tratamentos, porém a farmacoterapia associada mostrou-se melhor (MORETTI *et al.* 2017).

Setenta mulheres com hirsutismo grave, oligoanovulação e morfologia ovariana policística receberam: ACO + BC ou ACO + Placebo por 12 meses. Ambas as terapias foram eficazes na redução do hirsutismo, porém quando estão em associação o tratamento é mais eficiente. Os principais efeitos adversos foram: aumento nos níveis plasmáticos de colesterol e /ou triglicerídeos; náuseas, anemia leve, redução da libido e pele seca (MORETTI *et al.* 2017).

O autor GUANG; LI E SHI, 2018, investigou o efeito da liraglutida no tratamento da disfunção ovariana em 72 indivíduos com SOP através de ensaio randomizado, controlado comparado com grupo placebo. Liraglutida a partir do seu uso em 26 semanas resultou em diminuição do volume ovariano além da redução do IMC que beneficia as funções metabólicas como o controle da resistência insulínica e diminuição da testosterona livre. Mostrou-se ideal para o tratamento da síndrome pois pode resolver tanto as disfunções metabólicas quanto ovarianas e quanto aos efeitos adversos ocorreu náuseas e constipações. Seu uso é contraindicado durante a gestação pois não existem comprovação da segurança para esse grupo especial (NYLANDER *et al.* 2017).

A tabela a seguir, ilustra as farmacoterapias discutidas com seus respectivos resultados e efeitos adversas (Tabela 2).

Tabela 2: Principais Farmacoterapias/Respectivos Resultados e Reações Adversas

Relação dos artigos discutidos e as respectivas farmacoterapias utilizadas.

Fonte: Próprio autor.

Principais Farmacoterapias/Respectivos Resultados e Reações Adversas

Autores	Farmacoterapia	Resultados	Reações Adversas
Kumar et al., (2018)	Metformina	Eficiente*	Intolerância gastrointestinal transitória.
	OCP	Eficaz**	Aumento da composição corporal.
	Metformina + OCP	Eficiente*	Intolerância gastrointestinal transitória.
Xu; Wu; Huang. (2017)	Metformina	Eficiente*	Cefaleia, erupções cutâneas, mialgia e reações gastrointestinal.
	Pioglitazona	Eficaz**	Cefaleia, erupções cutâneas e mialgia. Risco de câncer na bexiga (rara).
Guang, Li e Shi (2018)	Letrozol	Eficaz**	Fadiga, tontura e em raros casos gravidez ectópica.
Guang, Li e Shi (2018) Farzinvasi (2018) Han et al. (2020)	Citrato de Clomifeno	Eficaz**	Fadiga, tontura e em raros casos gravidez ectópica. Cintilação do campo visual (rara).
Moretti et al. (2017)	OCP + Bicalutamida	Eficiente*	Aumento nos níveis plasmáticos de colesterol e/ou triglicerídeos, náuseas, anemia leve e redução da libido.
	OCP + Placebo (Monoterapia)	Eficaz**	Não relatou reações adversas.
Nylander et al. (2017)	Liraglutida	Eficiente*	Náuseas e constipação. OBS: contra indicado para gestantes.

*Eficiente: Foram considerados eficientes os medicamentos que resultaram no controle de todos os sintomas da SOP.
**Eficaz: Foram considerados eficazes os medicamentos que resultaram no controle parcial dos sintomas da SOP.

5 CONCLUSÃO

A monoterapia com ACO (ACO) para o tratamento da Síndrome dos Ovários Políticos é eficaz no controle dos sintomas causados pelas disfunções hormonais e ovarianas. Esta classe farmacológica quando associada aos medicamentos anti-insulínico como a metformina resultou em um tratamento mais eficiente pois esta regula também os sintomas causados pelas disfunções metabólicas.

Todos os estudos revisados relatam que o uso da metformina isoladamente é eficiente para controlar toda a sintomatologia da síndrome apresentando reações sistêmicas moderadas que não são significativas para a descontinuidade da farmacoterapia além de comprovada segurança do uso no período gestacional.

Outros medicamentos como: pioglitazona, letrozol, citrato de clomifeno, bicalutamida e liraglutida são administrados em menor proporção no manejo das pacientes com SOP. Porém, estes medicamentos não demonstraram resultados superiores aos já utilizados até a data de publicação do presente estudo.

Sabe-se que os medicamentos de modo geral podem causar efeitos adversas e dentre os medicamentos citados no estudo apresentaram reações moderadas como: cefaleia, náuseas, constipação, reações gastrointestinais, erupções cutâneas. Outros em específicos apresentaram reações contrárias ao tratamento: aumento do colesterol, triglicérides e aumento da composição corporal.

Diante da complexidade da SOP se faz necessário o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar de saúde tendo como membro um profissional farmacêutico no que diz respeito a síndrome e o tratamento farmacológico de modo a proporcionar eficácia do tratamento e segurança das pacientes.

