

NUCEM

REVISTA

REVISTA DA SOCIEDADE DE GINECOLOGIA E MASTOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

MARÇO 2020 • Volume 2 • Número 4 - Revista Trimestral

ISSN 2675-1062

Miomatose Uterina



ÍNDICE



5 ANUNCIANTES

7 A PROPÓSITO

Semiologia Invasiva das Mamas

9 AGENDA DE EVENTOS

Confira a programação.

10 ATITUDE EMPREENDEDORA

Gestão de Tempo.
(por que você não tem tempo?)

11 MATÉRIA DE CAPA

Miomatose Uterina

14 CONCURSO MÉDICOS FOTÓGRAFOS

16 NOTÍCIAS

18 PUBLICAÇÃO

25 NORMAS DE PUBLICAÇÃO

Entenda as normas de publicação da revista NUCEM para que seu conteúdo possa ser publicado.

SOGIMA-RJ **DESDE 2006** **TRABALHANDO PELA** **SAÚDE DA MULHER**



EXPEDIENTE

Revista NUCEM (Núcleo de Estudos da Mulher)
ISSN 2675-1062

Fundadores
Alessandro Queiroz Quintanilha
Catarina Merath Gonzaga
Luiz Antonio Vieira
Michelle de Souza Queiroz Silva

Comercial
Michelle de Souza Queiroz Silva

Editor: Luiz Antonio Vieira

Corpo Editorial
Bartolomeu da Câmara França
Júlio Cesar Ferreira da Rocha
Luiz Antonio Vieira
Neury Rollemberg Filho

Marketing
Marco Antonio Arantes Vieira

Diagramação e Projeto Gráfico
Alessandro Queiroz Quintanilha

Sociedade de Ginecologia e Mastologia do Estado do Rio de Janeiro / SOGIMA-RJ
Avenida Ernani do Amaral Peixoto, 55 sala 409 - Niterói. (21) 3381-7965
Diretoria (gestão 2020-2024)
Presidente: Luiz Antonio Vieira
Secretário Geral: Júlio Cesar Ferreira da Rocha
Secretário Adjunto: Marcos Porto de Oliveira
Tesoureiro Geral: Neury Rollemberg Filho
Tesoureiro Adjunto: Bartolomeu da Câmara França

Comissões:
Diretor das Comissões Científicas
Bartolomeu da Câmara França.

Consultor da Comissão de Ginecologia
Sandra Maria Garcia de Almeida.

Consultor da Comissão de Mastologia
Luiz Vieira e Marcos Porto de Oliveira.

Consultor da Comissão de Radiologia
Miguel Alexandre.

Consultor da Comissão de Oncologia
Claudio Calazan do Carmo.

A Revista NUCEM é distribuída gratuitamente para todos os membros associados, alunos e ex-alunos dos Cursos de Pós-Graduação e Extensão da SOGIMA-RJ / Consultórios e Clínicas e Hospitais da Cidade do Rio de Janeiro, Macaé (RJ), Mogi Guaçu (SP) e Niterói (RJ)

A Revista NUCEM é uma publicação trimestral vinculada à Sociedade de Ginecologia e Mastologia do Estado do Rio de Janeiro / SOGIMA-RJ

Os artigos científicos publicados são de inteira responsabilidade de seus autores, não expressando, necessariamente, a opinião desta revista.



ANUNCIANTES

Clínica Niterói

páginas: 13 e 17

Sociedade de Ginecologia e Mastologia do Estado do Rio de Janeiro

páginas: 3, 8, 16 e 24

Para ter seu anúncio publicado na Revista do NUCEM faça seu contato em:

email: nucem@sogima-rj.com / telefone: (21) 3381-7965



SEJA UM ANUNCIANTE NA REVISTA NUCEM

Edições de Junho, Setembro e Dezembro - 2019 já disponíveis em revistanucem.com

Revista da Sociedade de Ginecologia e Mastologia do Estado do Rio de Janeiro

ISSN: 2675-1062

Conteúdo de qualidade para médicos

Profissionais renomados e de excelência

Foco em Saúde da Mulher

(21) 3381-7965

REVISTA NUCEM
REVISTA DA SOCIEDADE DE GINECOLOGIA E MASTOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



SOGIMA-RJ.COM

OPINIÃO

Luiz Vieira (nucem@sogima-rj.com)



As notícias preocupantes que recebemos hoje (29/03/2020) dando conta do recrudescimento da pandemia, principalmente na Itália, Espanha e Nova York, resultando em grande aumento no número de mortos nos traduz um cenário de real desconhecimento de todo o potencial deste vírus.

Não podemos correr o risco de minimizar a capacidade destrutiva do coronavírus e, com isto, relaxarmos as condutas de restrição.

Sabemos que na grande maioria de países, incluindo o Brasil, os serviços de saúde pública não estavam preparados para enfrentar esta pandemia, e que somente poderão fazer frente a esta crise se conseguirmos tempo para nos equiparmos e reagir.

Não temos armas contra o coronavírus então diminuir a sua velocidade de avanço é fundamental.

Atenção as recomendações da Organização Mundial de Saúde, do Ministério da Saúde, das Secretarias de Saúde e das Sociedades Médicas. Estas são as autoridades a serem ouvidas e consideradas quando se trata de Saúde Pública.

Sabemos das consequências econômicas decorrentes do “fique em casa” e também sabemos o quanto vai ser difícil encontrar um ponto de equilíbrio entre este isolamento social e a manutenção das atividades econômicas.

A Sociedade de Ginecologia e Mastologia do Estado do Rio de Janeiro / SOGIMA-RJ vem fazendo a sua parte orientando e adotando medidas para retardar o avanço desta pandemia suspendendo aulas, encontros e reuniões presenciais.

Juntos Vamos Superar.

Luiz Antonio Vieira
Presidente da SOGIMA-RJ.

