

A associação da mudança no estilo de vida com a terapia farmacológica no tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)

The association of lifestyle change with the pharmacological therapy in the treatment of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

La asociación del cambio de estilo de vida con la terapia farmacológica en el tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico (PCOS)

Isabelle Salomão Teixeira Silva^{1*}, Ana Luiza Melo Lima Costa¹, Henrique Fagundes dos Anjos Araújo², Laura Lustosa Soares¹, Mylena Jorge Alarcon Ribeiro³, Rafael Fagundes dos Anjos Araújo², Tainá Natany Brandão dos Santos⁴, Thaís Lany de Oliveira Leão⁵, Adriel Gustavo Lopes¹.

RESUMO

Objetivo: Abordar as estratégias terapêuticas no manejo da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), sendo o foco dessa obra a análise do impacto das alternativas terapêuticas farmacológicas e de mudanças de estilo de vida no tratamento dessa síndrome, elucidando quais são as terapêuticas mais adotadas, seus efeitos e eficácias. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de artigos do ano 2015 a 2020, cuja finalidade é discorrer sobre o arsenal terapêutico frente à SOP. **Resultados:** A primeira opção a ser indicada a todas as pacientes é a mudança de hábitos de vida, entretanto, embora seja primordial, existem empecilhos para a eficácia dessa modalidade devido à variedade psicossocial das portadoras dessa síndrome e da dificuldade de adesão. Frente a isso, conta-se também com a terapia medicamentosa que deve ser avaliada em conjunto com a realidade clínica e social da paciente. **Conclusão:** A mudança de estilo de vida é estabelecida como primeira linha de intervenção para tratamento e manejo da SOP, devendo ser prescrita e incentivada a todas as pacientes. Contudo, existem limitações no que diz respeito às intervenções não-farmacológicas. Dito isso, as alternativas medicamentosas devem ser associadas de forma responsável.

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico, Tratamento farmacológico, Estilo de vida.

ABSTRACT

Objective: To address therapeutic strategies in the management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). The focus of this work its the analysis of the impact of pharmacological therapeutic alternatives and lifestyle changes in the treatment of this syndrome, elucidating which are the most adopted therapies, their effects and efficacies. **Methods:** This is an integrative review of articles from 2015 to 2020, whose purpose is to discuss the therapeutic arsenal in face of PCOS. **Results:** The first option to be indicated to all patients is to change their lifestyle, however, although it is essential, there are obstacles to the effectiveness of this modality due to the psychosocial variety of the women with this syndrome and the difficulty in adherence. In view of this, there

¹Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG), Betim - MG.

*E-mail: isabellesilva554@gmail.com

²Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte - MG.

³Universidade de Rio Verde – Centro Universitário de Goianésia (UniRV), Goianésia - GO.

⁴Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba - PR.

⁵Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ), São João del Rei - MG.

is also a drug therapy that must be evaluated in conjunction with the patient's clinical and social reality. **Conclusion:** Lifestyle change is established as the first line of intervention for the treatment and management of PCOS, and should be prescribed and encouraged for all patients. However, there are limitations with regard to non-pharmacological interventions. That said, drug alternatives must be combined responsibly.

Key words: Polycystic ovary syndrome, Life style, Drug therapy.

RESUMEN

Objetivo: Abordar estrategias terapéuticas en el manejo del síndrome de ovario poliquístico (PCOS). El objetivo de este trabajo es el análisis del impacto de las alternativas terapéuticas farmacológicas y los cambios en el estilo de vida en el tratamiento de este síndrome, aclarando cuáles son las terapias más adoptadas, sus efectos y su eficacia. **Métodos:** Esta es una revisión integradora de artículos de 2015 a 2020, cuyo propósito es discutir el arsenal terapéutico frente a PCOS. **Resultados:** La primera opción que debe indicarse a todos los pacientes es cambiar su estilo de vida, sin embargo, aunque es esencial, existen obstáculos para la efectividad de esta modalidad debido a la variedad psicosocial de las mujeres con este síndrome y la dificultad en la adherencia. Frente a esto, también existe una terapia farmacológica que debe evaluarse junto con la realidad clínica y social del paciente. **Conclusión:** El cambio en el estilo de vida se establece como la primera línea de intervención para el tratamiento y manejo del PCOS, y debe ser prescrito y alentado para todos los pacientes. Sin embargo, existen limitaciones con respecto a las intervenciones no farmacológicas. Dicho esto, las alternativas a los medicamentos deben combinarse de manera responsable.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico, Tratamiento farmacológico, Estilo de vida.

