



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

AMANDA FERREIRA RESENDE

**AVALIAÇÃO SOBRE O USO DA METFORMINA E DO
CONTRACEPTIVO ORAL NOS PARÂMETROS CLÍNICOS,
HORMONAIS, LIPÍDICOS E METABÓLICOS DA SÍNDROME DO
OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA**

**Barreiras-BA
2022**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**AVALIAÇÃO SOBRE O USO DA METFORMINA E DO
CONTRACEPTIVO ORAL NOS PARÂMETROS CLÍNICOS,
HORMONAIIS, LIPÍDICOS E METABÓLICOS DA SÍNDROME DO
OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA**

AMANDA FERREIRA RESENDE

Professor orientador(a): IZABELA BARBOSA MORAES

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do
Oeste da Bahia como requisito parcial
para a obtenção do título de Bacharel em
Medicina.

**Barreiras-BA
2022**

FICHA CATALOGRÁFICA

R433 Resende, Amanda Ferreira.

Avaliação sobre o uso da metformina e do contraceptivo oral nos parâmetros clínicos, hormonais, lipídicos e metabólicos da síndrome do ovário policístico: umarevisão integrativa da literatura. / Amanda Ferreira Resende. – 2022.

46f.

Orientador: Prof. Izabela Barbosa Moraes.

Monografia (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2022.

1. Contraceptivo oral. 2. Metformina. 3. Síndrome do ovário policístico. I. Moraes, Izabela Barbosa. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 610



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA



ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE
CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 28 dias do mês de julho de 2022, às 19h00, em sessão pública na sala virtual pelo Google *Meet*, na presença da Banca Examinadora presidida pela Profa. Dra. Izabela Barbosa Moraes, e composta pelos examinadores: Prof. Dr. Márcio Massao Kawano e Dr. Willian Vilela Rocha, a estudante **AMANDA FERREIRA RESENDE** apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: **Avaliação sobre o uso da metformina e do contraceptivo oral nos parâmetros clínicos, hormonais e metabólicos da síndrome do ovário policístico: uma revisão integrativa da literatura**. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela aprovação do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao estudante e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores.

Documento assinado digitalmente



IZABELA BARBOSA MORAES
Data: 01/08/2022 17:24:27-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Presidente da Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente



MARCIO MASSAO KAWANO
Data: 01/08/2022 07:59:46-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Examinador 01

Examinador 02

AGRADECIMENTOS

- A **Deus**, primeiramente e acima de tudo, por me fortalecer nessa tão sonhada jornada e pela oportunidade de estar aqui hoje com saúde e alegria de viver.
- À minha mãe, **Ildean Ferreira Resende**, por ter me ensinado que com dedicação, esforço, paciência e, acima de tudo, fé sempre é possível alcançar os objetivos que se almeja.
- Ao meu pai, **Carlos Antônio Resende**, por sempre acreditar em mim, me apoiar em decisões difíceis e sempre estar ao meu lado.
- À minha orientadora, **Prof. Izabela Barbosa Moraes**, por toda confiança, respeito, paciência e dedicação investidos em mim e em meu trabalho.
- À minha tia, **Ione Maria Ferreira**, pelo cuidado, amor e investimento em mim. Por ainda, a todo tempo, estar disposta a ouvir e aconselhar-me.
- Ao meu irmão, **Vitor Ferreira Resende**, pelo companheirismo, carinho e pelas palavras de alívio em momentos estressantes.

"Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar".
(Josué 1:9)

RESUMO

Introdução: A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma endocrinopatia que acomete cerca de 10% de mulheres em idade fértil. Sua etiologia e fisiopatologia ainda não é completamente conhecida, porém sabe-se que essa patologia está relacionada com várias comorbidades e apresenta riscos para a saúde reprodutiva feminina. **Objetivo:** Comparar a eficácia dos contraceptivos orais (COs) *versus* metformina (MET) nos parâmetros clínicos, metabólicos, lipídico, hormonais e relacionado ao hiperandrogenismo da SOP. **Metodologia:** Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, com busca nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scientific Electronic Library (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram selecionados estudos do tipo ensaio clínico randomizados com a temática da SOP, que tiveram como intervenção terapêutica COs ou MET; publicados nos últimos 10 anos; disponíveis nos idiomas inglês e/ou português. **Resultados:** Foram elegíveis 15 artigos. Em relação aos parâmetros clínicos, avaliaram-se IMC, Escore de hirsutismo Ferriman – Gallwey (escore F-G), presença de acne e regularidade dos ciclos. Entre os tratamentos realizados com MET predomina a redução de IMC. Já entre os tratamentos com CO observou-se variação nas tendências a depender do tipo de progesterona usada. A intervenção com MET não tem efeito significativo sobre o hirsutismo e a quantidade de análises com CO não foi suficiente para estabelecer nenhuma tendência para esse tratamento. Em relação a melhoria na regularidade dos ciclos menstruais, ambos os tratamentos se mostraram igualmente eficientes. Acerca do perfil lipídico foram analisadas as taxas de colesterol total (CT), colesterol de baixa densidade (LDL), colesterol de alta densidade (HDL) e triglicerídeos (TG). Não houve predominância isolada de nenhum comportamento e não se pode afirmar nem que CO nem que MET tem efeitos significativos sobre o CT. A tendência observada é de que tanto MET, quanto CO tendem a não provocar alterações no LDL e no HDL. Evidenciou-se que o tratamento da SOP com base em CO tende a levar a um aumento dos valores de triglicerídeos. No que se refere aos parâmetros metabólicos, foram avaliados *Homeotases Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR), glicose em jejum e insulina em jejum. Pode-se constatar que o tratamento com CO tende a aumentar os índices de HOMA-IR. Enquanto a metformina demonstrou ser benéfica para diminuir a glicose em jejum, o tratamento com CO não surgiu efeito neste parâmetro de avaliação. Não se pode afirmar nada sobre a influência dos COs sobre a insulina em jejum, mas foi possível constatar que o tratamento com MET na maioria dos casos tende a não alterar esse parâmetro. Quanto aos parâmetros hormonais e relacionados ao hiperandrogenismo, testosterona total (TT), *free-androgen-index* (FAI) e *sex hormone-binding globulin* (SHBG) foram analisados. Os COs demonstraram ser vantajosos em todos os estudos nos quais avaliaram esses parâmetros. **Conclusão:** Tanto CO quanto MET apresentaram resultados similares para a maioria dos parâmetros clínicos. Considerando o perfil lipídico e metabólico como um todo, pode-se concluir que MET tende a apresentar resultados melhores e mais benéficos para o paciente. Em relação aos parâmetros hormonais constatou-se que, apesar dos poucos estudos encontrados, CO foi mais eficaz que MET.

Palavras-chave: contraceptivo oral; metformina; síndrome do ovário policístico.

ABSTRACT

Introduction: The Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrinopathy that affects about 10% of women of childbearing age. Your etiology and pathophysiology are still not completely known, but it is known that this pathology is related to several comorbidities and presents risks for female reproductive health. **Objective:** To compare the effectiveness of oral contraceptives (OCs) versus metformin (MET) in the clinical, metabolic, lipid, hormonal and hyperandrogenism-related parameters of PCOS. **Methodology:** This was an integrative literature review, searching the PubMed, Scientific Electronic Library (SciELO) and Virtual Health Library (BVS) electronic databases. Studies such as randomized clinical trials that addressed the topic of PCOS, which had COs or MET as therapeutic intervention, were included; published in the last 10 years; available in English and Portuguese. **Results:** 15 articles were eligible. Regarding the clinical parameters, BMI, Ferriman – Gallaway hirsutism score (F-G score), acne and regularity of cycles were evaluated. In 6 studies there was a reduction in BMI with MET, while in 2 other studies there was a decrease with CO. Regarding the F-G score, 2 studies with MET and 1 with CO observed improvement in hirsutism. In turn, MET showed improvement in acne in 1 study, however OC did not evaluate seborrhea in any of the studies found. Regarding the regularity of menstrual cycles, 4 studies with MET and 1 study with OC observed improvement in menstrual dysfunction. Regarding the lipid profile, total cholesterol, low-density cholesterol (LDL), high-density cholesterol (HDL), triglyceride (TG) were evaluated. There was improvement with CT MET in 2 studies, LDL in 2 studies, HDL also in 2 studies, and TG in 1 study, respectively. With CO, worsening of TG was observed in 1 study. With regard to metabolic parameters, Homeostases Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR), fasting glucose and fasting insulin were evaluated. In the findings, MET showed benefits for HOMA-IR in 2 studies, fasting glucose in 3 studies, and fasting insulin in 2 studies. On the other hand, CO showed divergences in relation to HOMA-IR and fasting insulin. Studies that jointly evaluated CO and MET also showed differences in results in metabolic parameters. Regarding hormonal and hyperandrogenism-related parameters, total testosterone (TT), free androgen-index (FAI) and sex hormone-binding globulin (SHBG) were analyzed. Improvement was observed with MET of TT levels in 9 studies, FAI in 4 studies and SHBG in 2 studies. Contraceptives proved to be advantageous in all studies in which these parameters were evaluated. Furthermore, in the study of interventions with and MET and CO together, a decrease in TT with both interventions and an increase in SHBG with CO alone is indicated. **Conclusion:** It is not possible to point out superiority between MET and CO in the parameters BMI, acne, cycle regularity, HOMA-IR, fasting glucose, fasting insulin and lipid profile (HDL, LDL and TG). Regarding the levels of total testosterone, free androgen index and SHBG protein, it was found that, despite the few studies found, CO was better than MET in these parameters. Further studies are needed for further clarification.

Keywords: metformin; oral contraceptives; polycystic ovary syndrome.

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

QUADRO 1. Caracterização dos artigos selecionados	23
QUADRO 2. Características metodológicas dos estudos selecionados.	24
QUADRO 3. Avaliação dos parâmetros clínicos em grupos de pacientes que receberam terapia com metformina ou com contraceptivos orais.....	28
QUADRO 4. Resultados: mudanças do perfil lipídico em pacientes que receberam terapia com metformina ou contraceptivos orais	31
QUADRO 5. Avaliação dos parâmetros metabólicos em pacientes que receberam terapia com metformina ou contraceptivos orais.	33
QUADRO 6. Avaliação dos parâmetros hormonais e relacionados ao hiperandrogenismo em pacientes que receberam terapia com metformina ou contraceptivos orais.	35
FIGURA 1	23
FIGURA 2	24

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CO	Contraceptivo Oral
CPA	Ciproterona
CT	Colesterol Total
DRSP	Drospirenona
DSG	Desogestrel
EE	Etinilestradiol
FAI	<i>Free-androgen-index</i>
F-G score	<i>Ferrimann- Gallwey score</i>
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GnRH	Hormônio Liberador De Gonadotrofina
HDL	Colesterol de Alta Densidade
HOMA-IR	<i>Homeotases Model Assesment-Insulin Resistance</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Colesterol de Baixa Densidade
LH	Hormônio Luteinizante
LVG	Levonorgestrel
MET	Metformina
NRD	Norestitenona
SHBG	<i>Sex hormone-biding glubulin</i>
SOP	Síndrome do Ovário Policístico
TG	Triglicerídeos
TT	Testosterona Total