SEMILOGIA INVASIVA DAS MAMAS – PUNÇÕES

Luiz Vieira (nucem@sogima-rj.com)



As punções fazem parte de um grupo de investigação semiológica invasiva que podem ser realizadas sem internações e quando necessário sob anestesia local. Isto faz agilizar o diagnóstico das lesões nodulares das mamas e nos permite tratar estratégias de tratamento.

A **Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF)** é um método simples, rápido, de baixo risco de complicações e de baixo custo. Está indicado nas lesões palpáveis principalmente na diferenciação de lesões sólidas ou císticas. As complicações possíveis são sangramento, com possível desenvolvimento de hematoma, Infecção e, mas raramente, pneumotórax. Tem como desvantagem o fato de que o material obtido é insuficiente em 35 a 45 por cento das punções e o método é operador dependente, ou seja, o sucesso da investigação depende da sensibilidade e experiência do profissional que executa a punção. O diagnóstico citológico é limitado na determinação de lesão invasiva ou não.

A **Core Biopsy** é a punção com agulha grossa do tipo True-Cut acoplada a sistema de disparo automatizado. A agulha possui uma parte interna com uma fenda próxima à sua extremidade. No disparo a agulha interna avança e atravessa a lesão; em seguida, a parte externa da agulha avança com força, cortando o tecido alojado na fenda, obtendo assim o fragmento.

Técnica: com a paciente deitada (decúbito dorsal ou lateral) é feita a marcação na pele da projeção do tumor alvo da biópsia. Após assepsia e anestesia da pele é feito uma incisão de 3-4mm. A agulha é alinhada à lesão para permitir que ela avance e atravesse a mesma após o disparo. Se possível fazer controle pré e pós-disparo pela ultrassonografia. É feita a retirada da agulha e após retraindo a capa externa o fragmento retirado e colocado no formol. Devem ser feitas entre 5 a 10 punções obtendo-se no mínimo 5 fragmentos de boa qualidade.

Em relação à PAAF, a Core Biopsy apresenta a vantagem de retirar material suficiente para estudo histopatológico, podendo diferenciar lesão invasiva de in situ. Em relação às biópsias

excisionais, a core biopsy tem menor custo e dispensa internação.

As desvantagens do método são índices maiores de falso-negativo quando comparado as biópsias incisionais. Devemos considerar que o avanço rápido da agulha no momento do disparo pode ocasionar um "deslocamento epitelial", no qual as células deslocadas para o tecido adjacente podem resultar em falso diagnóstico de lesão invasiva.

Na **Mamotomia** são utilizadas sondas de calibre maior quando comparado com as agulhas da Core Biopsy, e que utilizam um sistema de vácuo para conseguir a retirada de fragmentos maiores e de maneira contígua. Isto é conseguido através de uma única inserção da sonda em relação as múltiplas inserções da Core Biopsy.

Técnica: A sonda é colocada ao lado ou no meio da lesão e o tecido é aspirado para o interior de abertura próxima à extremidade da sonda por força de sucção criada por sistema de vácuo. A lâmina giratória interna corta o tecido e o fragmento obtido é trazido para fora, sem precisar retraindo a sonda. A operação é repetida girando-se a sonda e repetindo a operação de corte. Ao final um clipe deve ser deixado no local para marcação do sítio da lesão removida.

A mamotomia está indicada em lesões BI-RADS 4 e 5 e, eventualmente, lesões BI-RADS 3. Em lesões sólidas e ou constituída de microcalcificações, pode ser guiada por USG ou por estereotaxia.

Está contraindicada em pacientes com mamas pequenas ou finas durante a compressão. Pacientes portadoras de discrasias sanguíneas.

Por vantagens temos a retirada de mais tecido, de forma contígua; menos resultados falso-negativos que a Core Biopsy; maior sensibilidade para microcalcificações; requer apenas uma única inserção da sonda; possibilidade de aspirar o hematoma ou instilar mais anestésico através da sonda, durante o procedimento.

A mamotomia pode provocar mais sangramento e formação de hematoma, já que são utilizadas sondas de maior calibre que as agulhas da core biopsy.

A propósito:

Antes da Biópsia

- Cuidados com as pacientes portadoras de coagulopatias ou hepatopatias.
- Suspender o uso de AAS pelo risco de sangramentos e hematomas.
- Pacientes diabéticas, portadoras de próteses valvares cardíacas ou com antecedentes de febre reumática considerar o risco de infecção.
- Investigar antecedentes de alergia a anestésicos.
- Preencher o "Termo de Consentimento Informado"

Após a Biópsia

- Orientar a compressão local com gelo por 5 a 10 minutos.
- Fazer curativo compressivo e rever a paciente em 48 horas.
- Recomendar repouso relativo na primeira semana.
- Dar atenção aos sinais de inflamação (vermelhidão e calor na pele)



» PAAF



» Core Biopsy



» Mamotomia

2

de abril

Dia Mundial da Conscientização do Autismo

“QUANDO NOS CONSCIENTIZAMOS AS PEÇAS SE ENCAIXAM”

Sogima RJ

AGENDA DE EVENTOS

III Congresso Regional da Sociedade de Ginecologia e Mastologia do Estado do Rio de Janeiro / SOGIMA-RJ

Dias 28, 29, 30 e 31 de maio de 2020.

Informações: <http://sogima-rj.com/congresso/>

Atenção: Por conta da pandemia do corona vírus toda a programação de eventos do trimestre ficou comprometida sendo adiada ou cancelada.

Nós estaremos aguardando até os primeiros dias de maio para definir, em função da pandemia, o adiamento e para que data.



GESTÃO DE TEMPO

Milena Cristina (nucem@sogima-rj.com)



Por que você não tem tempo?