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) incide em mulheres em idade reprodutiva representando a desordem hormonal mais comum desse grupo (MARTINS WP, et al., 2009). Sua prevalência apresenta uma alta variabilidade podendo representar 2,2% a 26% das mulheres em idade reprodutiva, dentre outros fatores, devido à variedade de critérios diagnósticos (MARCH WA, et al., 2010).

O quadro principal que define a síndrome é a apresentação de hiperandrogenismo associado à disfunção ovariana e ovários com morfologia policística, contudo os sinais e sintomas podem ser distintos entre as pacientes variando conforme fatores de risco genéticos e ambientais (ALI AT, 2015; SPRITZER PM, 2014).

Dentre os genéticos, a agregação familiar sugere que a SOP é uma patologia complexa e multigênica com variantes genômicas relacionados à síntese, regulação e ação dos andrógenos, ação e secreção da insulina, secreção e ação das gonadotrofinas e síntese do metabolismo do ácido retinóico e genótipos pró-inflamatórios. Além disso, fatores ambientais como ganho de peso e vida sedentária podem influenciar no aparecimento da síndrome após a puberdade (SILVA RC, et al., 2006).

Geralmente, a SOP manifesta-se com surgimento de pêlos em regiões não comuns às mulheres e/ou acne, anovulação crônica associada à oligo/amenorréia e infertilidade (NACUL A, et al., 2003). De acordo com Nandi A, et al. (2014), cerca de 60% das pacientes com SOP têm hirsutismo, sendo mais prevalente dentre as mulheres que apresentam obesidade.

Apesar de não fazer parte dos critérios diagnósticos, a resistência insulínica pode estar presente em até 80% das mulheres com SOP e não está relacionada com a presença de obesidade, embora essa exerça um efeito adicional ao da SOP à resistência insulínica (MEIER RK, 2018). Ainda, cerca de 70-80% das mulheres com SOP apresentam oligomenorreia ou amenorreia (NANDI A, ET AL. 2014).

Evidências têm sugerido que a SOP está presente na vida da mulher desde o período fetal, naquelas geneticamente predispostas, se manifestando na puberdade e continuando por toda a idade fértil sendo fator predisponente para diversas patologias (MORGANTE G, 2017).

A SOP aumenta o risco de desenvolvimento de comorbidades que são fatores de risco para doenças cardiovasculares, como: dislipidemia, hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, disfunção endotelial e uma prevalência até 11 vezes maior de Síndrome Metabólica (MARTINS WP, et al., 2009). De acordo com Rehme MFB, et al. (2013), no Brasil a prevalência é de até 38,4% de Síndrome Metabólica na SOP, dependendo da região estudada.

Conforme Sirmans SM e Pate KA (2013), SOP é a principal causa de infertilidade anovulatória atingindo aproximadamente 90%-95% das mulheres com anovulação e infertilidade clínica. Além disso, Moreira SNT, et al. (2013) descreve que a SOP afeta a qualidade de vida das mulheres assim como seus relacionamentos sejam eles conjugais, sociais ou profissionais. As mulheres com essa síndrome têm a probabilidade três vezes maior de desenvolverem sintomas depressivos e cinco vezes maiores para sintomas ansiosos (COONEY LG, et al., 2017).

A SOP consiste numa condição patológica de alta relevância na área da Saúde da Mulher, tendo em vista as repercussões sistêmicas da síndrome, a predisposição a diversas comorbidades e o impacto significativo na qualidade de vida da mulher.

Perante o exposto, torna-se válida a abordagem de estratégias terapêuticas no manejo dessa condição, sendo o objetivo desse artigo a análise do impacto das alternativas terapêuticas farmacológicas e de mudanças de estilo de vida no tratamento da síndrome elucidando quais são as terapêuticas mais adotadas, seus efeitos e eficácias.

MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão narrativa da literatura que foi realizada com base em uma pesquisa nas bases de dados virtuais LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e PubMed (U.S. National Institute of Health). Foram utilizados os descritores: "Polycystic Ovary Syndrome", "Life Style" e "Drug Therapy", com as combinações "polycystic ovary syndrome", "life style" e "drug therapy", em todos os campos.

Para refinar a busca, foram selecionados artigos somente em português, inglês e espanhol que foram publicados nos últimos 5 anos. Feito isso, 19 publicações foram escolhidas, excluindo aquelas cujos títulos estavam repetidos ou que fugiam ao tema.