SUMÁRIO

RESUMO	VI
ABSTRACT	VII
LISTA DE QUADROS E FIGURAS	VIII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	IX
SUMÁRIO	X
1. INTRODUÇÃO	11
1.1 ANATOMIA DO SISTEMA REPRODUTOR FEMININO.....	11
1.2 FISIOLOGIA DO CICLO REPRODUTIVO FEMININO.....	13
1.3 Síndrome Do Ovário Policístico.....	15
1.3.1 Etiologia E Fisiopatologia.....	15
1.3.2 Sintomas E Comorbidades Associadas.....	16
1.3.3 Diagnóstico.....	16
1.3.4 Tratamento.....	17
2. OBJETIVO	19
2.1. OBJETIVO GERAL.....	19
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3.1. TIPO DE ESTUDO.....	20
3.2. COLETA DE DADOS.....	20
4. RESULTADOS	23
4.1 PARÂMETROS CLÍNICOS.....	28
4.1.1 Índice De Massa Corporal (Imc).....	29
4.1.2 Escore De Hirsutismo Ferriman-Gallwey.....	30
4.1.3 Acne.....	30
4.1.4 Regularidade Dos Ciclos.....	30
4.2 PERFIL LIPÍDICO.....	31
4.2.1 Colesterol Total.....	31
4.2.2 Colesterol De Baixa Densidade (Ldl).....	32
4.2.3 Colesterol De Alta Densidade (Hdl).....	32
4.2.4 Triglicérides (Tgs).....	32
4.3 PARÂMETROS METABÓLICOS.....	32
4.3.1 <i>Homeotases Model Assessment-Insulin Resistance</i> (Homa-Ir).....	33
4.3.2 Glicose Em Jejum.....	34
4.3.3 Insulina Em Jejum.....	34
4.4 PARÂMETROS HORMONAIS.....	34
4.4.1 Testosterona Total (Tt).....	36
4.4.2 Free-Androgen-Index (Fai).....	36
4.4.3 <i>Sex- Hormone- Biding- Globulin</i> (Shbg).....	36
5. DISCUSSÃO	38
5.1 Parâmetros Clínicos.....	38
5.2 Perfil Lipídico.....	39
5.3 Perfil Metabólico.....	39
5.3 Parâmetros Hormonais.....	40
6. CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

1. INTRODUÇÃO

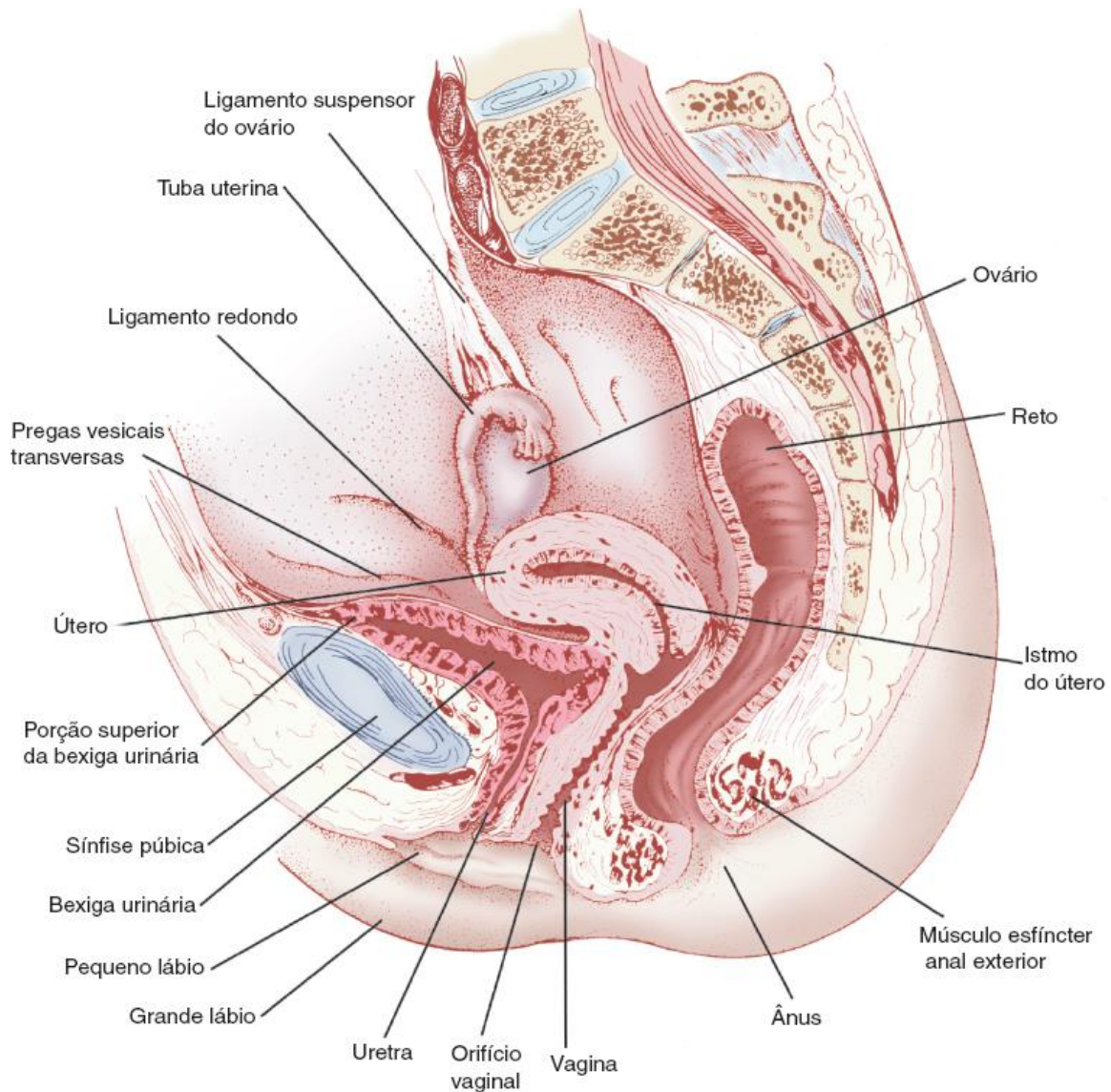
De acordo com o último censo demográfico realizado em 2019 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população brasileira totaliza a 210.147.125 habitantes, com a previsão de chegar a 223.126.917 pessoas em 2030. 50,9%, ou seja, mais da metade desse quantitativo, pertencem ao sexo feminino (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2019). Felizmente, a persistência feminina em alcançar seus interesses proporcionou várias conquistas ao longo do século XX e XXI, como por exemplo a aprovação do Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher em 1984. N referido programa foram estabelecidos princípios de integralidade e equidade, contemplando a mulher de maneira integral e em todas as fases de sua vida.

Entretanto, a igualdade de gênero ainda permanece sendo um desafio, visto que, depois de vários anos de luta pela obtenção do espaço feminino na sociedade moderna, ainda há vários paradigmas errôneos a serem rompidos (SARTORI et al; 2019). Nessa perspectiva, entender o corpo da mulher e seu funcionamento, incluindo anatomia e fisiologia, é de suma importância tanto para a prevenção de doenças relacionadas a esse sistema quanto para garantir seus direitos de atenção básica previstos pelo Ministério da Saúde (BEREK, 2014).

1.1 Anatomia do Sistema Reprodutor Feminino

O sistema genital feminino é constituído por vagina e genitália externa, útero e dois ovários (FIGURA 1). Os ovários são estruturas que medem aproximadamente 3cm de comprimento, 2 cm de largura e 1 cm de espessura, sendo responsáveis por continuar a maturação dos gametas sexuais femininos, e pela produção de hormônios sexuais, que influenciam outros órgãos do corpo. São constituídos por uma superfície de tecido epitelial, uma região cortical, na qual se localizam os folículos ovarianos constituídos pelos oócitos primários, envoltos por uma camada adjacente de células foliculares (o desenvolvimento delas irá promover a diferenciação e crescimento dos folículos); e a região medular constituída de estroma ovariano altamente vascularizado (PORTO, 2019).

FIGURA 1 – CORTE SAGITAL DA ANATOMIA DA PELVE FEMININA



FONTE: (BEREK, 2014, p. 72)

O sistema reprodutor feminino também possui duas tubas uterinas, tubo que liga os ovários ao útero, mede cerca de 12 cm de comprimento, formada principalmente por tecido muscular, e exibe movimentos de contração com objetivo de deslocar o ovócito ovulado até o útero. O corpo do útero é o local de implantação embrionária, onde irá mantê-lo durante todo o processo de desenvolvimento até o nascimento, é formado por três camadas: serosa, o miométrio (composto de musculatura lisa), e o endométrio, estrutura interna que reveste a cavidade uterina (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Por fim a vagina, um órgão em forma de tubo, responsável pelo coito, que faz ligação do útero ao meio externo, formada por musculatura lisa revestida por mucosa epitelial. A genitália

externa é constituída pelo clitóris, hímen, grandes e pequenos lábios, orifício da uretra, orifício da vagina, monte púbico, glândulas de Bartholin e glândulas parauretrais. Todas essas estruturas têm papel de proteção e auxiliam na reprodução (VIANA, L. C.; GEBER, S, 2012).

1.2 Fisiologia do Ciclo Reprodutivo Feminino

Diferentemente da gametogênese masculina, a gametogênese feminina tem início durante o desenvolvimento embrionário, de modo que os gametas femininos completam sua maturação a partir da puberdade, quando a mulher começa a ter ciclos menstruais mensais regulares (GUYTON & HALL, 2017).

O ciclo reprodutivo feminino é um processo complexo e dependente da comunicação entre diversos componentes, envolvendo basicamente o sistema nervoso (hipotálamo e hipófise), o ovário e o útero. Todos eles devem exercer suas funções coordenadamente a fim de que a concepção ocorra (BEREK, 2014). Este ciclo se divide em duas etapas: o ciclo ovariano e o ciclo uterino. Os dois ciclos se complementam, de maneira que, por meio da ação integrativa de hormônios, estabelecem um processo de inter-regulação, estimulando e inibindo órgãos e estruturas (GUYTON & HALL, 2017).

O ciclo ovariano tem duração padrão de 28 dias e se inicia com as concentrações de estrogênio e progesterona baixas, assim não há nenhum fator que bloqueia a região do núcleo arqueado do hipotálamo a produzir o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que estimula a hipófise anterior a liberar o Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e o Hormônio Luteinizante (LH), sendo eles fatores gonadotróficos que agem nas gônadas. O FSH estimula o desenvolvimento de 12 a 14 folículos ovarianos primários. (GUYTON & HALL, 2017).

Esse hormônio impulsiona o crescimento da camada externa de células da granulosa, que produzem um líquido rico em estrogênio. O líquido, por sua vez, passa a se acumular em volta do oócito, chamado de folículo antral nesse estágio. Enquanto isso, as células da granulosa e da teca, camada circundante, continuam a se desenvolver e o estrogênio proporciona o aumento de receptores adicionais de FSH e LH, fazendo com que ocorra um *feedback* positivo para o desenvolvimento de um folículo dominante. Com o aumento dos níveis de estrogênio circulantes, o hipotálamo inibe a produção do GnRH, e com isso, os níveis gonadotróficos também diminuem. A queda de FSH evita o desenvolvimento de folículos adicionais, e em resposta ao *feedback* positivo, o folículo dominante continua a crescer, enquanto os demais sofrem atresia (GUYTON & HALL, 2017).