Sabe por que muitos insistem que não conseguem gerir seu **tempo**? Porque na verdade gestão de tempo não existe. Não negociamos com ele, não há controle sobre o tempo.

O relógio passa igualmente para um desempregado e um milionário, e o que diferencia as pessoas mais produtivas são apenas suas **escolhas**. Estamos a todo momento escolhendo o que fazer com o nosso tempo.

No instante que você acorda já está fazendo sua primeira escolha do dia: levantar ou ficar mais um pouquinho na cama?

São as escolhas baseadas na clareza e perspectiva da vida que você está projetando que vão determinar o seu sucesso. É preciso perspectivas reais de tempo para evitar outro mal chamado **procrastinação**, que nada mais é do que ter o hábito de postergar tudo que pode durante seu dia.

Para qualquer pessoa que almeja ter o tempo a seu favor é necessário primeiramente ter **clareza** do que realmente quer construir e principalmente do que possui no que diz respeito a recursos internos e externos para conquistar a vida ou seu negócio ideal. Muitas pessoas tem várias idéias mas não se dedicam a tirá-las da cabeça de forma

organizada para passar para o próximo passo: planejamento. Nossa mente não foi feita para servir de agenda. Sem contar que se escrevermos, aumentamos muito as chances de colocar em prática, segundo estudos. Mas é escrever e não digitar!

O **Planejamento** é o segundo grande aliado, pois através dele você terá previsibilidade e capacidade para lidar com tudo que não pode controlar: os **imprevistos**.

Lembrando que todo planejamento deve ser flexível e adaptável. As coisas podem mudar no meio do caminho, aliás, você também pode mudar, seja de estratégia, de desejo, de mentalidade e nesse caso é só reajustar sua rota e seguir em frente. O planejamento não pode ser engessado e te manter refém dele.

Mas sabe onde pode estar o ponto chave do seu tempo estar ou não sendo produtivo? Na execução com prazo real. Um planejamento com metas de tempo desajustadas só pode te levar a outro sentimento: **frustração**. Calcule seus prazos de acordo com a sua realidade e com a sua rotina. Não adianta querer seguir padrões de produtividade que não são ajustáveis à sua vida.

Qualquer tarefa a ser executada precisa de **disciplina**, que na minha opinião nada mais é do que fazer o que deve ser feito apesar das condições que se apresentam.

É você ter consciência de que o sucesso e o fracasso de qualquer projeto, idéia ou sonho está nas suas mãos, ou seja, na forma como você reage frente aos problemas e aos desafios na sua trajetória.

Se você é um empreendedor que projeta um negócio sustentável precisa entender que o seu futuro vai depender do seu comportamento, das suas ações e das escolhas de hoje. O **futuro** é construído no presente.

E por último, mas tão importante quanto cada passo que descrevi aqui, temos a **métrica**.

Tudo precisa ser feito com estratégia e ser medido depois de aplicado. Você precisa entender o que faz sentido para você, para o seu negócio e além disso ter o autoconhecimento para fazer as mudanças necessárias para o seu crescimento pessoal e profissional.

Todas as palavras em que eu dei destaque nesse texto são muito comuns na vida de qualquer empreendedor, e algumas vezes deixadas de lado. Todo caminho a ser percorrido exige necessariamente um tempo de estudo, planejamento, execução, métrica e comemoração.

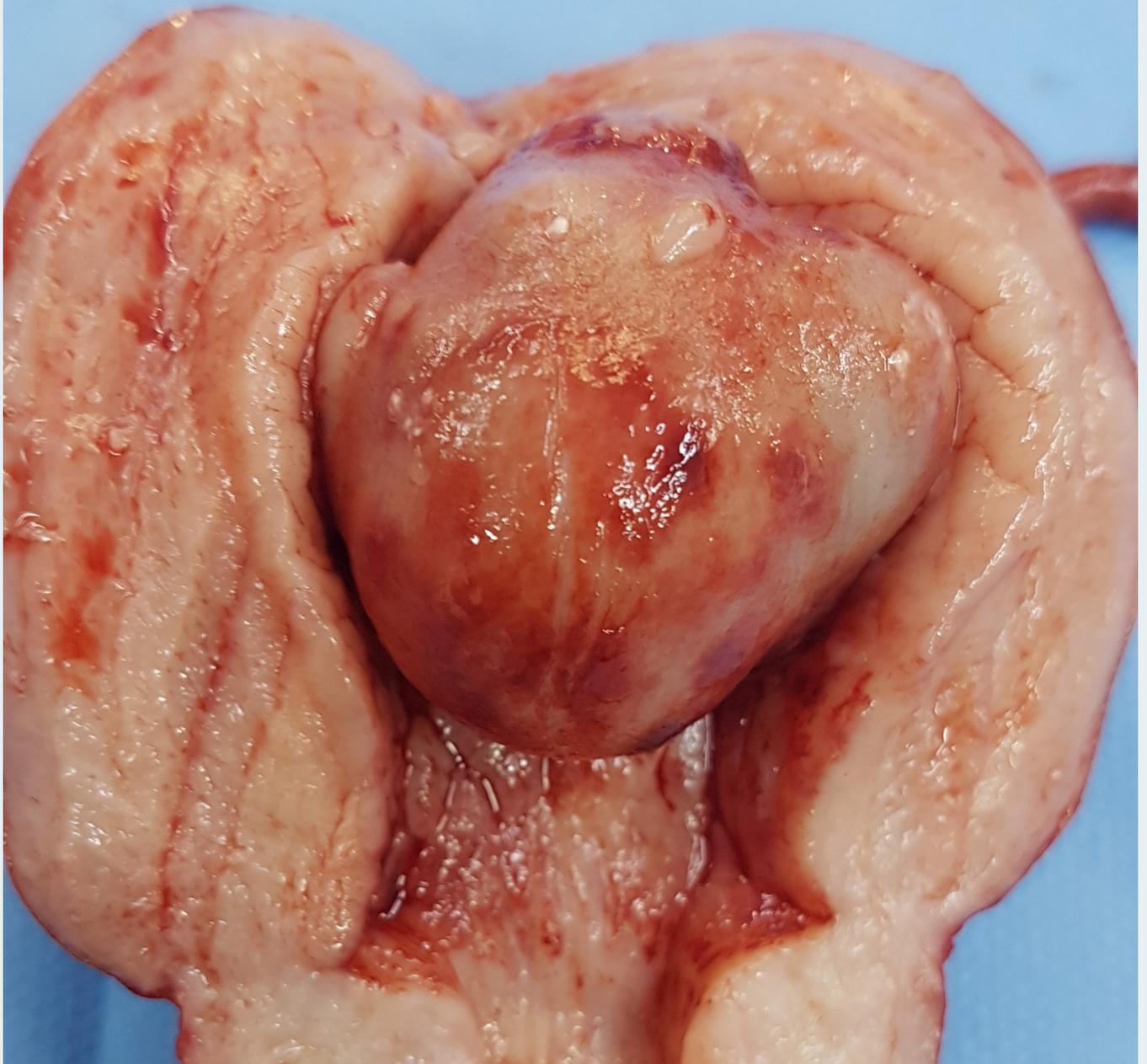
Milena Cristina.