A partir da leitura dos resumos, foram indicados à critério dos autores somente artigos de revisão, revisões sistemáticas, relatos de caso e artigos originais que contribuíssem para a finalidade proposta pelo estudo, ou seja, analisar as alternativas terapêuticas frente à Síndrome dos Ovários Policísticos. Esse crivo eliminou 9 artigos, indicando as 10 publicações que compõem o presente estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Portanto, as sete obras de maior relevância dentre as dez previamente selecionadas estão expostas na tabela a seguir, bem como seus resultados descritos, correspondendo a uma síntese dos principais referenciais teóricos obtidos na busca bibliográfica deste estudo.

Vale ressaltar, que apesar de retratados como oriundos de bases de dados específicas, houve coincidência na seleção de parte das referências bibliográficas, ou seja, algumas obras foram observadas em ambas as bases de dados utilizadas.

Por fim, como exposto na tabela, a seleção contemplou artigos com publicação de autores e periódicos de diferentes nacionalidades, com predominância de obras redigidas na língua inglesa e, quanto ao ano de publicação, houve um maior número de artigos publicados no ano de 2015 (três) e 2017 (dois), enquanto os demais também se encontram no critério cronológico dos últimos 5 anos já abordado anteriormente (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Síntese do referencial teórico analisado na produção da obra.

Autores	Ano	Base de dados	Objetivo	Resultados
Wang QY, et al.	2016	PUBMED	Comparar os diferentes efeitos de anticoncepcionais orais combinados contendo drospirenona (DRP) com anticoncepcionais orais combinados contendo acetato de ciproterona (CPA), combinados com metformina e modificações no estilo de vida em mulheres com SOP e distúrbios metabólicos.	A combinação de AOCs, metformina e mudanças no estilo de vida dessas pacientes reduziu significativamente IMC, acne e hirsutismo, quando comparados aos níveis basais nos dois grupos ($P < 0,05$). A pressão arterial (PA) foi significativamente diferente no grupo CPA quando comparada à linha de base ($75,14 \pm 6,77$ mmHg vs. $80,70 \pm 5,60$ mmHg, $P < 0,01$) e, após 6 meses de tratamento, apenas a alteração na PA sistólica foi significativamente diferente entre os dois grupos ($4,00 [-6,00, 13,00]$ mmHg vs. $-3,50 [-13,00, 9,00]$ mmHg, $P = 0,009$). Os parâmetros de glicemia e resistência à insulina diminuíram significativamente no grupo DRP ($5,40 \pm 0,41$ mmol / L vs. $5,21 \pm 0,32$ mmol / L, $P = 0,041$; $13,90 [10,50, 18,40]$ $\mu\text{U} / \text{ml}$ vs. $10,75 [8,60, 13,50]$ $\mu\text{U} / \text{ml}$, $P = 0,020$; $3,74 [2,85, 4,23]$ vs. $2,55 [1,92, 3,40]$, $P = 0,008$), mas não diferiram entre os dois grupos.
Rocca ML, et al.	2015	PUBMED	Analisar as estratégias farmacológicas para manejo das manifestações da SOP, incluindo medicamentos off label, com bases nos estudos baseados em evidências.	Mudanças no estilo de vida são a abordagem recomendada, exceto quando outras questões exijam intervenções mais invasivas. O citrato de clomifeno é o padrão ouro na indução de mono-ovulação, podendo ser associado à metformina em alguns casos. O uso de progestágenos é uma estratégia para prevenção de câncer endometrial, com o dispositivo liberador de levonorgestrel, sendo eficaz para casos de hiperplasia.
Spritzer PM, et al.	2015	PUBMED	Revisar as estratégias na gestão da síndrome dos ovários policísticos.	A opção farmacológica inclui sensibilizadores à insulina, estatinas e medicamentos antiobesidade. A cirurgia bariátrica é uma opção para mulheres com SOP associada a obesidade grave. Citrato de clomifeno ou letrozol é o tratamento de primeira linha para indução de ovulação. Para pacientes sem busca de gravidez, AOCs são a primeira linha, fornecendo também proteção endometrial, sendo as pílulas exclusivas de progestina ou progestinas cíclicas recomendadas quando AOCs são contraindicados. A metformina pode ser usada como opção de segunda linha para irregularidades menstruais em pacientes com resistência à insulina.
Arentz S, et al.	2017	PUBMED	Determinar a eficácia clínica da combinação de um tratamento fitoterápico (incluindo cinco extratos de ervas) com uma intervenção no estilo de vida, em comparação com o estilo de vida isolado para uma maior redução na oligomenorreia em mulheres com sobrepeso com SOP.	Em 3 meses, as mulheres no grupo combinado registraram uma redução na oligomenorreia de 32,9% (confiança de 95%, intervalo 23,3-42,6, $p < 0,01$) comparado com os controles, estimados como um grande efeito ($np\ 2 = 0,11$). Outras melhorias significativas foram encontradas para o índice de massa corporal ($p < 0,01$); insulina ($p = 0,02$) e hormônio luteinizante ($p = 0,04$); pressão arterial ($p = 0,01$); qualidade de vida ($p < 0,01$); depressão, ansiedade e estresse ($p < 0,01$); e taxas de gravidez ($p < 0,01$).