Aproximadamente na metade do ciclo, os níveis de estrógeno atingem seu pico máximo, e em resposta, ocorre um pico na secreção de hormônio luteinizante. Os altos níveis de LH constituem o estímulo para ovulação, processo que consiste na ruptura da parede do folículo maduro. Em virtude desse rompimento, o ovócito, com um pouco de fluido folicular, o corpúsculo polar (oriundo da primeira divisão meiótica), a zona pelúcida (camada de glicoproteínas secretada pelo ovócito e células foliculares) e a coroa radiada (células derivadas do cúmulo oóforo folicular), entram na tuba uterina, onde poderá ser fertilizado. Em seguida, a parede folicular se colaba e um pouco de sangue pode entrar para dentro do folículo, que mais tarde é invadido por tecido conjuntivo, constituindo a parte mais central do corpo lúteo. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Nesse estágio do ciclo ovariano, o corpo lúteo é programado para secretar progesterona e estrógenos durante cerca de 10 a 12 dias, e caso não haja nenhum estímulo adicional, fato que ocorre quando não há concepção, as células do corpo lúteo se degeneram e seus remanescentes celulares são fagocitadas por macrófagos. O corpo *albicans* é o nome dado ao corpo lúteo depois da invasão de fibroblastos adjacentes e produção de uma cicatriz de tecido conjuntivo, rica em colágeno (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017), esse estágio caracteriza o final do ciclo ovariano.

A queda dos níveis de progesterona, devido a involução do corpo lúteo, faz com que ocorra descamação da parte funcional do endométrio, processo chamado de menstruação, correspondente à primeira fase do ciclo uterino. Sendo assim, o início desse ciclo é marcado pelo sangramento menstrual, ou fase menstrual, seguido pela fase proliferativa e, por fim, a fase secretória. Na fase proliferativa, com duração média de 14 dias, a mucosa uterina é fina e mede cerca de 0,5mm de espessura, porém os estrógenos produzidos pelos folículos ovarianos em crescimento, agem no endométrio e induz sua proliferação celular, podendo chegar a 3mm de espessura. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Por sua vez, na fase secretória, as células epiteliais do endométrio começam a acumular glicogênio, isso faz com que o lúmen das glândulas se dilate, podendo assim o endométrio alcançar sua espessura máxima de 5mm. Por fim, se não ocorrer a implantação do embrião, os níveis de progesterona caem e o suprimento sanguíneo para a região do endométrio é bloqueada, causando degeneração das artérias e células da camada funcional do endométrio, que é separada da mucosa e cai no lúmen do útero; então o sangramento começa retornando ao primeiro dia do ciclo uterino (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Todo esse conjunto de processos estão interligados e dependem do bom funcionamento do metabolismo feminino. A alteração de alguma dessas rotas, pode desencadear patologias

ginecológicas importantes, algumas delas podem interferir em vários aspectos de vida da mulher, incluindo a fertilidade. Parte dessas anormalidades hormonais e reprodutivas abrangem a endometriose, miomas, amenorreia, gravidez ectópica, aborto, partos prematuros, câncer de ovário e síndrome dos ovários policísticos (PATEL, 2018).

1.3 Síndrome do Ovário Policístico

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma endocrinopatia ginecológica comum, sem etiologia especificada, que pode afetar vários aspectos de vida de mulheres em idade fértil, incluindo sua saúde reprodutiva, metabólica, mental e cardiovascular. A incidência dessa patologia está estimada entre 4 a 12% das mulheres em todo o mundo e desde que foi estabelecido o critério diagnóstico, em 1990, tem sido identificado um aumento no número de casos. (MEIER, 2018).

Os sintomas são variáveis, sendo assim, algumas pacientes podem ser assintomáticas enquanto outras apresentarem sintomas típicos da doença. O critério de Rotterdam é o mais usado para se diagnosticar a SOP, sendo mandatório a presença de dois dos três achados – hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, disfunção menstrual e ovários policísticos.

Outros sinais podem estar associados na patologia descrita, como resistência insulínica, diabetes *melittus* tipo 2, dislipidemia, obesidade, apneia do sono, doença cardiovascular e transtornos de humor, no entanto esses não são considerados parâmetros diagnósticos (WILLIAMS; MORTADA; PORTER, 2020).

1.3.1 Etiologia e Fisiopatologia

Ao longo de vários anos desde que a SOP foi descoberta, vários estudiosos tentaram conhecer a etiologia e patogênese dessa doença. Ainda há muito o que elucidar, porém é sabido que existem alterações genéticas associadas à síndrome, como modulações epigenéticas e alterações no ambiente intrauterino. Dentre os polimorfismos genéticos conhecidos, pode-se destacar os que ocorrem nos seguintes genes: AMH, CAPN10, CD163, GCKR, MTHFR, NEGR1, NR4A1, SIRT1, RARRES2, TGF-B1, TLR2 e ICAM1. Cada um desses padrões produz metabólitos e exercem papéis diferentes no eixo imunológico-neural-endócrino da doença (PATEL, 2018).

Sabe-se ainda que a patogênese da doença vem sendo associada a alterações na ação do hormônio luteinizante (LH), aumento da resistência insulínica e uma pré-disposição a hiperandrogenismo. Ao que parece, o aumento da resistência insulínica leva a

hiperandrogenemia, devido a diminuição na síntese da proteína ligante de hormônios sexuais pelo fígado e o aumento da síntese de andrógenos nos ovários e adrenais (WILLIAMS; MORTADA; PORTER, 2020).

Devido ao desequilíbrio hormonal o ovócito não pode ser liberado, assim os folículos ovarianos permanecem no estágio antral, isso causa a formação de vários cistos nos ovários, o que leva a irregularidades menstruais e ovulatórias (PATEL, 2018).

1.3.2 Sintomas e Comorbidades Associadas

Os sintomas irão variar muito em cada paciente, mas em geral, as mulheres com SOP cursam com manifestações ginecológicas, dermatológicas ou metabólicas (WILLIAMS; MORTADA; PORTER, 2020). As manifestações dermatológicas são causadas em parte pelo hiperandrogenismo, que irá se revelar principalmente como pelos terminais (regiões de face, tórax, braços, abdômen, glúteos e coxas), alopecia androgênica e sinais de virilização (clitoromegalia, engrossamento da voz, seborreia e acne) (PATEL, 2018).

Outro sinal dermatológico que se encontra é chamado de acantose *nigricans*, áreas escurecidas em região de dobras cutâneas, devido ao aumento da resistência insulínica. Os sintomas ginecológicos se apresentam como irregularidades menstruais, oligomenorreia (atraso maior que 35 dias por um período de 6 meses) ou amenorreia (ausência de menstruação por mais de 6 meses) (WILLIAMS; MORTADA; PORTER, 2020).

Além dos sintomas mencionados acima, a SOP também está associada ao aumento do risco de chance de desenvolver diabetes *mellitus* do tipo 2, assim como elevação do risco de doenças cardiovasculares como hipertensão e dislipidemia. Além dessas, outras associações têm sido encontradas nas mulheres com SOP, como aumento do risco de doença gordurosa do fígado (esteatose hepática), transtornos de humor e apneia obstrutiva do sono. Essa última está relacionada com a obesidade, fator de bastante relevância na patogênese da doença, uma vez que tem se observado que pacientes com SOP que apresentam sobrepeso ou algum grau de obesidade têm apresentado maiores irregularidades menstruais (WILLIAMS; MORTADA; PORTER, 2020).

1.3.3 Diagnóstico

O clínico deve se atentar primeiramente à história, exame físico, focando principalmente na história menstrual da paciente, qualquer flutuação de peso, além de achados dermatológicos e exames laboratoriais complementares. O diagnóstico de SOP definitivo é baseado no critério

de Rotterdam de 2003. De acordo com o critério, a paciente deve preencher dois dos três seguintes requisitos: hiperandrogenismo, irregularidade menstrual e ovários policísticos. O hiperandrogenismo é caracterizado pela presença de acne excessiva, alopecia androgênica, hirsutismo ou pelo aumento sérico dos níveis de testosterona total ou livre. Além disso, muitas pacientes relataram disfunção menstrual que é descrita como oligomenorreia (ciclos menstruais com mais de 35 dias duração, porém menos de 6 meses) ou amenorreia (não ocorrência da menstruação por um período maior que seis meses). Por fim, ovário policístico é diagnosticado pela presença de 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9mm de diâmetro ou um ovário com mais de 10 cm³ na ultrassonografia, sendo que um ovário já é o suficiente para diagnosticar esse critério. É de extrema importância também excluir outras condições que possam causar os mesmos sintomas, incluindo gravidez, disfunção tireoidiana, hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congênita e tumores andrógenos (LEGRO et al., 2013).

1.3.4 Tratamento

O tratamento da SOP possui várias vertentes e depende do objetivo e dos efeitos clínicos desejados. A primeira opção de tratamento deve ser a mudança do estilo de vida. Essa mudança engloba dietas de controle glicêmico e prática de atividades físicas regulares. A perda de 5 a 10% do peso corporal mostrou ter repercussões positivas, principalmente no quesito do aumento da regularidade menstrual e ovulação. Por isso, os profissionais devem orientar as pacientes com diagnóstico de SOP sobre os benefícios das modificações do estilo de vida, como terapia não farmacológica, sobre os índices de fertilidade (MEIER, 2018).

Quando apenas a mudança do estilo de vida não é suficiente, deve-se adicionar intervenções medicamentosas para obter melhores resultados. Para os sintomas de hiperandrogenismo (acne excessiva, hirsutismo e alopecia), os contraceptivos orais (COs) são a primeira linha de tratamento farmacológico para pacientes em idade fértil, mas os resultados só podem ser observados após um período de seis meses, período do ciclo de crescimento do folículo capilar. Alguns exemplos de COs que podem ser empregados são: Yaz (3mg de drospirenona e 0,02mg de etinilestradiol) ou Yasmin (3mg de drospirenona e 0,03mg de etinilestradiol) (MEIER, 2018).

Os anticoncepcionais orais, quando tomados devidamente em doses diárias, aumentam os níveis de *sex hormone-binding globulin* (SHBG), uma globulina ligadora de hormônios sexuais, produzida pelo fígado que se liga aos hormônios sexuais e diminui suas frações livres no plasma sanguíneo, diminuindo a produção ovariana e adrenal de andrógenos. Os COs também são

capazes de prevenir a conversão de testosterona em sua forma mais potente, a diidrotestosterona. No entanto, entre os tipos de COs, ainda não há estudos que comprovam quais seriam a melhor escolha no tratamento da SOP. (MEIER, 2018).

Os COs também são usados como primeira linha para tratar disfunções menstruais, por aumentarem a periodicidade dos ciclos e reduzir significativamente as chances de hiperplasia endometrial. Já para mulheres que têm o desejo de engravidar, fármacos como citrato de clomifeno ou letrozol, podem ser usados para induzir ovulação, sendo preferível o último por apresentar maiores taxas de nascidos vivos em relação ao primeiro (MEIER, 2018).

É importante destacar que existem diferentes tipos de COs no mercado, a depender do componente hormonal empregado e da sua dosagem. No estudo desenvolvido por ARAÚJO et al. (2021), nota-se que diferentes COs, um à base de Ciproterona e outro à base de Dropirenona, podem levar a resultados também distintos no tratamento da SOP no que diz respeito a resposta metabólica e lipídica dos pacientes.

Como mencionado, é necessário realizar o tratamento com CO por um período mínimo de 6 meses para avaliar os resultados. Após esse tempo, caso não haja resultados esperados, um fármaco antiandrogênico, como espironolactona, pode ser associado (MEIER, 2018).

Pesquisas recentes também vêm mostrando bons resultados do tratamento através de fármacos hipoglicemiantes orais em pacientes com SOP. Um exemplo disso é a metformina (MET), um fármaco usado no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2, que reduz a resistência insulínica periférica e, por isso, pode ser adotado como terapia em mulheres com SOP. Alguns estudos mostraram que a metformina pode restaurar ciclos regulares entre 50 e 70% das mulheres diagnosticadas com SOP. Porém o impacto da metformina no aumento da fertilidade não é significativo segundo a revisão de Cochrane em 2012 relatada por WILLIAMS et al. (2020).