Fisioterapeuta, Empresária, Mentora de Produtividade. Especialista em Home Office

MIOMATOSE UTERINA

Luiz Vieira (nucem@sogima-rj.com)

Miomas são tumores sólidos benignos constituídos por tecido muscular e fibroso. São tumores hormônio-dependente que acometem um quarto das mulheres em sua fase reprodutiva e são frequentemente assintomáticos. Sua incidência diminui depois da menopausa.



Miomas são tumores sólidos benignos constituídos por tecido muscular e fibroso. São tumores hormônio-dependente que acometem um quarto das mulheres em sua fase reprodutiva e são frequentemente assintomáticos. Sua incidência diminui depois da menopausa.

Pela sua localização os miomas, para fins didáticos, podem ser classificados em subseroso (pediculado), intramural, submucoso, intra-ligamentar.

Estima-se que os miomas são responsáveis por alterações da função reprodutiva causando infertilidade em 3% dos casos. Nestas pacientes a ocorrência de abortamento de repetição bem como o trabalho de parto prematuro, as hemorragias pós-parto criam uma condição de infertilidade. Normalmente estas condições são causadas por miomas submucosos.

O tratamento pode ser conservador, através do acompanhamento por imagem, medicamentoso ou cirúrgico. A abordagem cirúrgica (miomectomia) deve ser indicada com critério já que podem ocorrer complicações, como sangramentos intra-operatório importantes por vezes a ponto de indicar uma histerectomia. As aderências peritoneais e as sinéquias intra-uterinas também são complicações frequentes.

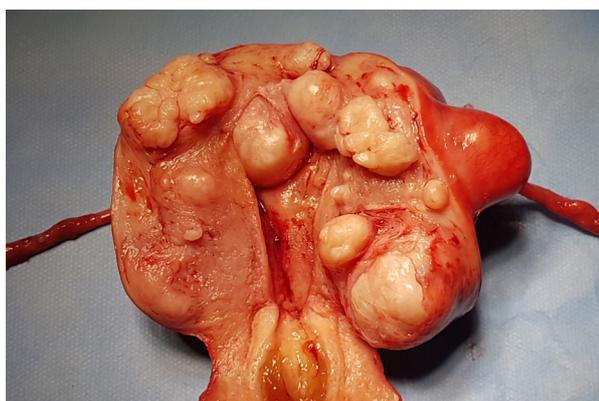
A embolização é uma técnica alternativa indicada pelo ginecologista e realizada pelo radiologista intervencionista com indicações específicas (dores e sangramentos). Os resultados nem sempre são satisfatórios produzindo pequena diminuição dos miomas. Devemos considerar quando indicado nos tumores grandes e de crescimento rápido a impossibilidade de realizar estudo anatomopatológico.

Nos miomas de localização submucosa podemos optar, se for possível, pela cirurgia videohistoscópica. Esta técnica vai permitir a retirada do mioma com menor morbidade cirúrgica e uma melhor preservação do útero.

Nos casos de miomas paridos e já em canal vaginal é recomendado sempre realizar o procedimento em ambiente hospitalar, independente do volume do tumor e da importância do pedículo que o liga ao útero.

A grande maioria dos miomas não requer tratamento por si só, a não ser nos casos em que os sintomas como dor pélvica, sangramento genital e anemia justifiquem a indicação. Mesmo assim assistimos diariamente em todo o mundo a realização de cirurgias desnecessárias para tratamento dos miomas.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com o sarcoma, um tumor uterino maligno de evolução rápida. Tem uma incidência muito baixa (menor eu 1% dos tumores).



As imagens fazem são do meu acervo e podem ser usadas em trabalhos científicos, bastando citar a fonte.

A Clínica Niterói
foi pensada com a
missão de prestar
Assistência em
Saúde da Mulher.



Clínica Niterói
Assistência em Saúde da Mulher

CONCURSO MÉDICOS FOTÓGRAFOS

Regulamento

O concurso "Médicos Fotógrafos" é uma iniciativa da Revista NUCEM da Sociedade de Ginecologia e Mastologia do Estado do Rio de Janeiro / SOGIMA-RJ.

A participação no concurso é aberta a qualquer médico, independente da especialidade ou área de atuação e visa premiar 3 fotografias feitas por médico inscrito e que retrate momentos de viagem.

O concurso é recreativo, sem qualquer modalidade de sorte ou pagamento pelos participantes, nem vínculo à aquisição ou uso de qualquer bem, direito ou serviço, Para concorrer as fotografias devem retratar um momento, lugar ou lembrança de viagem realizada.