Autores	Ano	Base de dados	Objetivo	Resultados
Morgante G, et al.	2018	MEDLINE	Descrever as particularidades e resultados de diferentes estratégias de intervenção terapêutica para distúrbios metabólicos e infertilidade em mulheres com SOP.	Modificação de estilo de vida e perda de peso representam o primeiro e mais eficaz tratamento da SOP, sendo uma perda de 5-10% do peso capaz de melhorar a função reprodutiva e o hiperandrogenismo em mulheres com sobrepeso na SOP, além de reduzir sintomas, e melhorar os níveis de insulina e andrógenos. Alterações na dieta que aumentam a proporção proteína/carboidrato demonstraram ser igualmente eficazes na melhoria do perfil endócrino na SOP. Contraceptivos hormonais são a opção mais usada no hiperandrogenismo, ao passo que a infertilidade é tratada com citrato de clomifeno. Metformina e outras drogas sensibilizantes de insulina vêm tendo bons resultados também na regularização menstrual, sintomas androgênicos e complicações gestacionais em pacientes resistentes à insulina.
Jin P, Xie Y.	2017	PUBMED	Revisar os planos de tratamento da SOP desenvolvidos nos últimos anos e a eficácia destes.	Mudanças no estilo de vida, com restrição calórica e exercícios físicos consistem no tratamento primário e independente de fertilidade, sem a adição de metformina. AOCs são a primeira linha para mulheres com prole definida para gerenciamento a longo prazo. Vale destacar o risco de trombose venosa no uso de pílulas com composição de noretindrona ou etinilestradiol. Opções como dienogest, 17-estradiol e valerato de estradiol objetivam as vantagens do tratamento com redução dos riscos. Em pacientes com desejo reprodutivo, estudos sugerem o uso do letrozol. Nas mulheres com resistência à insulina, a metformina ainda é o melhor regime.
Legro, Richard S, et al.	2015	MEDLINE	Este estudo teve como objetivo determinar a eficácia relativa da intervenção na pré-concepção em anormalidades reprodutivas e metabólicas em mulheres com sobrepeso / obesidade com SOP.	Houve perda de peso significativa com o Estilo de Vida (perda de peso média, -6,2%; intervalo de confiança de 95%, -7,4-5,0; e Combinado (perda de peso média, -6,4%; IC95%, -7,6-- 5.2) em comparação com a linha de base e ACO (ambos P <0,001). Houve um aumento significativo na prevalência da síndrome metabólica no final do tratamento pré-concepção em comparação com a linha de base na ACO (odds ratio [OR, 2,47; IC95%, 1,42 -4,27) enquanto que nenhuma alteração na síndrome metabólica foi detectada nos grupos Estilo de Vida (OR, 1,18; IC 95%, 0,63-2,19) ou Combinado (OR, 0,72; IC 95%, 0,44-1,17). As taxas de ovulação acumuladas foram superiores após perda de peso: ACO, 46%; Estilo de vida, 60%; e Combinado, 67% (P <0,05). As taxas de nascidos vivos foram ACO, 12%; Estilo de vida, 26%; e combinado, 24% (P = 0,13).

Fonte: SILVA I, et al., 2020.

Inúmeros autores apontam a mudança no estilo de vida como o tratamento inicial e mais eficaz para a SOP (ARENTZ S, et al., 2017; JIN P; XIE Y, 2018; MORGANTE G, et al., 2017). Jin P. e Xie Y. (2018) apontam que as mudanças comportamentais devem ser consideradas o tratamento primário independentemente dos requisitos de fertilidade, sem a adição de metformina na terapêutica uma vez que essas levam a regularização do ciclo menstrual, prevenção do hiperandrogenismo e diminuição dos fatores de risco para doenças cardiovasculares, além de contribuir para a diminuição do risco de diabetes tipo 2, que é uma comorbidade muito prevalente nas pacientes com SOP.

Apesar das inúmeras vantagens, existem ressalvas para que esta modalidade terapêutica seja bem sucedida, entre elas destacam-se as barreiras físicas e psicossociais, tais quais a depressão, a ansiedade e o estresse, além da própria resistência à adoção de novos hábitos em detrimento de hábitos já estabelecidos, que comprometem a adesão, principalmente em mulheres obesas (ARENTZ S, et al., 2017).