O corpo feminino é um sistema complexo e com diversas patologias associadas, o que inclui a síndrome do ovário policístico. Entender, portanto, os mecanismos e os diversos tratamentos disponíveis para esta doença são importantes para seu manejo correto, evitando assim possíveis intercorrências durante a vida. Ademais, salienta-se o objetivo de encontrar a melhor forma de tratamento para a mulher, no intuito de diminuir os riscos e efeitos indesejáveis dos fármacos, além de buscar por escolhas que garantem uma maior eficiência no controle de sinais e sintomas relacionados com a síndrome do ovário policístico.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

Analisar na literatura científica se há indicativos sobre a superioridade nos parâmetros clínicos, metabólicos, lipídicos e hormonais da síndrome do ovário policístico, utilizando o método de tratamento mais clássico, os contraceptivos orais em comparação com a metformina.

2.2. Objetivos Específicos

- Estabelecer critérios, com base na literatura, para comparar a eficácia do tratamento da SOP com contraceptivos orais em relação à metformina;
- Avaliar a efetividade dos contraceptivos orais e da metformina na melhora de parâmetros clínicos (IMC, hirsutismo, acne e irregularidades menstruais), perfil lipídico (CT, LDL, HDL e TG) e metabólico (glicose, insulina em jejum e HOMA-IR) e hormonais relacionados ao hiperandrogenismo (testosterona total, *free-androgen-index* e SHBG) da SOP.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de Estudo

Esta é uma revisão integrativa de literatura, desenvolvida de maneira descritiva, que se caracteriza por ser uma metodologia de pesquisa que analisa dados da literatura científica sobre um determinado tema. Para isso, dispõe-se de uma metodologia pré-definida de busca, análise e conclusão das informações encontradas.

3.2. Coleta de Dados

A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), durante o período de janeiro a abril de 2022. Os critérios estabelecidos para a escolha dessas bases de dados foram a relevância internacional, importância no campo da saúde, além da facilidade de acesso e gratuidade.

Com base nos parâmetros citados, foram utilizadas as seguintes combinações entre descritores e operadores booleanos: “Síndrome do Ovário Policístico” E (“Contraceptivos Orais” OU “Metformina”) em português; e “Polycystic Ovary Syndrome” AND (“Oral Contraceptive” OR “Metformin”, em inglês.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que abordem a temática Síndrome do Ovário Policísticos com mulheres em idade fértil, obesas ou não, que contenham em seu título e/ou resumo os descritores: Síndrome do Ovário Policístico, Contraceptivo Oral, Metformina; estudos que tenham como intervenção a metformina e ou contraceptivos orais; estudos que apresentam em seus resultados o efeito desses fármacos nos parâmetros clínicos, hormonais, lipídicos e metabólicos; artigos publicados nos últimos 10 anos, disponíveis nos idiomas inglês e/ou português; artigos disponíveis na íntegra; com acesso gratuito.

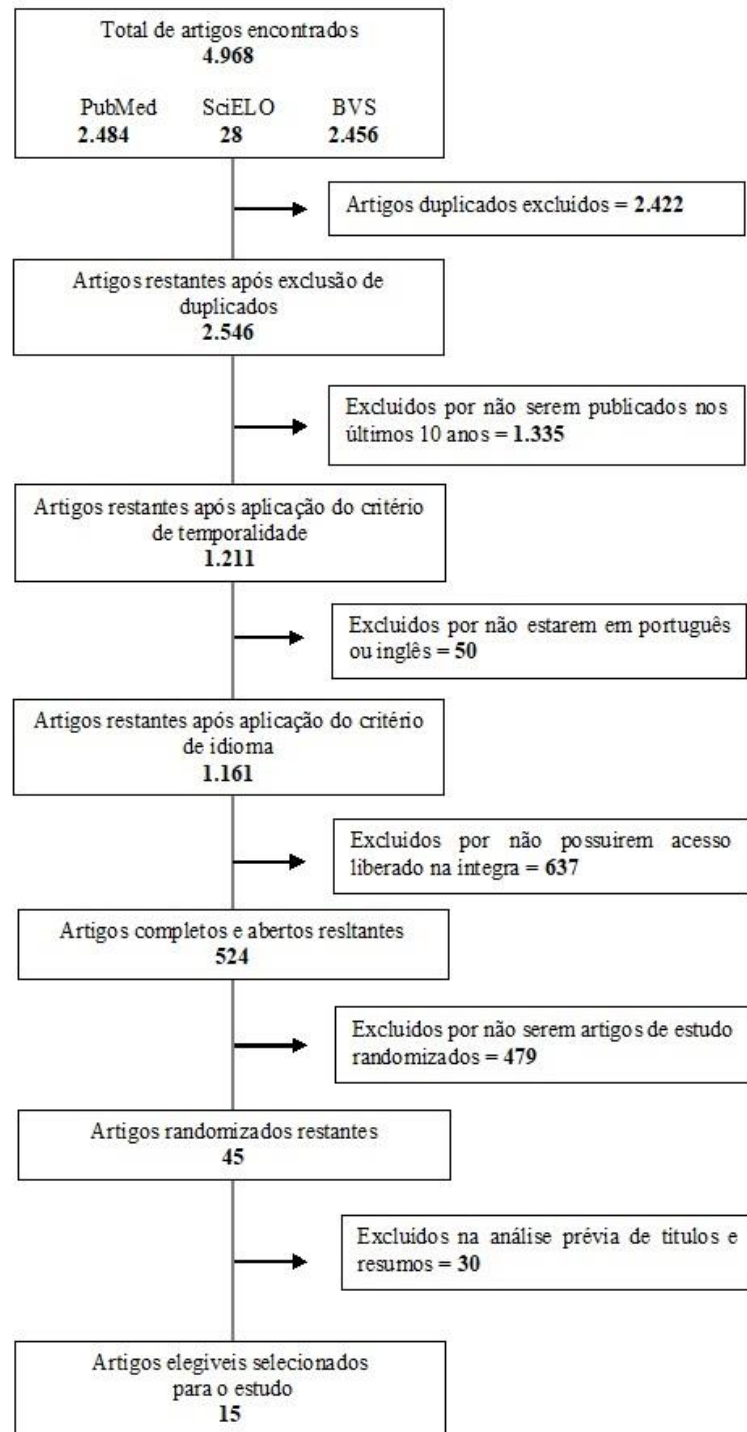
Os critérios de exclusão adotados foram: Estudos que associam, na intervenção, juntamente com a metformina e ou contraceptivo oral, outros medicamentos com que comprometam os resultados deste estudo; mulheres com condições prévias que afetem os parâmetros avaliados deste estudo (gravidez, tumores adrenais, doenças da tireoide etc.); relato de caso; editoriais e estudos duplicados.

A busca inicial resultou em 4.968 estudos. Após a aplicar os filtros correspondentes aos critérios de inclusão e eliminar os artigos duplicados em mais de uma base de dados, restaram

45 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de exclusão por meio da leitura e análise prévia dos títulos e dos resumos dos artigos, resultando por fim em 15 artigos elegíveis para essa revisão. O passo a passo detalhado de seleção desses artigos pode ser observado no Fluxograma da Figura 2.

Após a seleção dos 15 artigos que integraram essa revisão da literatura, foi feita uma leitura integral de cada trabalho para coletar e interpretar as informações expostas nos resultados dessa pesquisa. As informações coletadas para análise foram somente aquelas relacionados às intervenções com MET ou CO, outros dados apresentados nas publicações não foram incluídos na investigação do vigente estudo. Aspectos extraídos como título, ano de publicação, autores, tamanho da amostra da intervenção com MET ou CO, objetivos, tipo de intervenção/posologia e os parâmetros avaliados foram alocados e distribuídos nas tabelas encontradas nos resultados no capítulo 4.

FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ARTIGOS



FONTE: ELABORADO PELA AUTORA

4. RESULTADOS

Foram selecionados 15 artigos após análise e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. As informações acerca do título, ano de publicação e autor dos estudos estão representadas no **QUADRO 1**. Adiante, no **QUADRO 2**, revela-se a categorização dos dados a respeito dos objetivos de cada artigo, tamanho da amostra e o tipo de intervenção juntamente com sua posologia. A amostra representada está relacionada ao total de participantes que finalizaram o estudo. Além disso, dos 15 artigos selecionados, em nove as mulheres foram tratadas para MET, em quatro foram tratadas com CO e em dois estudos, as pacientes foram randomizadas para receber CO ou MET.

QUADRO 1. Caracterização dos artigos selecionados

Artigo	Ano de publicação	Autor
1. Altering Hirsutism Through Ovulation Induction in Women with polycystic Ovary Syndrome	2012	ROTH., et al.
2. Disparate effects of pharmacotherapy on plasma plasminogen activator inhibitor-1 in women with Polycystic ovary syndrome	2013	KOIOU., et al.
3. Short term monotherapy with GLP-1 receptor agonist liraglutide or PDE 4 inhibitor roflumilast is superior to metformin in weight loss obese PCOS women: a pilot randomized study	2015	JENSTERLE., et al
4. Short-term combined treatment with exenatide and metformin for overweight/obese women with polycystic ovary syndrome	2021	MA., et al.
5. The effect of Alfacalcidol and Metformin on Phenotype Manifestations in Women with Polycystic Ovary Syndrome – a Preliminary Study	2016	DRAVECKÁ., et al.
6. The effects of diferente therapeutic modalities on cardiovascular risk fators in women with Polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study	2018	BODUR., et al.
7. Comparing the individual effects of metformin and rosiglitazone and their Combination in obese women with Polycystic ovary syndrome: a randomizes controlled trial	2020	LI, Y., et al
8. Short-term therapy with Combination dipeptidyl/metformin Extended realese (XR) is superior to saxagliptin or	2017	ELKIND-HIRSCH., et al

metformin XR monotherapy in prediabetic women with Polycystic ovary syndrome: a single-blind, randomized, pilot study		
9. Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome	2015	LEGRO., et al.
10. Effect of phlebotomy versus oral contraceptives containing cyproterone acetate on the clinical and biochemical parameters in women with polycystic ovary syndrome	2019	BEHBOUDI-GANDEVANI., et al
11. Body Composition is Improved During 12 Months' Treatment With Metformin Alone or Combined With Oral Contraceptives Compared With Treatment With Oral Contraceptives in Polycystic Ovary Syndrome	2014	GLINTBORG., et al
12. Combined oral contraceptives plus spiro lactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: a one year randomized clinical trial	2017	ALPAÑÉS., et al
13. The efficacy of Tung's acupuncture for sex hormones in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial	2019	CAO., et al
14. The relative deficit of GDF15 in adolescent with PCOS be changed into an abundance that reduces liver fat	2021	ZEGHER., et al
15. Metformin induces a prompt decrease in LH-stimulated testosterone response in women with PCOS independent of its insulin-sensitizing effects	2014	KURZTHALER., et al

QUADRO 2. Características metodológicas dos estudos selecionados.