O Concurso "Médicos Fotógrafos" irá premiar as três melhores fotos que serão publicadas nos números seguintes da Revista NUCEM, e a entrega dos prêmios acontecerá na sede da SOGIMA-RJ.

Regulamento:

1. Para participar envie uma ou mais fotos para nucem@sogima-rj.com escrevendo em assunto "médicos fotógrafos";
2. As fotografias podem ser coloridas ou preto e branco;
3. As fotos devem obrigatoriamente retratar uma ou mais pessoas e devem ser enviadas no formato jpeg, gif ou pdf, com resolução superior a 800x600 pixels.

4. A organização do concurso se reserva ao direito de excluir fotos que desrespeitem qualquer regra deste regulamento;

5. Os participantes responsabilizam-se por qualquer reclamação, ação judicial ou processo administrativo decorrente do conteúdo divulgado nas fotos;

6. Serão pré-selecionadas 10 fotos pelo departamento de marketing da SOGIMA-RJ e os autores serão contatados pela organização do concurso;

7. A escolha das três melhores fotos (somente uma foto de cada médico inscrito) será feita por uma comissão de 5 membros presidida pelo diretor de artes da Revista NUCEM.

Considerações:

1. A inscrição no concurso e a apresentação das fotos implicam na plena aceitação, pelo participante, de todas as disposições deste regulamento. A utilização de imagem de pessoas não identificadas nas fotos é de responsabilidade do participante;

2. Os participantes autorizam expressamente a publicação das fotos vencedoras que poderão ser utilizadas em material de divulgação única e exclusivamente para fins institucionais, sem qualquer vinculação comercial;

3. Os casos não previstos neste regulamento serão julgados de forma soberana pela Diretoria Executiva SOGIMA-RJ.

BANGKOK

Luiz Vieira (nucem@sogima-rj.com)



Estivemos em Bangkok (Banguecoque, em português europeu), capital da Tailândia. Chegamos no momento em que o país perdia o seu Rei, em 13 de outubro de 2016. O rei Bhumibol Adulyadej, de 88 anos foi o monarca que reinou por mais tempo no mundo.

Os Tailandeses viviam uma comoção, dado a adoração que tinham pelo rei, e o que víamos pelas ruas era gente em oração em inúmeros altares improvisados em praças e hotéis. As pessoas estavam aos prantos.

Bangkok está situada no delta do rio Chao Phraya. O rio atravessa a cidade na direção sul, e desagua no golfo da Tailândia. A área urbana é plana e originalmente era

um pântano, que foi drenado e irrigado para a agricultura através da construção de canais. Esta intrincada rede de vias serviu como o principal modo de transporte até o final do século XIX, quando as estradas modernas começaram a ser construídas.

Muitos destes canais ainda cruzam a cidade, servindo como canais de drenagem e vias de transporte. A maioria dos canais ainda existentes são extremamente poluídos.

A cidade possui inúmeros templos de adoração à Buda como o Templo do Buda Reclinado (Wat Pho), o Templo do Amanhecer (Wat Arun) e o Templo do Buda de Esmeralda (Wat Phra Kaeo), que merecem ser visitados.



NOTÍCIAS

Os cursos de pós-graduação da Sociedade de Ginecologia e Mastologia do Estado do Rio de Janeiro / SOGIMA-RJ que são realizados em parceria com a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNRIO estão momentaneamente interrompidos.

A universidade suspendeu toda a atividade acadêmica presencial por período não determinado. Esta suspensão está sendo constantemente reavaliada e deve ser encerrada assim que as condições de saúde pública permitirem.

A SOGIMA-RJ reafirma que o conteúdo pedagógico dos cursos não sofrerá prejuízo e que todas as aulas que estavam programadas para este período de interrupção vão acontecer assim que a universidade retomar as atividades acadêmicas presenciais.

Estamos estudando novo calendário que reponha as aulas minimizando os transtornos para os alunos.

O III Congresso Regional que Sociedade de Ginecologia e Mastologia do Estado do Rio de Janeiro / SOGIMA-RJ irá realizar de 29 a 31 de maio de 2020 poderá, ou não, sofrer adiamentos em função da pandemia do corona vírus. Aguardaremos até a primeira semana de maio para reavaliar e definir pela realização ou pelo adiamento do congresso

Luiz Antonio Vieira
Presidente

Sociedade de Ginecologia e Mastologia do Estado do Rio de Janeiro / SOGIMA-RJ

Mais informações em nosso site
www.sogima-rj.com

para estar junto
nem sempre é
preciso estar
perto, mas sim

***do lado de
dentro!***

***Siga sempre as orientações
dos órgãos de Saúde e
faça sua prevenção. Juntos
vamos superar esse momento!***

USO DA METFORMINA NO CONTROLE DO HIPERANDROGENISMO E NO RETORNO A FERTILIDADE NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Raphael de Oliveira Pinheiro (nucem@sogima-rj.com)

Trabalho de conclusão de curso de pós-graduação lato sensu em Ginecologia Endócrina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) viabilizado através de acordo de parceria com a Sociedade de Ginecologia e Mastologia do Estado do Rio de Janeiro (SOGIMA-RJ) e apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de especialista. Rio de Janeiro, outubro de 2019