A mudança no estilo de vida não é apontada como um tratamento eficaz para todos os possíveis sintomas da síndrome. Isto se comprova no hirsutismo, no qual há necessidade de uma abordagem farmacológica concomitantemente (ARENTZ S, et al., 2017; ROCCA ML, et al., 2015).

A perda de peso é apontada como um importante fator na redução das manifestações clínicas da SOP e como uma mudança que impacta na fertilidade da paciente (MORGANTE G, et al., 2017; NYBACKA A, et al., 2011). Sendo assim, está indicada para todas as pacientes com a síndrome com o objetivo de manter ou atingir um peso adequado, especialmente nas que se apresentam obesas ou com sobrepeso (ROCCA ML, et al., 2015; SPRITZER PM, et al., 2015).

A perda de peso de 5 a 10% juntamente com as mudanças no estilo de vida podem normalizar a função reprodutiva e o hiperandrogenismo em mulheres com sobrepeso com SOP. Spritzer PM, et al. (2015) também afirma que essa mesma redução de peso, dentro de seis meses, pode melhorar o hirsutismo em 40-55% das pacientes e regularizar os ciclos menstruais.

Ademais, ressalta-se que o emagrecimento pode promover a restauração da ovulação, o aumento da taxa de gravidez e a redução dos níveis de insulina e andrógenos. Rocca ML, et al. (2015) aponta que uma diminuição modesta no peso corporal já promoveria a melhora dos sintomas, inclusive da fertilidade. A relação entre o aumento da fertilidade e a perda de peso é um ponto em comum nos estudos analisados (CUTLER DA, et al., 2018; LEGRO RS, et al., 2015; MORGANTE G, et al., 2017; ROCCA ML, et al., 2015).

A adoção de dietas muito restritivas não estão indicadas devido ao risco do desenvolvimento de distúrbios alimentares e depressão (CUTLER DA, et al., 2018). Apesar de uma redução calórica levar ao emagrecimento, não está claro se uma dieta com baixa composição de carboidratos ou com pouca gordura é eficaz para alcançar e manter a perda de peso a longo prazo. Desse modo, a composição ideal da dieta ainda não está bem estabelecida (MORGANTE G, et al., 2017; SPRITZER PM, et al., 2015).

Jin P. e Xie Y. (2018) concluíram que mudanças dietéticas e exercício físico, isoladamente ou em combinação, são igualmente eficazes para melhorar a função reprodutiva em mulheres com excesso de peso com SOP. No entanto, outros autores apontam que existem poucos estudos que relacionam a mudança de estilo de vida ao tratamento de fertilidade, devido à alta taxa de abandono das participantes, o que impede a avaliação do impacto da alteração dos hábitos de vida a longo prazo (TANNUS S, et al., 2015; CUTLER DA, et al., 2018).

Sendo assim, medidas que objetivam a fertilidade como o uso de medicamentos para promover o emagrecimento não devem ser utilizadas a longo prazo já que não existem evidências suficientes que assegurem seu uso.

Os AOCs são estro-progestinas amplamente utilizados como primeira opção terapêutica em mulheres com hirsutismo moderado ou grave ou com outra sintomatologia hiperandrogênica, que não desejam engravidar (ARENTZ S, et al., 2017; ROCCA ML, et al., 2015). Seu mecanismo de ação envolve a atuação hormonal nos níveis central e periférico, em que o excesso de estrógeno e progesterona suprimem a liberação do hormônio luteinizante (LH) o que leva, conseqüentemente, à diminuição da produção androgênica pelos ovários.

Além disso, os estrógenos influenciam na produção aumentada, pelos hepatócitos, da proteína de ligação ao hormônio sexual (SHBG), o que reduz a concentração de androgênios livres no plasma (ROCCA ML, et al., 2015; SPRITZER PM, et al., 2015). Os fármacos mais utilizados atualmente, na prática clínica são os AOCs de baixa dose, contendo etinilestradiol e progestinas antiandrogênicas (ROCCA ML, et al., 2015).

Em mulheres com contraindicações para o uso dos AOCs, as pílulas anticoncepcionais contendo apenas progestinas ou dispositivos intrauterinos, são as opções farmacológicas disponíveis (SPRITZER PM, et al., 2015). Evidências apontam que as progestinas tratam pacientes com oligomenorréia; os progestógenos cíclicos, utilizados na segunda metade do ciclo menstrual, induzem o sangramento de abstinência regular e os progestágenos contínuos estimulam a atrofia endometrial pela não proliferação endometrial mediada pelo estímulo estrogênico.