Artigo	Tamanho da amostra	Objetivos	Tipos de intervenção/Posologia
1	505	Investigar se mulheres que ovularam em resposta ao tratamento com citrato de clomifeno, metformina ou ambos tiveram melhora do hirsutismo, em comparação com aquelas que não ovularam	Pacientes receberam tratamento padrão de citrato de clomifeno, metformina de liberação prolongada XR 1000mg, duas vezes ao dia ou uma combinação dos dois por 6 ciclos
2	73	Acessar mudanças nos níveis de <i>plasminogen activator inhibitor 1</i> (PAI-1) durante o tratamento	Mulheres não obesas foram tratadas com metformina 850mg por 6 meses. Enquanto o grupo obeso foi instruído a

		com metformina e durante o processo de perda de peso	seguir dieta e praticar atividades físicas pelo mesmo período
3	41	Avaliar se liraglutida ou roflumilaste, quando comparados a metformina, afeta significativamente o peso corporal em mulheres obesas com SOP	Receberam metformina 1000mg ou liraglutida (LIRA) 1,2 mg ou roflumilast (ROF) 500 mg por 12 semanas
4	50	Explorar os efeitos terapêuticos da exenatida (semanal) combinada com MET no peso corporal, como também nos parâmetros metabólicos e endócrinos em mulheres obesas/sobrepeso com SOP	Pacientes foram tratadas com MET (5000mg, 3 vezes ao dia) ou um tratamento combinado (COM) (MET 500mg, exenatide 2mg QW) por 12 semanas
5	32	Avaliar o efeito da suplementação com vitamina D em comparação com MET, ou combinação dos dois, em mulheres com hiperandrogenismo e irregularidades menstruais	Pacientes foram tratadas por 6 meses com alfacacidiol (grupo 1) 1 micrograma por dia, alfacacidiol + metformina (grupo 2) 1,700-2,550mg por dia e metformina (grupo 3), mesma dose
6	61	Avaliar os efeitos do CO sozinho ou combinado com MET nos fatores de risco metabólicos da SOP	Pacientes foram tratadas com 3mg drospirenona + 30 mg de etinilestradiol ou, essa mesma dose de CO combinada com 1700mg de MET por 6 meses

7	204	Comparar os efeitos da metformina, rosiglitazona e a combinação dos dois em mulheres com SOP	Foram administradas 1500mg/dia de metformina (grupo 1), rosiglitazona, 4mg/dia (grupo 2) e metformina 1500mg/dia e rosiglitazona, 4mg/dia (grupo 3) por 6 meses
8	34	Avaliar a eficácia do inibidor da dipeptidil peptidase-4 saxagliptina (SAXA), metformina de liberação prolongada (MET) e combinação (SAXA-MET) em pacientes com SOP	Pacientes foram randomizadas para SAXA-MET (5mg/2000mg), ou SAXA (5mg) ou MET (2000mg) por 16 semanas
9	149	Determinar a eficácia da prevenção nas anormalidades reprodutivas e metabólicas em mulheres obesas/sobrepeso com SOP	Mulheres foram randomizadas para receber: 1) contraceptivo oral (CO) (etinilestradiol 20mg/1mg acetato de norestienona) 2) Modificação do estilo de vida, medicação para perder peso (sibutramina ou orlistat) 3) Combinação dos dois tratamentos por 16 semanas
10	57	Comparar as respostas clínicas do tratamento com flebotomia ou CO contendo acetato de ciproterona em mulheres com SOP	Pacientes foram randomizadas para: Flebotomia e CO (35µm etinilestradiol + 2mg de acetato de ciproterona) por 3 meses
11	65	Avaliar se o tratamento com MET ou MET + CO seria mais eficaz que CO sozinho na melhora da composição corporal em mulheres com SOP	As pacientes foram randomizadas para receber por 12 semanas MET (2g/d), CO (150mg desogestrel + 30µg etinilestradiol) ou uma combinação dos dois na mesma dose
12	31		

		Comparar a MET com CO + espironolactona em termos de eficácia e segurança em fatores de risco, cardiometabólicos e efeitos adversos de mulheres com SOP	Pacientes receberam MET (850mg/2x dia), CO (30µg etinilestradiol + 150µg desogestrel) + espironolactona (100mg/dia) por 12 meses
13	57	Analisar se a acupuntura de Tung pode ser um método de tratamento complementar para a SOP e compará-lo com CO	Pacientes foram randomizadas para CO (2mg acetato de ciproterona + 0,035mg etinilestradiol) por 12 semanas
14	58	Testar a hipótese em que a SOP em adolescentes não obesas é caracterizada por baixas concentrações de GDF15 circulantes	Pacientes receberam CO (20µg de etinilestradiol + 100mg de levonogestrel) ou espironolactona (50mg) + pioglitazona (7,5mg) + MET (850mg) por 12 meses
15	19	Testar a hipótese de que a MET pode ter uma resposta ovariana hiperandrogênica por um efeito direto no sistema enzimático ovariano, independente do seu efeito sensibilizante de insulina, em mulheres com SOP	Pacientes receberam MET (500mg/ 2x ao dia) por uma semana, seguido por 500mg/3x ao dia completando 20 semanas de terapia

Quanto ao tipo de contraceptivo oral, foram encontrados estudos que utilizaram: combinado de drospirenona (DRSP) e etinilestradiol (EE); combinado de acetato de norestitenona (NRD) e EE; acetato de ciproterona (CPA) e EE; combinado de desogestrel (DSG) e EE; combinado de levonogestrel (LVG) e EE.

Os estudos selecionados apresentaram informações sobre pelo menos um dos parâmetros clínicos (IMC, Escore Ferriman- Gallwey, acne e regularidade dos ciclos), perfil lipídico (colesterol total, lipoproteína de baixa densidade e lipoproteína de alta densidade), metabólico (glicose em jejum, insulina em jejum e *Homeotases Model Assessment-Insulin Resistance*) e parâmetros hormonais relacionados ao hiperandrogenismo (testosterona total, *free-androgen-index* e SHBG).

Com relação ao índice de massa corporal (IMC), este é um critério importante para avaliar a obesidade, uma comorbidade prevalente na SOP. O Escore Ferriman-Gallway (escore F-G) é muito utilizado para avaliar hirsutismo nessa e em outras doenças. Já a acne e a

regularidade dos ciclos são sintomas prevalentes e de importância clínica para a avaliação da SOP.

O perfil lipídico e metabólico é relevante para avaliar comorbidades associadas a eventos cardiovasculares, diabetes, obesidade e síndrome metabólica. Além disso, os parâmetros hormonais relacionados ao hiperandrogenismo são importantes para estimar os prejuízos trazidos pela alteração desses.

A seguir, serão apresentados os resultados encontrados nessa revisão de literatura a respeito de cada um desses parâmetros analisados. Para essa análise, foram consideradas as respostas em termo de aumento ou redução de cada parâmetro clínico, metabólico, lipídico e hormonal considerado. Para julgar se houve aumento ou uma redução de certa característica, foram levados em conta apenas as mudanças de valores com significância estatística.

Destaca-se ainda que, nas tabelas seguintes foram incluídos apenas os estudos que avaliaram pelo menos um dos aspectos considerados em relação à cada parâmetro: clínico, metabólico, lipídico e hormonal. E não foram apresentados valores de base, valores finais e nem valores das variações observadas para cada aspecto primeiro porque não houve padronização entre a apresentação desses resultados em todos os 15 artigos analisados (alguns apresentavam os valores de base e finais, e outros apenas a variação ocorrida). Além disso, os parâmetros estatísticos e as metodologias de medida foram individuais para cada trabalho, por isso considera-se que, para esse estudo, o julgamento entre “aumento” e “redução” faz mais sentido do que os valores respectivos (já que não se conseguiu padronizar a comparação entre esses valores). Para comparar os resultados obtidos em relação ao MET e CO, foram contabilizadas as quantidades de “aumento” e “redução” em relação ao número total de trabalhos que avaliaram cada aspecto.

4.1 Parâmetros Clínicos

Foram analisados o IMC, F-G score, acne e irregularidades menstruais e os resultados estão representados na **QUADRO 3**.

QUADRO 3. Avaliação dos parâmetros clínicos em grupos de pacientes que receberam terapia com metformina ou com contraceptivos orais.

Artigo	Forma de terapia	Tempo	IMC	Escore Ferriman-Gallaway	Acne	Regularidade dos Ciclos
1	MET	6 ciclos	Não avaliado	Diminuiu	Não avaliado	Não avaliado

2	MET	6 meses	Diminuiu	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
3	MET	12 semanas	Sem alteração relevante	Não avaliado	Não avaliado	Sem alteração relevante
4	MET	12 semanas	Diminuiu	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
5	MET	6 meses	Não avaliado	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante	Melhora da regularidade
7	MET	6 meses	Diminuiu	Sem alteração relevante	Diminuiu	Melhora da regularidade
8	MET	16 semanas	Diminuiu	Não avaliado	Não avaliado	Melhora da regularidade
10	CO (CPA +EE)	12 semanas	Sem alteração relevante	Diminuiu	Não avaliado	Não avaliado
11	MET	12 meses	Diminuiu	Sem alteração relevante	Não avaliado	Não avaliado
	CO (DSG + EE)	12 meses	Aumentou	Sem alteração relevante	Não avaliado	Não avaliado
12	MET	12 meses	Diminuiu	Sem alteração relevante	Não avaliado	Sem alteração relevante
13	CO (CPA + EE)	12 semanas	Diminuiu	Não avaliado	Não avaliado	Melhora da regularidade
14	CO (EE+LVG)	12 meses	Aumentou	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
15	MET	3meses	Sem alteração relevante	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado

IMC = Índice de Massa corporal; MET = Metformina; CO = Contraceptivo Oral; CPA = Acetato de Ciproterona; EE = Etinilestradiol; DSG = Desogestrel; LVG = Levonogestrel.

4.1.1 Índice De Massa Corporal (IMC)

Dos 15 artigos incluídos no presente estudo, em 11 foi analisado o IMC das pacientes. Desses, sete estudos tiveram como intervenção a MET (artigos: 2, 3, 4, 7, 8, 12, e 15), três com CO (artigos: 10, 13, 14) e um (artigo 11) tem como intervenção MET e CO. Dos oito estudos em que um dos braços de tratamento foi MET, em seis deles houve redução do IMC das participantes após a finalização do ensaio, enquanto em apenas dois deles não foi observado alteração desse parâmetro. Já nos estudos em que o braço do tratamento foi CO, em dois artigos observou-se incremento do IMC, 1 deles observou redução e um não se observou alteração significativa.

Portanto, considerando os desempenhos de cada tratamento, observa-se que entre os tratamentos realizados com MET predomina a redução de IMC. Já entre os tratamentos com CO observou-se uma variação nas tendências. Constatou-se ainda que, COs contendo progesterona do tipo Ciproterona, também foram capazes de reduzir o IMC das pacientes, no entanto o mesmo resultado não foi encontrado com anticoncepcionais contendo outros tipos de progesterona (levonorgestrel e desogestrel), que tiveram aumento desse parâmetro.

4.1.2 Escore De Hirsutismo Ferriman-Gallwey

Acerca do hirsutismo, a avaliação foi através do Escore Ferriman-Gallwey (F-G escore). Diante disso, esse parâmetro foi avaliado em seis artigos, sendo cinco deles tiveram braços de tratamento com MET e dois com CO (nota-se que em um desses artigos, foram avaliados ambos os tratamentos). Em apenas um artigo cuja intervenção era MET e um artigo cuja intervenção era CO foram observadas reduções no F-G *score*. Nos demais, as mudanças não foram estatisticamente significantes. Assim, pode-se observar que a intervenção com MET não tem efeito significativo sobre o hirsutismo e que a quantidade de análises com CO não foi suficiente para estabelecer nenhuma tendência para esse tratamento.

4.1.3 Acne

Apenas dois estudos avaliaram a acne, ambos com intervenção realizadas com MET. Houve divergência entre as tendências observadas nesses dois trabalhos, pois no primeiro, sem alteração relevante desse parâmetro na amostra enquanto o segundo relata melhora da acne no braço de tratamento com MET. Sendo assim, não foi possível afirmar qual efeito predominante do MET e nem do CO sobre a acne.