RESUMO

A metformina é um antidiabético oral pertencente à classe das biguanidas, tema abordado nesse trabalho com o intuito de trazer respostas a perguntas frequentes nos ambulatorios, nas questões de seu mecanismo de ação, sua posologia, seus efeitos benéficos e colaterais na mulher com hiperandrogenismo e da síndrome dos ovários micropolicísticos relacionada a infertilidade. A Síndrome dos Ovários Micropolicísticos é um assunto de grande relevância no estudo da saúde feminina acarretando alterações orgânicas metabólicas, alterações hormonais e infertilidade decorrente da anovulação crônica. Procuramos na literatura médica e nos antigos científicos os mais variados pesquisadores imbuídos nessa busca incessante de melhorar a vida dessas mulheres que possuem essa patologia, cuja a atenção deve ser acompanhada com os cuidados que a paciente requer. Entre as mais variadas peculiaridades desta síndrome, há sempre situações que nos motivam analisar com mais cuidado os imprevistos advindos de uma natureza complexa e que está sempre nos surpreendendo. Este trabalho buscou através da literatura médica elaborar respostas claras a respeito do tema abordado e que preocupa de forma sistemática pesquisadores, médicos e pacientes. Falamos então da síndrome dos ovários policísticos, da ação da metformina sobre o hiperandrogenismo e infertilidade, o que a medicina tem feito por essas pacientes e alguns cuidados que devem ser sempre observados.

Palavras Chave: Infertilidade; Hiperandrogenismo; Ovário Policístico; Metformina.

ABSTRACT

Metformin is an oral antidiabetic drug belonging to the biguanide class, a theme approached in this paper in order to provide

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVO	10
3 METODOLOGIA	11
4 REVISÃO DA LITERATURA	11
4.1 FARMACOLOGIA DA METFORMINA	11
4.1.1 Farmacocinética da Metformina	11
4.1.2 Farmacodinâmica da Metformina	11
4.1.3 Uso Clínico da Metformina	12
4.1.4 Efeitos Adversos da Metformina	12
4.2 FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS	12
4.3 FISIOPATOLOGIA DA HIPERINSULINEMIA	14
4.4 FISIOPATOLOGIA DO HIPERANDROGENISMO	15
4.5 DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS	16
4.6 COMO AVALIAR A HIPERANDROGENEMIA	17
4.7 CRITÉRIOS SUGERIDOS PARA AVALIAR A RESISTÊNCIA INSULÍNICA	17
4.8 AÇÃO DA METFORMINA SOBRE CONTROLE ANDROGÊNICO, INSULINEMIA E RETORNO À FERTILIDADE	18
4.8.1 Posologia da metformina na SOP	18
5 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	20
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

answers to frequently asked questions in outpatient clinics, regarding its mechanism of action, dosage, beneficial and side effects in women with hyperandrogenism and Infertility-related micropolycystic ovary syndrome. Micropolycystic Ovary Syndrome is a very important subject in the study of female health leading to metabolic organic changes, hormonal changes and infertility due to chronic anovulation. We search the medical literature and ancient scientists for the most varied researchers imbued in this incessant search to improve the lives of these women who have this pathology, whose attention must be accompanied with the care that the patient requires. Among the most varied peculiarities of this syndrome, there are always situations that motivate us to analyze more carefully the unexpected arising from a complex nature that is always surprising

us. This work sought through the medical literature to elaborate clear answers about the theme addressed and that systematically concerns researchers, doctors and patients. We then talk about polycystic ovary syndrome, the action of metformin on hyperandrogenism and infertility, what medicine has done for these patients and some precautions that should always be observed.

Keywords: Infertility; Hyperandrogenim; Polycystic ovary; Metformin.

1 INTRODUÇÃO

A Metformina é um fármaco pertencente a classe das biguanidas com fórmula molecular C₄H₁₁N₅. HCL, é uma Dimetilbiguanida, quimicamente, N,N-dimetilbiguanida, derivada da guanidina. A metformina é obtida por meio da união de duas moléculas de guanidina e eliminação de amônio. A

substituição de dois hidrogênios por grupos metila aumenta a estabilidade metabólica da molécula evitando-se a formação de metabólitos potencialmente tóxicos. (1)

O uso da metformina vem sendo a primeira escolha para o tratamento da diabetes do tipo 2 em todo o mundo, sendo o hipoglicemiante oral mais amplamente prescrito, devido ao seu perfil de toxicidade favorável e eficaz. O fármaco reduz os níveis de glicose principalmente diminuindo a gliconeogênese hepática, o que leva a um declínio médio dos níveis de insulina e também a captação de glicose pelos músculos. (1)

A resistência insulínica parece desempenhar papel importante no desenvolvimento da Síndrome dos Ovários Micropolicísticos (SOP). Uma vez que a hiperinsulinemia estimula a secreção androgênica. Sendo assim, mais recentemente drogas sensibilizadoras de insulina têm sido utilizadas como opção terapêutica para essa síndrome (ARIE et al., 2009). Existe uma prevalência de resistência à insulina de 54,2% a 70,6% em mulheres com SOP (DUARTE, 2011). (2)

O hiperandrogenismo é o termo utilizado para descrever os sinais clínicos, devido ao aumento da ação biológica dos androgênios. Hiperandrogenemia ou hiperandrogenismo bioquímico é o aumento dos androgênios no sangue. A expressão clínica máxima do hiperandrogenismo é a virilização. O hiperandrogenismo idiopático caracteriza-se pela presença de expressão clínica e ausência das alterações bioquímicas, e o oposto, pela ausência de expressão clínica e presença de alterações bioquímicas. (3)

A Síndrome dos Ovários Micropolicísticos apresenta quadro clínico bastante heterogêneo e é a endocrinopatia mais comum nas mulheres em idade fértil, com prevalência de 6% a 10%. Caracteriza-se por hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e irregularidades menstruais, e, provavelmente, é a causa mais comum de hirsutismo e infertilidade. A etiopatogenia permanece desconhecida, apesar de terem sido descritas associações com as várias anormalidades bioquímicas. (3)