REFERÊNCIAS

BARBIERI, Robert L. Polycystic ovary syndrome. **Acp Medicine**, Boston, Ma, v. 1, n. 1, p. 1-15, out. 2010.

BOHLKE, Kari *et al.* Relation of luteinizing hormone levels to body mass index in premenopausal women. **Fertility And Sterility**, Usa, v. 69, n. 3, p. 500-504, mar. 1998.

DIAMANTI-KANDARAKIS, Evanthia *et al.* A Modern Medical Quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Usa, v. 88, n. 5, p. 1927-1932, maio 2003.

DUNAIF, A. *et al.* Profound Peripheral Insulin Resistance, Independent of Obesity, in Polycystic Ovary Syndrome. **Diabetes**, Ny, Usa, v. 9, n. 38, p. 1165-1174, 1 set. 1989.
EHRMANN, David A. *et al.* Effects of Race and Family History of Type 2 Diabetes on Metabolic Status of Women with Polycystic O. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Usa, v. 1, n. 90, p. 66-71, jan. 2005.

GUTTMANN-BAUMAN, I.. Approach to Adolescent Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) in the Pediatric Endocrine Community in **The Journal Of Pediatric Endocrinology And Metabolism**, Usa, v. 5, n. 18, p. 1-1, jan. 2005.

JOFFE, Hadine; TAYLOR, Ann E.; HALL, Janet E.. EDITORIAL: polycystic ovarian syndrome?relationship to epilepsy and antiepileptic drug therapy. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Usa, v. 7, n. 86, p. 2946-2949, jul. 2001.

KNOCHENHAUER, E. S. *et al.* Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States:: a prospective study. **The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism**. Birmingham, Alabama, Usa, p. 3078-3082. 29 maio 1998.

MORAN, Lisa J. *et al.* Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, Usa, v. 4, n. 16, p. 347-363, fev. 2010.

NELSON, Velen L. *et al.* The Biochemical Basis for Increased Testosterone Production in Theca Cells Propagated from Patients with Polycystic Ovary Syndrome. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Usa, v. 1, n. 1, p. 5925-5933, dez. 2001.

ROSA-E-SILVA, Ana Carolina Japur de Sá. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica: in: síndrome dos ovários policísticos... **Femina - Série Orientações e Recomendações Febrasgo**: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), Sp - Brasil, v. 47, n. 9, p. 519-522, set. 2019.

SIRMANS, Susan; PATE, Kirsten. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. **Clinical Epidemiology**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-1, 18 dez. 2013.

VAN HOOFF, M.h.a. *et al.* Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries. **Human Reproduction**, Usa, v. 2, n. 19, p. 383-392, 1 fev. 2004.

WITCHEL, Selma F.; KAHSAR-MILLER, Melissa; ASTON, Christopher E.; WHITE, Carlie; AZZIZ, Ricardo. Prevalence of CYP21 mutations and IRS1 variant among women with polycystic ovary syndrome and adrenal androgen excess. **Fertility And Sterility**, Usa, v. 83, n. 2, p. 371-375, fev. 2005.

CONITEC – COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Ovários Policísticos. **Relatório de Recomendação**. Brasil, fev. 2019., p. 1-171. Disponível:<
http://conitec.gov.br/images/Consultas/2019/Relatorio_PCDT_SindromeOvariosPolicisticos_C P05_2019.pdf>.

KUMAR, Kv. s Hari *et al.* A randomized, controlled trial comparing the metformin, oral contraceptive pills and their combination in patients with polycystic ovarian syndrome. **Journal Of Family Medicine And Primary Care**, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 551-556, jun. 2018. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe.83.17>.

GUANG, Hui-Juan; LI, Feng; SHI, Jun. Letrozole for patients with polycystic ovary syndrome. **Medicine**, [S.L.], v. 97, n. 44, p. 1-4, nov. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000013038>.

FARZINVASH, Zahra. A young woman with sudden visual field shimmering: a case report. **Indian Journal Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 66, n. 10, p. 1504-1505, out. 2018. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/ijo.ijo.515.18>.

HAN, Qin-Wei *et al.* Efficacy of clomifene citrate for the treatment of patients with polycystic ovary syndrome. **Medicine**, [S.L.], v. 99, n. 25, p. 1-4, 19 jun. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000020590>.

XU, Yifeng; WU, Yanxiang; HUANG, Qin. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a meta-analysis. **Archives Of Gynecology And Obstetrics**, [S.L.], v. 296, n. 4, p. 661-677, 2 ago. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-017-4480-z>.

MORETTI, Costanzo *et al.* Combined Oral Contraception and Bicalutamide in Polycystic Ovary Syndrome and Severe Hirsutism: a double-blind randomized controlled trial. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 103, n. 3, p. 824-838, 1 dez. 2017. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-01186>.

NYLANDER, Malin *et al.* Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. **Reproductive Biomedicine Online**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 121-127, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.02>.