4.1.4 Regularidade Dos Ciclos

A regularidade do ciclo menstrual foi avaliada em seis estudos, cinco deles com intervenção com MET e apenas um com intervenção com CO. A melhora da regularidade do ciclo menstrual foi observada na maioria desses estudos, para ambos os braços de tratamento (em três tratamentos com MET e em um tratamento com CO), confirmando que tanto a intervenção com MET quanto a intervenção com CO são capazes de auxiliar na regulação menstrual.

4.2 Perfil Lipídico

Os resultados sobre o perfil lipídico estão apresentados na **QUADRO 4** abaixo.

QUADRO 2. Mudanças do perfil lipídico em pacientes que receberam terapia com metformina ou contraceptivos orais.

Artigo	Terapia	Tempo	CT	LDL	HDL	TG
4	MET	12 semanas	Aumentou	Sem alteração relevante	Aumentou	Aumentou
7	MET	6 meses	Diminuiu	Diminuiu	Aumentou	Diminuiu
8	MET	16 semanas	Diminuiu	Diminuiu	Sem alteração relevante	Aumentou
9	CO	16 semanas	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Aumentou
10	CO	12 semanas	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante	Aumentou
12	MET	12 meses	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante
14	CO	12 meses	Não avaliado	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante
15	MET	3 meses	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante

CT = Colesterol Total. CO = Contraceptivo Oral. HDL = Colesterol de Alta Densidade. LDL = Colesterol de Baixa Densidade. MET = Metformina. TG = Triglicérideo.

4.2.1 Colesterol Total

Em relação à avaliação do colesterol total, seis estudos avaliaram esse parâmetro. Dos cinco estudos com MET, em dois não tiveram alteração desse parâmetro, em dois foi constatado redução de CT e em um (estudo 4), foi observado aumento desse fator. Apenas o estudo 10 com CO foi avaliado o colesterol total, e não se observou alteração significativa.

Como não houve predominância isolada de nenhum comportamento (aumento, redução ou sem alteração), não se pode afirmar nem que CO nem que MET tem efeitos significativos sobre o CT.

4.2.2 Colesterol De Baixa Densidade (LDL)

A medida do LDL foi avaliada por sete estudos, dos quais cinco tiveram MET como intervenção e dois tiveram CO como intervenção. Observou-se redução do LDL em apenas dois estudos, ambos feitos com MET. Nos estudos restantes, tanto com MET quanto com CO, não foram observadas alterações no valor de LDL. Portanto a tendência nesse estudo de revisão é de que tanto MET, quanto CO tendem a não provocar alterações no LDL.

4.2.3 Colesterol De Alta Densidade (HDL)

O HDL também foi avaliado em sete estudos, um total de cinco estudos com MET e um total de dois estudos com CO avaliaram esse parâmetro. Em relação ao efeito do MET sobre o HDL, notou-se aumento desse parâmetro em dois estudos, mas, nos demais não foi constatada nenhuma mudança significativa. No que tange aos estudos com CO, ambos não resultaram em alterações significativas nos valores de HDL. Sendo assim, pode-se afirmar que a tendência observada nesse estudo de revisão é de que tanto MET, quanto CO não tem efeito expressivo sobre o HDL.

4.2.4 Triglicerídeos (TGs)

Os TGs foram avaliados em oito estudos. Em cinco desses estudos a intervenção foi MET. Desses, em 2 não foram observadas alterações significativas nos índices de TGs. EM dois constatou-se aumento desse parâmetro e em apenas verificou-se queda no valor dos TGs. Dessa forma, não se pode afirmar nenhum efeito predominante do MET sobre o triglicerídeo.

No entanto, dos três estudos dos quais usaram como terapia o CO, em dois observou-se aumento de TGs e o último não foi relatada alteração significativa desse parâmetro, ficando evidenciado que, de fato, o tratamento da SOP com base em CO tende elevar os índices de triglicerídeos.

4.3 Parâmetros Metabólicos

Os parâmetros metabólicos avaliados no estudo foram o *Homeostases Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR), glicose em jejum e insulina em jejum. O HOMA-IR é um método mais utilizado para avaliar clinicamente a resistência insulínica, seu cálculo é baseado na glicose em jejum e níveis plasmáticos de insulina (DINIZ, M. F. H. S. *et al.*, 2020). Esses parâmetros são importantes para avaliar resistência à insulina, o risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 e síndrome metabólica (BEREK, 2014). Os resultados obtidos sobre esses parâmetros se encontram na **QUADRO 5**.

QUADRO 5. Avaliação dos parâmetros metabólicos em pacientes que receberam terapia com metformina ou contraceptivos orais.

Artigos	Terapia	Tempo	HOMA-IR	Glicose em jejum	Insulina em jejum
2	MET	6 meses	Sem alteração relevante	Diminuiu	Sem alteração relevante
3	MET	12 semanas	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante
4	MET	12 semanas	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante
6	CO	6 ciclos	Aumentou	Sem alteração relevante	Não avaliado
	MET	6 ciclos	Diminuiu	Diminuiu	Não avaliado
7	MET	6 meses	Diminuiu	Diminuiu	Diminuiu
8	MET	16 semanas	Diminuiu	Diminuiu	Não avaliado
10	CO	12 semanas	Diminuiu	Não avaliado	Diminuiu
11	MET	12 meses	Sem alteração relevante	Não avaliado	Sem alteração relevante
	CO	12 meses	Sem alteração relevante	Não avaliado	Sem alteração relevante
12	MET	12 semanas	Sem alteração relevante	Diminuiu	Sem alteração relevante
14	CO	12 meses	Aumentou	Não avaliado	Aumentou
15	MET	3 meses	Não avaliado	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante

CO = Contraceptivo Oral. MET = Metformina. HOMA-IR = Modelo de Avaliação da Homeostase.

4.3.1 *Homeostases Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR)

O HOMA-IR foi avaliado em 10 estudos. Desse total, o braço de tratamento com MET foi analisado em oito artigos e o braço de tratamento com CO em quatro artigos. Deve-se

destacar que em 2 artigos foram adotadas as duas intervenções). Dos estudos que avaliaram o efeito de MET, em cinco não foram relatadas alterações significativas e em três observou-se queda do critério. Ademais, nos estudos onde foram medidos os efeitos dos COs, foi observado aumento desse critério em dois deles, redução em um e no outro não foram observadas alterações significativas.

Diante disso, pode-se constatar que o tratamento com COs tende a aumentar os índices de HOMA-IR. No caso dos tratamentos com MET, apesar do maior número de apontamentos terem sido relacionados ao efeito insignificativo sobre esse parâmetro, percebe-se que a tendência é contrária ao observado com os COs, já que não se constatou aumento em nenhum dos oito estudos envolvendo esse tipo de intervenção.

4.3.2 Glicose Em Jejum

Em sete estudos avaliou-se os índices de glicose em jejum, todos com intervenção de MET e um com ambas as intervenções (MET e CO). Entre esses estudos, 5 relataram queda na glicose em jejum durante o período de intervenção e nos demais não se observou alteração significativa desse parâmetro. Diante disso, pode-se notar que enquanto a metformina demonstrou ser benéfica para diminuir os índices de glicose em jejum, o tratamento com CO não surgiu efeito neste parâmetro de avaliação.

4.3.3 Insulina Em Jejum

Os teores de insulina em jejum foram avaliados em oito estudos. A MET foi avaliada em seis desses estudos e os COs em três deles. Entre os estudos com MET, cinco não se evidenciou nenhuma alteração significativa e em um observou-se uma queda dos índices. Entre os três estudos que avaliaram o efeito do CO, cada um concluiu-se por resultados diferentes, sendo um pelo aumento, um pela redução e outro pelo qual não houve alteração significativa nos índices.

Portanto, talvez em função da pequena quantidade de estudos analisados com esse parâmetro, não se possa afirmar nada sobre a influência dos COs sobre a insulina em jejum. Todavia, foi possível constatar que o tratamento com MET, na maioria dos casos, tende a não alterar os níveis do critério analisado.

4.4 Parâmetros Hormonais

Os resultados dos parâmetros hormonais estão apresentados na **QUADRO 6** abaixo. Foram avaliados a testosterona total (TT), *Free-androgen-index* ou índice de andrógeno livre (FAI) e *sex hormone-binding globulin* (SHBG), que é uma globulina ligadora de hormônios sexuais.

Tabela 3. Avaliação dos parâmetros hormonais e relacionados ao hiperandrogenismo em pacientes que receberam terapia com metformina ou contraceptivos orais.

Artigo	Terapia	Tempo	TT	FAI	SHBG
1	MET	Aprox.-6 meses	Diminuiu	Diminuiu	Aumentou
2	MET	6 meses	Diminuiu	Diminuiu	Aumentou
3	MET	12 semanas	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante
4	MET	12 semanas	Diminuiu	Não avaliado	Não avaliado
5	MET	6 meses	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante
7	MET	6 meses	Diminuiu	Não avaliado	Não avaliado
8	MET	16 semanas	Diminuiu	Diminuiu	Sem alteração relevante
9	CO	16 semanas	Diminuiu	Não avaliado	Aumentou
10	CO	12 semanas	Diminuiu	Diminuiu	Aumentou
11	MET	12 meses	Diminuiu	Não avaliado	Sem alteração relevante
	CO	12 meses	Diminuiu	Não avaliado	Aumentou
12	MET	12 semanas	Diminuiu	Não avaliado	Não avaliado
13	CO	12 semanas	Diminuiu	Não avaliado	Não avaliado

14	CO	12 meses	Diminuiu	Diminuiu	Não avaliado
15	MET	3 meses	Diminuiu	Sem alteração relevante	Sem alteração relevante

CO = Contraceptivo Oral. MET = Metformina. TT = Testosterona Total. FAI = *Free-androgen-index*. SHBG = *Sex hormone-binding globulin*.

4.4.1 Testosterona Total (TT)

A testosterona total foi avaliada em cinco estudos com intervenção de CO e em 10 estudos com intervenção de MET. Dos 10 estudos com MET, a redução da TT foi constatada em oito deles e nos outros dois a alteração não foi significativa. Já nos estudos com CO, observou-se redução da TT em todos os casos. Isso mostra que ambos os braços de tratamento são eficientes na redução desse parâmetro, como almejado no tratamento da SOP. Mas, como a redução ocorreu em 100% dos estudos com CO e em 80% dos estudos com MET, pode-se considerar que existe uma relativa superioridade do primeiro em relação ao segundo, quando o efeito desejado é a queda da TT.

4.4.2 Free-Androgen-Index (FAI)

O *Free- Androgen- Index* (FAI) foi avaliado em oito estudos, dois deles com CO e seis com MET. Nos dois primeiros, foi observado uma queda desse fator, enquanto nos estudos com MET, houve um contrabalanço entre três estudos que apontaram redução da FAI e outros três estudos que apontaram não haver alteração significativa. Mais uma vez, comparando os estudos envolvendo MET e CO, nota-se um desempenho superior do CO (100% dos casos em que foi avaliado) na redução da FAI, em comparação com o observado para o MET (50% dos casos em que foi avaliado).

4.4.3 *Sex- Hormone- Biding- Globulin* (SHBG)

A proteína SHBG foi avaliada em nove estudos, o braço de tratamento com MET foi realizado em sete deles e o tratamento com CO em três, ressalta-se aqui um estudo abordando os dois processos. Nos ensaios com MET, alterações não relevantes foram observadas em cinco estudos e nos outros dois estudos, observou-se aumento de SHBG. Nos três estudos feitos com CO foi relatado um aumento dessa proteína

Assim, pode-se intuir em relação ao efeito dos dois fármacos que, enquanto com o uso de COs observou-se incremento dos níveis de SHBG, evidenciou-se no uso da MET, de não gerar efeito significativo sobre nos índices dessa proteína.