Estudos como o de Sabino (2001) defendem a possível eficácia das drogas sensibilizadoras de insulina, em uma terapêutica de longo prazo, pois, a patogenia está intimamente ligada a hiperinsulinemia que se relaciona à elevação da insulina no plasma, essa elevação da ação biológica

da insulina geralmente é consequência da resistência crônica à ação da mesma. A hiperinsulinemia pode estar atrelada a hiperandrogenemia, e drogas como as sensibilizadoras de insulina podem restaurar os aspectos clínicos e endocrinológicos da SOP. (5)

Dentre os sensibilizantes de insulina o uso da metformina tem se tornado o de escolha, pois estudos demonstram os benefícios de sua utilização (MOREIRA, 2011). Atualmente este medicamento vem sendo amplamente estudado e administrado em pacientes com a Síndrome dos Ovários Policísticos com a finalidade de regular o transtorno menstrual, tratar o hiperandrogenismo clínico e buscar a fertilidade com a indução da ovulação (MORALES; VERDESIA 2007). (2)

Deste modo, o objetivo do estudo foi realizar uma investigação qualitativa e bibliográfica acerca do uso da metformina no tratamento da Síndrome dos Ovários Micropolicísticos, na hiperinsulinemia e na infertilidade, baseado em evidências de ensaios clínicos. (9)

2 OBJETIVO

O objetivo desta revisão foi descrever as evidências sobre o uso da metformina e sua ação sobre os sinais e sintomas do hiperandrogenismo e do retorno a fertilidade nas mulheres portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos.

3 MÉTODO

Para realizar esta revisão narrativa foi realizada ampla pesquisa na literatura médica abrangendo as línguas inglesa, portuguesa e espanhola no PUBMED, Google Acadêmico, LILACS e Scielo, utilizando os termos metformina, síndrome do ovário policístico, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia e infertilidade. Foram incluídos nessa revisão ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos onde foram relatados o uso da metformina, desfechos reprodutivos, incluindo ovulação, gravidez, nascidos vivos e aborto espontâneo. Também foi incluído pesquisa em livros de renomados autores brasileiros e internacionais. Ainda de forma a complementar alguns conceitos abordados utilizamos orientações e recomendações da OMS, Febrasgo e Ministério da Saúde.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Farmacologia da Metformina

A metformina é o único representante das biguanidas disponível atualmente, sendo um agente insulino-sensibilizador utilizado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e na síndrome dos ovários policísticos (SOP). É um fármaco com propriedades anti-hiperglicêmicas, que normaliza os níveis elevados de glicose no sangue. Aumenta a sensibilidade à insulina no músculo esquelético, tecido adiposo e, especialmente, no fígado, reduzindo a gliconeogênese hepática e aumentando a captação periférica de glicose (BRANCHTEIN; MATOS, 2004). (9)

4.1.1 Farmacocinética da Metformina

O fármaco cloridrato de metformina é administrado por via oral, absorvido incompleta e lentamente pela parte superior do intestino delgado, tendo sua absorção retardada, mas não prejudicada pela presença de alimentos na bolsa estomacal. No epitélio intestinal, a metformina é absorvida na borda em escova e é um importante substrato da proteína PMAT (plasma membrane monoamine transporter). (1)

A biodisponibilidade dos comprimidos é da ordem de 50 – 60%. (1) A Metformina não é metabolizada, circulando em forma livre. A fração ligada a proteínas plasmáticas pode ser considerada como insignificante, sendo distribuída rapidamente para os tecidos periféricos. Concentrações mais elevadas do fármaco são encontradas nas glândulas salivares, rins e fígado. (10)

A metformina é excretada, majoritariamente, por via urinária de forma inalterada e muito rápida; apesar disso, apresenta uma taxa de biotransformação em torno de 10%. Seu clearance, em uma pessoa sadia, é, em média, de 400ml/min, o que indica filtração glomerular seguida por secreção tubular. (9)

4.1.2 Farmacodinâmica da Metformina

A redução glicêmica, provocada pela metformina, ocorre principalmente por suas ações no tecido hepático e muscular que apresentam efeito sensibilizador da insulina. No hepatócito, causa a inibição da gliconeogênese e da glicogenólise, assim como a estimulação da glicogênese, enquanto nos tecidos periféricos insulino-dependentes, principalmente na musculatura esquelética, aumenta a captação de glicose provocando rápida redução da glicemia. Em contraste com secretagogos, a metformina não aumenta os níveis de insulina e é bem menos passível de causar hipoglicemia, mesmo em

doses consideráveis. (11)

Somando-se a esses efeitos, ela também diminui a absorção gastrointestinal de glicose, aumenta a sensibilidade à insulina nos tecidos muscular e adiposo, assim como os níveis de ácidos graxos livres (12). Nos tecidos periféricos, a metformina intensifica o transporte de glicose ao potencializar a atividade da tirosina quinases nos receptores de insulina. (13)

4.1.3 Uso Clínico da Metformina

A metformina é um fármaco que apresenta interessante perfil terapêutico, pois além de poder ser utilizado classicamente como agente antidiabético seu emprego se estende a outras situações patológicas, a saber: Síndrome Metabólica, Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), hirsutismo e também utilizada como regulador do ciclo menstrual. (13)

Esse fármaco possui a capacidade de alterar o metabolismo lipídico, culminando na redução de triglicérides plasmáticos e ácidos graxos livres, por conta da inibição da lipólise; esse efeito também é associado com diminuição do colesterol total e LDL, assim como aumento discreto do colesterol HDL. A função endotelial também é modulada beneficemente, resultando em uma discreta redução da pressão arterial sistêmica e, além disso, a metformina causa uma redução do peso do paciente por apresentar um efeito anorexígeno e lipolítico. Nesse contexto o fármaco será de grande interesse no manejo da síndrome metabólica, pois tendo em vista todos esses mecanismos percebe-se que há um potencial para reduzir o risco cardiovascular. (15)

A situação patológica de hiperinsulinemia estimula a secreção androgênica ovariana e adrenal, além de suprimir a produção hepática da globulina transportadora dos hormônios sexuais, resultando no aumento dos androgênios livres biologicamente ativos. (17) A metformina foi empregada inicialmente abordada na SOP em um ensaio conduzido por Velasque, em 1994, visando melhorar a resistência insulínica das pacientes. (17)

4.1.4 Efeitos Adversos da Metformina

Um dos efeitos adversos mais frequentes do uso da metformina é a intolerância gastrointestinal, ocorrendo em torno de 20% dos pacientes, além de distensão abdominal, náusea, anorexia e diarreia, que tendem a se resolver com a continuação do tratamento.