Sabe-se que em mulheres jovens, a progestina representa um tratamento conservador ideal, pois tem maior função de preservar a integridade do sistema reprodutor, além dos seus mínimos efeitos colaterais. Não obstante, apesar dos benefícios dessa abordagem terapêutica, esses fármacos podem causar sangramentos intermenstruais (ROCCA ML, et al., 2015).

Dentre as consequências ao longo prazo da SOP, têm-se, principalmente, as complicações cardiovasculares, oncológicas e a diabetes. Desse modo, os progestogênios são os fármacos eficazes, de baixo custo e bem tolerados utilizados na prevenção e tratamento da hiperplasia endometrial (HE) e câncer do endométrio (CE), por induzirem sangramentos de abstinência regular, em mulheres obesas amenorreicas com SOP.

Ademais, a forma cíclica dos progestogênios impede que haja a proliferação endometrial. Estudos apontam que o risco de CE diminui ao se estimular o sangramento a cada 3-4 meses de uso de progestinas. O LNG-IUS é outra opção terapêutica eficiente, com poucos efeitos colaterais. Estima-se que após 12 meses de uso, há uma redução significativa da espessura do endométrio, com desaparecimento completo de casos irregulares de HE e um número reduzido de HE complexo (ROCCA ML, et al., 2015).

Os AOCs, mesmo sendo os medicamentos de primeira escolha para o tratamento da SOP em muitas mulheres, possuem efeitos metabólicos indesejáveis. Dentre eles, sabe-se que a terapia hormonal contendo progestinas androgênicas aumenta o risco do desenvolvimento de eventos cardiovasculares e tromboembólicos. Além disso, estudos apontam que os AOCs levam ao aumento do colesterol total e do LDL, diminuição do HDL e podem elevar os triglicérides, predispondo ou agravando o quadro de dislipidemia (ARENTZ S, et al., 2017).

Existem evidências que comprovam que a combinação do uso dos AOCs com as modificações do estilo de vida, promovendo a perda de peso, pode anular potencialmente os efeitos metabólicos adversos desses fármacos (LEGRO RS, et al., 2015). Por fim, é fundamental que a abordagem terapêutica utilizando a terapia hormonal seja baseada nos riscos e benefícios para cada paciente.

Os antiandrogênicos são uma classe de medicamentos considerada a ideal para o tratamento dos sintomas da SOP relacionados com o hiperandrogenismo, como no hirsutismo, podendo ser combinada com os AOCs ou utilizadas como alternativa após a falha no tratamento durante o período de 6 meses com AOCs. (ROCCA ML, et al., 2015; SPRITZER PM, et al., 2015). O uso da terapia androgênica deve ser obrigatoriamente acompanhada da contracepção devidos aos efeitos teratogênicos desta classe (SPRITZER PM, et al., 2015).

A espirolactona é a droga mais utilizada dentre os antiandrogênicos, sendo um antagonista seguro e eficiente na redução do hirsutismo. Sua ação é notada a partir de 6 meses de tratamento (JIN P; XIE Y, 2018; SPRITZER PM, et al., 2015).

O uso desta evita complicações cardiovasculares, isso devido a diminuição dos andrógenos e a sua ação no sistema renina-angiotensina-aldosterona que está envolvido no processo de formação de placas aterogênicas que pode ser desencadeado pela SOP (ROCCA ML, et al., 2015). Jin P; Xie Y (2018) pontuou que o uso de metformina em combinação a esta medicação é uma ótima opção para o tratamento do hirsutismo em comparação com o uso isolado destes agentes.

A metformina e as tiazolidinedionas são as drogas sensibilizadoras da insulina mais utilizadas em pacientes com SOP, sendo eficazes na redução do hiperandrogenismo. Porém estas não são muito eficazes no hirsutismo, um dos sintomas desta síndrome. A metformina é a mais adotada uma vez que as tiazolidinedionas (pioglitazona e rosiglitazona) possuem como efeito colateral o ganho de peso em pacientes obesos com SOP (ROCCA ML, et al., 2015).

A metformina nas pacientes com SOP diminui os índices de androgênios, atuando na redução do risco cardiovascular, melhora o índice de resistência à insulina, evita a tolerância a glicose e têm fatores positivos no diabetes, podendo evitar que as pacientes não diabéticas progridam para esta patologia. Utilizada em monoterapia, exerce um efeito benéfico sobre pressão arterial, melhorando a função vascular (ORTIZ-FLORES AE, et al., 2018; ROCCA ML, et al., 2015; SPRITZER PM, et al., 2015).