5. DISCUSSÃO

Durante a avaliação dos artigos analisados nessa pesquisa houve dificuldade em encontrar ensaios randomizados que envolvessem a análise de CO e suas repercussões na SOP, quando comparado aos estudos com MET, nos últimos 10 anos, visto que foram encontradas apenas seis investigações com CO, sendo que em duas delas foi avaliado MET conjuntamente. Esse impasse pode ter ocorrido em face das limitações impostas pela pandemia de 2020 e seus impactos sobre as pesquisas científicas. Mas, é importante considerara também a influência do recorte temporal dessa revisão sobre esse resultado. Foram selecionados apenas artigos publicados nos últimos 10 anos, porém, sabe-se que o tratamento com CO já é uma intervenção convencional para a SOP, cujos efeitos já são difundidos pela quantidade de estudos realizados no passado, sobre essa intervenção. Estudos esses que podem ter sido excluídos dessa revisão de literatura em função do recorte temporal adotado.

Além disso, destaca-se também que a maioria dos estudos encontrados tiveram um tempo de intervenção relativamente curto, de três a seis meses. Sendo que, apenas três deles contou com 12 meses de tratamento (artigos 11, 12 e 14). Portanto, verifica-se a indispensabilidade de ensaios com maior tempo de intervenção para averiguar os efeitos do CO e MET nos sintomas da SOP a longo prazo.

5.1 Parâmetros Clínicos

A tendência observada nessa revisão foi de redução do IMC para pacientes tratadas com MET e com CO a base de ciproterona. Ressalta-se que essa tendência é confirmada em outras fontes bibliográficas, como por exemplo, no estudo retrospectivo de IWATA *et al.* (2015) que avaliaram os efeitos de MET e CO em melhorar a resistência insulínica e identificou que CO contendo ciproterona foi mais eficaz na redução do IMC. DINIZ *et al.* (2020) também observaram que pacientes com $IMC \geq 25\text{kg/m}^2$ podem ter benefícios com uso de MET para melhorar critérios como peso.

Além disso, de acordo com NADERPOOR *et al.* (2015), a terapia com MET, quando adicionada a modificações de estilo de vida, pode ter papel importante no manejo da perda de peso e regulação do ciclo menstrual, porém os mesmos autores constataram que são necessárias mais pesquisas em padrão ouro de evidência científica, incluindo mulheres com vários intervalos de IMC. Nesse sentido, fica evidenciado que a metformina tem papel relevante no

IMC de pacientes. Já em relação ao contraceptivo oral, isso pode variar de acordo com a composição desse medicamento.

Quanto ao escore F-G, acne exarcebada e regularidade dos ciclos, os dados foram insuficientes nesse estudo para concluir a existência de um fármaco superior ao outro nesse contexto. Apesar de constatado o efeito benéfico de ambos em relação a regularidade do ciclo menstrual, não foi possível avaliar qual desses teria um efeito mais expressivo. Isso se mostra em concordância com uma metanálise realizada por COSTELLO *et al.* (2014), que encontrou dados limitados para suportar a ideia de que os COs seriam superiores a MET na regularização dos ciclos menstruais. Porém, vale ressaltar que os COs são considerados primeira linha de tratamento farmacológico para hirsutismo, acne excessiva e para regulação dos ciclos em função dos benefícios já concretizados dessa intervenção sobre esses sinais da SOP (MELO *et al.*, 2017).

5.2 Perfil Lipídico

Não foi possível chegar a uma conclusão exata sobre o efeito do MET e nem do CO sobre o colesterol total, nem sobre o HDL e LDL com base apenas nos resultados presentes nos artigos que fizeram parte dessa revisão. No entanto, analisando o perfil lipídico como um todo e levando em conta também os efeitos sobre o triglicerídeo, pode-se afirmar que os COs tendem a prejudicar o perfil lipídico das pacientes.

Esse resultado está em concordância com o que foi observado por AMIRI *et al.* (2017), que documentaram que os COs, independentemente do tipo de progestina utilizado podem piorar o perfil lipídico, dependendo do tempo de uso destes.

Vale ressaltar que alterações do perfil lipídico como elevação de TGs e LDL, assim como diminuição dos níveis de HDL já foram associadas com o excesso de andrógenos, que compõem a fisiopatologia da doença (WILD *et al.*, 2011). Portanto, acredita-se que a ausência de tendência clara em relação ao colesterol tenha se dado devido aos lapsos de tempo aos quais as pacientes foram submetidas aos tratamentos, como já comentado nessa discussão. A maioria dos estudos aplicou as intervenções por tempo inferior a 6 meses, período considerado baixo para avaliar tais parâmetros.

5.3 Perfil Metabólico

Em relação ao HOMA-IR, os resultados dessa revisão mostraram que esse parâmetro tende a aumentar em tratamentos com CO. Em tratamentos com MET, predominaram os

resultados que demonstram alterações não significativas do HOMA-IR. Não se pode dizer que a duração do tratamento foi o que influenciou a não alteração do HOMA-IR, já que nos estudos com maior tempo de duração, 6 e 12 meses (artigos 2 e 11), também não foram observadas alterações. Mesmo com esses achados, é importante salientar que outros estudos constataram que metformina reduz o índice HOMA-IR e melhora sensibilização insulínica (IWATA *et al.*, 2015., VALE *et al.*, 2021).

Apesar da tendência de aumento do HOMA-IR ter predominado entre os estudos com CO, é interessante observar que isso pode variar de acordo com o progestagênio utilizado em cada CO. No estudo realizado com CO a base de ciproterona (CPA), foi observado uma redução do HOMA-IR, por exemplo. Já nas análises com outros tipos de progesterona (drospirenona e levonorgestrel), o aumento do HOMA-IR de fato predominou. Isso pode ter ocorrido devido aos efeitos de CPA sobre a diminuição de andrógenos, o que pode resultar em melhora da resistência insulínica, fato que MELO *et al.*, (2017) haviam demonstrado em sua pesquisa.

A superioridade do MET em comparação ao CO em relação à redução da glicose em jejum foi clara, reduzindo em 5 de 7 estudos na qual esse parâmetro foi analisado. Já no que diz respeito a insulina em jejum, com base nesses resultados, também não houve evidências suficientes de que MET possa influenciar os níveis de insulina em jejum, pois houve decréscimo em apenas um estudo, no restante a variação não foi significativa. Porém, esses resultados não estão de acordo com outros estudos que mostraram uma redução significativa de insulina em jejum com MET (WU *et al.*, 2008; ALI *et al.*, 2019; ZHENG *et al.*, 2019).

Cabe ressaltar que o mesmo fato observado em relação aos diferentes tipos de progesterona empregados nos COs descritos anteriormente para o HOMA-IR, também foi observado para a insulina em jejum. No CO a base de CPA, houve redução da insulina em jejum enquanto no CO a base de levonorgestrel houve aumento desse parâmetro. Com isso, seria relevante outras pesquisas recentes que envolvessem os efeitos de diferentes classes de CO no metabolismo da glicose, visto que foi observado, que os COs podem alterar o metabolismo da glicose em mulheres sem diabetes *mellitus* (LOPEZ; GRIMES; SCHULZ, 2014).

No geral, analisando os aspectos metabólicos como um todo, pode-se entender que o tratamento da SOP com MET apresenta um potencial superior em relação a melhoria das taxas metabólicas, quando comparado com os COs.

5.3 Parâmetros Hormonais

A respeito dos parâmetros hormonais e relacionados ao hiperandrogenismo percebe-se nessa pesquisa que os dois fármacos apresentam influências positivas na queda dos níveis de testosterona total, além de melhorar o FAI e aumentar os níveis de SHBG, porém alguns estudos com MET revelaram discordâncias sobre o efeito nesses parâmetros, ao contrário dos estudos com CO que, apesar de serem poucos, foram capazes de melhorar os parâmetros avaliados em sua totalidade.

O fato de outras pesquisas também já terem demonstrado que COs foram mais eficazes que MET em reduzir os níveis de testosterona total agrega em credibilidade para realizar a afirmação sobre a superioridade dos COs na regulação hormonal de pacientes com SOP (IWATA *et al.*, 2015; COSTELLO *et al.*, 2007). Com isso, essa pesquisa sugere que CO se mostra mais eficaz que a MET em diminuir os níveis de TT, FAI e elevar os valores de SHBG.

6. CONCLUSÃO

Com base nos critérios adotados para realização dessa revisão Integrativa da Literatura e considerando as informações analisadas nos artigos incluídos no estudo, observou-se que tanto os COs quanto a MET apresentaram resultados similares para a maioria dos parâmetros. Sobretudo relacionados aos parâmetros clínicos como IMC, acne excessiva, F-G *score* e regularidade dos ciclos.

Em relação aos efeitos dos tratamentos com MET e com CO sobre o perfil lipídico e parâmetros metabólicos das pacientes com SOP, denota-se com essa pesquisa que, apesar de não se chegar a uma conclusão exata a respeito de cada um dos parâmetros analisados individualmente (CT, LDL, HDL, TG e HOMA-IR, insulina e glicose em jejum), ao considerar esses perfis como um todo, pode-se entender que o tratamento da SOP com MET apresenta um potencial superior em relação a melhoria das taxas metabólicas em comparação com CO e que CO tende a prejudicar o perfil lipídico das pacientes.

Quanto aos níveis de testosterona total, *free-androgen-index* e a proteína SHBG, constata-se que, apesar dos poucos estudos encontrados com CO, esse fármaco foi mais eficaz que a MET nesses parâmetros.

Por fim, devido às limitações de dados encontrados, novos estudos clínicos poderiam contribuir para o entendimento da relação de tratamento entre os CO e a MET no contexto da SOP. Essa revisão será importante para embasar novas pesquisas nessa área, uma vez que apresenta informações relevantes sobre o tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, D., SHAH, M., ALI, A., MALIK, M. O., REHMAN, F., BADSHAH, H., EHTESHAM, E. AND VITALE, S. G. **Treatment with metformin and combination of metformin plus pioglitazone on serum levels of il-6 and il-8 in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial.** *Hormone and Metabolic Research*, v. 51, n. 11, p. 714–722, 2019. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1018-9606>. Acesso em: 26 jun. 2022.

ALPAÑÉS, M., ÁLVAREZ-BLASCO, F., FERNÁNDEZ-DURÁN, E., LUQUE-RAMÍREZ, M. AND ESCOBAR-MORREALE, H. F. **Combined oral contraceptives plus spironolactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: a one-year randomized clinical trial.** *European Journal of Endocrinology*, v. 177, n. 5, p. 399-408, nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/eje-17-0516>. Acesso em: 26 jun. 2022.

AMIRI, M., RAMEZANI TEHRANI, F., NAHIDI, F., KABIR, A., AZIZI, F. AND CARMINA, E. **Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins.** *Metabolism*, v. 73, p. 22-35, ago. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.05.001>. Acesso em: 24 jun. 2022.

ARAÚJO, B.; ALBUQUERQUE, M.; LOPES, I. **Estudo comparativo do perfil metabólico e antropométrico de pacientes com a síndrome dos ovários policísticos em tratamento com anticoncepcionais orais contendo drospirenona ou ciproterona.** *Research, Society and Development*, 10(10), p.e340101018983. 2021. Disponível em: <https://> Acesso em: 24 jun. 2022.

BEHBOUDI-GANDEVANI, S., ABTAHI, H., SAADAT, N., TOHIDI, M. AND RAMEZANI TEHRANI, F. **Effect of phlebotomy versus oral contraceptives containing cyproterone acetate on the clinical and biochemical parameters in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial.** *Journal of Ovarian Research*, v. 12, n. 1, 30 ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0554-9>. Acesso em: 26 jun. 2022.

BEREK. **Tratado de Ginecologia.** Grupo GEN, 2014. 978-85-277-2398-5. Disponível em: < <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2398-5/>.> Acesso em: 2021 ago. 18.

BODUR, S., DUNDAR, O., KANAT-PEKTAS, M., KINCI, M. F. AND TUTUNCU, L. **The effects of different therapeutic modalities on cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study.** *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 57, n. 3, p. 411-416, jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.04.015>. Acesso em: 26 jun. 2022.

CAO, Y., CHEN, H., ZHAO, D., ZHANG, L., YU, X., ZHOU, X. AND LIU, Z. **The efficacy of Tung's acupuncture for sex hormones in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial.** *Complementary Therapies in Medicine*, v. 44, p. 182 188,

jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.04.016>. Acesso em: 26 jun. 2022.

COSTELLO, M. F., SHRESTHA, B., EDEN, J., JOHNSON, N. AND MORAN, L. J. **Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome.** Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007. Disponível em: Acesso em: 23 jun. 2022.

DE ZEGHER, F., DÍAZ, M., VILLARROYA, J., CAIRÓ, M., LÓPEZ-BERMEJO, A., VILLARROYA, F. AND IBÁÑEZ, L. **The relative deficit of GDF15 in adolescent girls with PCOS can be changed into an abundance that reduces liver fat.** Scientific Reports, v. 11, n. 1, 29 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86317-9>. Acesso em: 26 jun. 2022.

DINIZ, M. D. F. H. S., BELEIGOLI, A. M. R., SCHMIDT, M. I., DUNCAN, B. B., RIBEIRO, A. L. P., VIDIGAL, P. G., BENSEÑOR, I. M., LOTUFO, P. A., SANTOS, I. S., GRIEP, R. H. AND BARRETO, S. M. **Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and metabolic syndrome at baseline of a multicentric Brazilian cohort: ELSA-Brasil study.** Cadernos de Saúde Pública, v. 36, n. 8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00072120>. Acesso em: 23 jun. 2022.

DRAVECKÁ, I., FIGUROVÁ, J., JAVORSKÝ, M., PETRÍKOVÁ, J., VALKOVÁ, M. AND LAZÚROVÁ, I. **The Effect of Alfacalcidol and Metformin on Phenotype Manifestations in Women with Polycystic Ovary Syndrome – a Preliminary Study.** Physiological Research, p. 815-822, 15 out. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.33549/physiolres.933266>. Acesso em: 26 jun. 2022.

ELKIND-HIRSCH, K. E., PATERSON, M. S., SEIDEMANN, E. L. AND GUTOWSKI, H. C. **Short-term therapy with combination dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin/metformin extended release (XR) is superior to saxagliptin or metformin XR monotherapy in prediabetic women with polycystic ovary syndrome: a single-blind, randomized, pilot study.** Fertility and Sterility, v. 107, n. 1, p. 253-260.e1, jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.023>. Acesso em: 26 jun. 2022.

GLINTBORG, D., ALTINOK, M. L., MUMM, H., HERMANN, A. P., RAVN, P. AND ANDERSEN, M. **Body Composition Is Improved During 12 Months' Treatment With Metformin Alone or Combined With Oral Contraceptives Compared With Treatment With Oral Contraceptives in Polycystic Ovary Syndrome.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 99, n. 7, p. 2584-2591, 1 jul. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1135>. Acesso em: 26 jun. 2022.

GUYTON, A.C.; HALL J.E. **Tratado de Fisiologia Médica.** Editora Elsevier. 13^a ed., 2017. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151550/>. Acesso em: 2021 ago. 18.

IBGE | Portal do IBGE | IBGE. **Ibge.gov.br.** Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/en/home-eng.html>. Acesso em: 18 jan. 2022.

IWATA, M. C., PORQUERE, L., SORPRESO, I. C. E., BARACAT, E. C. AND SOARES JÚNIOR, J. M. **Association of oral contraceptive and metformin did not improve insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome.** Revista da Associação Médica Brasileira, v. 61, n. 3, p. 215-219, jun. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.03.215>. Acesso em: 23 jun. 2022.

JENSTERLE, M., SALAMUN, V., KOCJAN, T., VRTACNIK BOKAL, E. AND JANEZ, A. **Short term monotherapy with GLP-1 receptor agonist liraglutide or PDE 4 inhibitor roflumilast is superior to metformin in weight loss in obese PCOS women: a pilot randomized study.** Journal of Ovarian Research, v. 8, n. 1, 2 jun. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0161-3>. Acesso em: 26 jun. 2022.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica - Texto & Atlas, 13ª edição.** [Rio de Janeiro]: Grupo GEN, 2017. 9788527732178. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527732178/>. Acesso em: 2022 jan. 18.

KOIOU, E., TZIOMALOS, K., KATSIKIS, I., DELKOS, D., TSOURDI, E. AND PANIDIS, T. **Disparate effects of pharmacotherapy on plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels in women with the polycystic ovary syndrome.** HORMONES, v. 12, n. 4, p. 559-566, 15 out. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1444>. Acesso em: 26 jun. 2022.

KURZTHALER, D., HADZIOMEROVIC-PEKIC, D., WILDT, L. AND SEEGER, B. E. **Metformin induces a prompt decrease in LH-stimulated testosterone response in women with PCOS independent of its insulin-sensitizing effects.** Reproductive Biology and Endocrinology, v. 12, n. 1, p. 98, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-98>. Acesso em: 26 jun. 2022.

LEGRO, R. S., DODSON, W. C., KRIS-ETHERTON, P. M., KUNSELMAN, A. R., STETTER, C. M., WILLIAMS, N. I., GNATUK, C. L., ESTES, S. J., FLEMING, J., ALLISON, K. C., SARWER, D. B., COUTIFARIS, C. AND DOKRAS, A. **Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 100(11), p.4048-4058, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2778>. Acesso em: 26 jun. 2022.

LEGRO, R. S.; SILVA, A. A.; EHRMANN, D. A.; HOEGHER, K. M.; MURAD, M. H.; PASQUALI, R.; WELT, C. K. **Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An endocrine society clinical practice guideline.** Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 98, n. 12, p. 4565-4592, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>. Acesso em: 20 jan. 2022

LI, Y., TAN, J., WANG, Q., DUAN, C., HU, Y. AND HUANG, W. **Comparing the individual effects of metformin and rosiglitazone and their combination in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial.** Fertility and Sterility, v. 113, n. 1, p. 197-204, jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.011>. Acesso em: 26 jun. 2022.

LOPEZ, L., GRIMES, D. AND SCHULZ, K. **Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus.** Cochrane Database of

Systematic Reviews, 30 abr. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006133.pub5>. Acesso em: 25 jun. 2022.

MA, R., DENG, Y., WANG, Y., ZHU, S., DING, X. AND SUN, A. **Short-term combined treatment with exenatide and metformin for overweight/obese women with polycystic ovary syndrome**. Chinese Medical Journal, v. 134, n. 23, p. 2882-2889, 3 nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001712>. Acesso em: 26 jun. 2022.

MEIER, R. K. **Polycystic Ovary Syndrome**. Nursing Clinics of North America, v. 53, n. 3, p. 407–420, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.04.008>. Acesso em: 20 jan. 2022.

MELO, A., REIS, R., FERRIANI, R. AND VIEIRA, C. **Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits**. Open Access Journal of Contraception, v. Volume 8, p. 13-23, fev. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/oajc.s85543>. Acesso em: 25 jun. 2022.

NADERPOOR, N., SHORAKAE, S., DE COURTEN, B., MISSO, M. L., MORAN, L. J. AND TEEDE, H. J. **Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis**. Human Reproduction Update, v. 21, n. 5, p. 560-574, 2015.

PATEL, S. **Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy**. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, v. 182, n. February, p. 27–36, 2018. Disponível em: [10.1016/j.jsbmb.2018.04.008](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.04.008). Acesso em: 20 jan. 2022.

PORTO, C. C. **Semiologia Médica, 8ª edição**. Grupo GEN, 2019. 9788527734998. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527734998/>. Acesso em: 2021 ago. 18.

ROTH, L. W., HUANG, H., LEGRO, R. S., DIAMOND, M. P., COUTIFARIS, C., CARSON, S. A., STEINKAMPF, M. P., CARR, B. R., MCGOVERN, P. G., CATALDO, N. A., GOSMAN, G. G., NESTLER, J. E., MYERS, E. R., ZHANG, H. AND SCHLAFF, W. D. **Altering Hirsutism Through Ovulation Induction in Women with Polycystic Ovary Syndrome**. Obstetrics & Gynecology, v. 119, n. 6, p. 1151-1156, jun. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31825618fb>. Acesso em: 26 jun. 2022.

SARTORI, A. C.; AMARO, A. G. V.; CARNIER, M.; AL., E. **Cuidado Integral à Saúde da Mulher**. [Porto Alegre]: Grupo A, 2019. 9788595029538. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595029538/>. Acesso em: 2022, jan. 20.

VALE, V. A. L. D., SOSSI, L. M. C., AGNOLIN, A. A., PINHEIRO, A. L. D. E. S., SOUZA, B. P. C., FERRARI, C. A., SOUZA, G. S. D., PATICCIÉ, G. F., LOURENÇO, M. H. T. AND MARTINS, O. C. **O Uso de Metformina no Tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos / The Use of Metformin in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome**. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 2, p. 4426-4436, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-036>. Acesso em: 23 jun. 2022.

VIANA, L. C.; GEBER, S. **Ginecologia**. [Rio de Janeiro]: MedBook Editora, 2012. 9786557830604. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786557830604/>. Acesso em: 2022 jan. 18

WILD, R. A., CARMINA, E., DIAMANTI-KANDARAKIS, E., DOKRAS, A., ESCOBAR-MORREALE, H. F., FUTTERWEIT, W., LOBO, R., NORMAN, R. J., TALBOTT, E. AND DUMESIC, D. A. **Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 95, n. 5, p. 2038-2049, 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article/95/5/2038/2596456?login=false>>. Acesso em: 23 jun. 2022.

WILLIAMS, T.; MORTADA, R.; PORTER, S. **Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescent females**. Clinical Obstetrics and Gynecology, v. 63, n. 3, p. 544–552, 2020. Disponível em: [https:// 10.1097/GRF.0000000000000538](https://10.1097/GRF.0000000000000538). Acesso em: 20 jan 2022

WU, J., ZHU, Y., JIANG, Y. AND CAO, Y. **Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on clinical, endocrine and metabolic factors in women with polycystic ovary syndrome**. Gynecological Endocrinology, v. 24, n. 7, p. 392-398, jan. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09513590802217027>. Acesso em: 25 jun. 2022.

ZHENG, S., LIU, E., ZHANG, Y., LONG, T., LIU, X., GONG, Y., MAI, T., SHEN, H., CHEN, H., LIN, R., ZHENG, Y., XIE, Y. AND WANG, F. **Circulating zinc- α -glycoprotein is reduced in women with polycystic ovary syndrome but can be increased by exenatide or metformin treatment**. Endocrine Journal, v. 66, n. 6, p. 555–562, Marc. 2019. Disponível em: <http://10.1507/endocrj.ej18-0153>. Acesso em: 26 jun 2022.