Ademais, esse fármaco atua na prevenção e controle da dislipidemia, condição comum em mulheres obesas e não obesas com SOP, reduzindo as concentrações de triglicerídeos e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e aumentando a lipoproteína de alta densidade (HDL) (ROCCA ML, et al., 2015).

Os efeitos colaterais mais associados a esta droga são os gastrointestinais, que podem atingir até 30% das pacientes, o que dificulta a adesão (ROCCA ML, et al., 2015). Seu efeito em relação a fertilidade é controverso, essa não apresenta ser tão eficaz em pacientes obesas. Além disso, a metformina não é mais considerada uma terapia de primeira linha para a fertilidade na ampla maioria dos casos (JOHNSON NP, et al., 2010; MORLEY LC, et al., 2017; SPRITZER PM, et al., 2015). Através da análise bibliográfica percebe-se que a metformina é uma ótima opção quando combinada a mudança no estilo de vida, não tendo como objetivo primordial o aumento da fertilidade.

O tratamento farmacológico de primeira linha da infertilidade anovulatória em SOP, em mulheres com desejo reprodutivo, é a indução da ovulação (SPRITZER PM, et al., 2015). Dentre as opções de fármacos disponíveis, o citrato de clomifeno (CC) é considerado a primeira opção, devido à sua eficácia em restaurar a ovulação, por meio do bloqueio do receptor de estrogênio ao nível hipotalâmico e, conseqüentemente, redução do efeito de feedback negativo dos estrógenos, aumento da secreção das gonadotrofinas e estimulação dos ovários (MORGANTE G, et al., 2017; SPRITZER PM, et al., 2015). Após a administração da dose terapêutica ideal de CC, em média de 150 mg, a ovulação ocorre em 60 - 85% dos pacientes, com uma taxa de gravidez de 30 a 50% após seis ciclos de ovulações (ROCCA ML, et al., 2015).

Novas pesquisas têm sugerido que o letrozol, inibidor da aromatase, irá substituir o CC como primeira opção de tratamento da infertilidade, por ser mais efetivo na indução da ovulação, pelo seu efeito protetor sobre o endométrio e por promover a ovulação em pacientes obesos com SOP (JIN P; XIE Y, 2018).

Em caso de resistência ao CC, as gonadotrofinas exógenas e a fertilização in vitro são os tratamentos de segunda linha da infertilidade, seguida da diatermia ovariana laparoscópica, a qual estimula uma melhora dos ciclos menstruais e da ovulação em 50% das mulheres com SOP (SPRITZER PM, et al., 2015).

As estatinas (atorvastatina, sinvastatina) compõem o grupo das opções terapêuticas na prevenção e tratamento das complicações cardiovasculares e da diabetes em mulheres com SOP. Elas atuam na redução da inflamação crônica, do perfil lipídico, da hiperandrogenemia, do estresse oxidativo e de parâmetros metabólicos.

Entretanto, vários estudos mostram os efeitos adversos desses medicamentos, como o comprometimento da sensibilidade à insulina após uso da atorvastatina, miopatia, insuficiência renal e complicações teratogênicas. Portanto, para aquelas mulheres que satisfazem as indicações para o tratamento (LDL > 160 mg/dl; não HDL > 190 mg/dl), indica-se o uso de agentes hipolipemiantes, sendo uma abordagem farmacológica iniciada de acordo com o risco individual de doenças cardiovasculares (ROCCA ML, et al., 2015).

O orlistat, fármaco inibidor da lipase pancreática, também é um tratamento de escolha para as mulheres com SOP e com alto risco cardiovascular. Atua na redução da absorção lipídica na dieta, do peso, da resistência à insulina e dos níveis totais de testosterona, sobretudo quando associado a mudanças no estilo de vida (SPRITZER PM, et al., 2015).

Os pacientes com SOP obesas são comprovadamente beneficiadas pela realização de cirurgia bariátrica, devendo primariamente ser adotada a mudança no estilo de vida e após a falha desta, a cirurgia torna-se uma alternativa (JIN P; XIE Y, 2018; ORTIZ-FLORES AE, et al., 2018; SPRITZER PM, et al., 2015). Uma metanálise recente apontou uma resolução da SOP em 96% das pacientes que tiveram uma perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica (ORTIZ-FLORES AE, et al., 2018).

Estudos apontaram uma melhora drástica na hiperandrogenemia e na disfunção ovulatória, impactando positivamente na fertilidade da paciente após a cirurgia bariátrica (JIN P; XIE Y, 2018; ORTIZ-FLORES AE, et al., 2018; SPRITZER PM, et al., 2015). Sendo assim esta é uma opção muito interessante nas pacientes obesas que não conseguem realizar a perda de peso somente com as mudanças no estilo de vida.

Em alguns casos em que a terapia farmacológica é contraindicada, por riscos individuais, ou mesmo a fim de se evitar os efeitos adversos desses fármacos, muitas mulheres optam por complementar a mudança do estilo de vida com outras abordagens não farmacológicas. Uma delas é a fitoterapia, composta por medicamentos à base de plantas, os quais possuem produtos químicos biologicamente ativos que podem alterar a endocrinologia reprodutiva dessas pacientes.

Apesar de alguns estudos mostrarem o benefício dessa combinação no tratamento de mulheres com sobrepeso na SOP, há poucos estudos que mostrem a eficácia e efeitos adversos da fitoterapia, bem como os efeitos clínicos específicos de cada componente dos medicamentos (ARENTZ S, et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mudança de estilo de vida, com medidas como redução de peso, acompanhamento nutricional e prática de exercícios físicos, é estabelecida como primeira linha de intervenção para tratamento e manejo da SOP, devendo ser prescrita e incentivada a todas as pacientes. Contudo, existem limitações no que diz respeito às intervenções não-farmacológicas, tendo em vista a dificuldade ou resistência à adesão a alterações nos hábitos de vida das pacientes. Dito isso, as alternativas medicamentosas devem ser associadas de forma responsável, de maneira que a terapia hormonal, as drogas sensibilizadoras de insulina, indutores da ovulação e demais fármacos sejam utilizados visando os benefícios e particularidades de cada grupo, e visando a individualidade, a autonomia e o prognóstico de cada paciente. Dessa maneira, ressalta-se a relevância de uma abordagem sistêmica, almejando o controle das repercussões clínicas e melhor qualidade de vida para as pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ALI AT. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Česká gynekologie*, 2015; 80(4):279-289.
2. ARENTZ S, et al. Combined Lifestyle and Herbal Medicine in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Randomized Controlled Trial. *Phytotherapy Research*, 2017; 31(9):1330–1340.
3. COONEY LG. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 2017; 32(5):1075-1091.
4. CUTLER DA, et al. A randomized controlled trial comparing lifestyle intervention to letrozole for ovulation in women with polycystic ovary syndrome: A study protocol. *Trials*, 2018; 19(1):1–7.
5. JIN, P; XIE, Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 2018; 34(4):272–277.
6. JOHNSON NP, et al. PCOSMIC: A multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary syndrome evaluating metformin for infertility with clomiphene. *Human Reproduction*, 2010; 25(7):1675–1683.
7. LEGRO RS, et al. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015; 100(11):4048–4058.
8. MARCH WA, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction*, 2010; 25(2):544–551.
9. MARTINS WP, et al. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos modifica fatores de risco cardiovascular. *Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia*, 2009; 31(3):111-116.
10. MOREIRA SNT, et al. Qualidade de vida e aspectos psicossociais da síndrome dos ovários policísticos: um estudo quali-quantitativo. *Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia*, 2013; 35(11):503-510.
11. MORGANTE G, et al. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. *Gynecological Endocrinology*, 2018; 34(1):4-9.

12. MORLEY LC, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017; (2017):11.
13. NACUL A, et al. Aspectos neuroendócrinos na Síndrome dos Ovários Policísticos. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*, 2003; 47(4):432-439.
14. NANDI A, et al. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2014; 43(1):123-147.
15. NYBACKA A, et al. Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 2011; 96(6):1508–1513.
16. ORTIZ-FLORES AE, et al. Pharmacotherapeutic management of comorbid polycystic ovary syndrome and diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2018; 19(17):1915–1926.
17. REHME MF, et al. Contribuição do hiperandrogenismo para o desenvolvimento de síndrome metabólica em mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos. *Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia*, 2013; 35(12):562-568.
18. ROCCA ML, et al. Polycystic ovary syndrome: Chemical pharmacotherapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2015; 16(9):1369–1393.
19. SILVA RC, et al. Síndrome dos Ovários Policísticos, Síndrome Metabólica, Risco Cardiovascular e o Papel dos Agentes Sensibilizadores da Insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2006; 50(2):281-290.
20. SIRMANS SM, PATE KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology*, 2014; 6:1-13.
21. SPRITZER, PM. Diagnosis and management of PCOS. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2014; 58(2):182-187.
22. TANNUS S, et al. Treatment strategies for the infertile polycystic ovary syndrome patient. *Women's Health*, 2015; 11(6):901–912.