Apenas cerca de 5% dos pacientes são totalmente intolerantes ao fármaco. (18)

Como contraindicação ao uso da metformina estão: cetoacidose diabética, infecções severas, insuficiência renal, hepatopatia, uso abusivo de álcool, enfermidades cardíacas e vasculares. (19)

4.2 Fisiopatologia da Síndrome dos Ovários Policísticos

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais prevalente na população feminina; foi descrita pela primeira vez em 1935 por Stein e Leventhal em sete mulheres portadoras de amenorreia, hirsutismo e ovários aumentados de volume. A anovulação crônica, por sua vez, é a principal repercussão endócrino-ginecológica da SOP, e se expressa clinicamente por irregularidades menstruais, amenorreia e infertilidade. (20)

De acordo com Costa, Viana e Oliveira (2006) a SOP é uma doença causada pelo desequilíbrio dos hormônios na mulher, de causa multifatorial. Ela pode alterar o ciclo menstrual, causar problemas na pele e ocasionar pequenos cistos nos ovários que por fim podem gerar dificuldades para engravidar, problemas cardiovasculares entre outros problemas, podendo também se manifestar de forma assintomática. Pode contribuir para o surgimento de muitas doenças também, tais como: diabetes melitos tipo 2, alterações do colesterol, aumento do peso e da pressão arterial, problemas cardiovasculares e até câncer de endométrio. (2)

Vários fatores são apontados para justificar o aparecimento dessa síndrome, porém se sabe que não há um único fator responsável. Considera-se como possíveis causas, alterações genéticas, alterações na função hipotalâmica ou adrenal, alteração de produção de gonadotrofinas (GnRh), na liberação hipofisária dos hormônios luteinizantes (LH), e folículos estimulantes (FSH) e atualmente tem-se aceito que a SOP seja de origem metabólica, devido grande parte das portadoras da síndrome apresentarem resistência insulínica. (21)

O aumento do volume dos ovários e o aspecto policístico ocorre quando há um aumento da concentração plasmática do LH, juntamente com o aumento da síntese de androgênios, o que resulta em uma atresia folicular e espessamento da cápsula, que concomitantemente ao acúmulo de folículos císticos, são responsáveis pelo quadro clínico em questão. (22)

Os androgênios são derivados do colesterol (figura 1), sendo sintetizados pelos ovários, e também pelo fígado, músculos, pele e tecido adiposo que são sítios onde ocorrem a conversão dos esteroides. Os androgênios são convertidos em estrógenos no tecido muscular e também adiposo, isto é, a testosterona e a androstenidiona são convertidas em estrógenos (estrone e estradiol). A testosterona também sofre conversão na pele e na unidade pilosebácea. (23)

Nos ovários a precursão de estrógenos é oriunda dos andrógenos, sendo controlado pela ação do LH e FSH. O nível de estrogênio se encontra aumentado quando há um excesso de androgênios, pois, esse último altera a regulação dos hormônios femininos, o que resulta em irregularidade menstrual, infertilidade, acne, hirsutismo (crescimento excessivo de pelos em áreas do corpo feminino assemelhando aos padrões masculinos), entre outras alterações características do excesso de androgênios na concentração plasmática. (24)

Devido os níveis de FSH não estarem totalmente deprimidos, o crescimento folicular novo é estimulado continuamente, mas não ao ponto da maturação e da ovulação, apesar do fato de que o potencial de crescimento não está realizado, o tempo folicular pode estender diversos meses sob a forma de cistos foliculares múltiplos, estes possuem de 2 a 10 milímetros de diâmetro, podendo atingir 15 milímetros, perdendo assim o seu aspecto normal. O estímulo excessivo do LH no compartimento tecal-estromal também contribui para o aspecto policístico e o aumento de volume dos ovários, devido ao aumento da síntese de androgênio intra ovariano. (25)

Um dos achados comumente descritos na SOP é a maior pulsatilidade e secreção do LH, que estimula a produção ovariana de androgênios, os quais, ao serem metabolizados no fígado, promovem redução da proteína carreadora de hormônios sexuais (SHBG), contribuindo ainda mais para o incremento de androgênios livres. Outra fonte de hiperandrogenismo são as adrenais, uma vez que já se evidenciou maior secreção desses hormônios na SOP. Apesar do frequente aumento do LH na SOP, há casos em que o LH sérico cursa com valores normais e a resposta ovariana exacerbada em relação à produção de androgênios pode ser

explicada pela maior expressão de receptores de LH nas células da teca. (20)

A obesidade presente na SOP piora a resistência insulínica, uma vez que, nas obesas, a ligação receptor e insulina gera um sinal intracelular deficiente que resulta no incremento da insulina e na acentuação do hiperandrogenismo. Tal sequência de eventos fecha didaticamente ao ciclo fisiopatológico observado na SOP: Hiperandrogenismo, obesidade e resistência insulínica. (20)

4.3 FISIOPATOLOGIA DA HIPERINSULINEMIA

A insulina é um hormônio anabólico cujo o principal efeito metabólico é aumentar o transporte de glicose para diversos tecidos do corpo, principalmente o adiposo e células do músculo esquelético. O hormônio insulina tem efeitos na síntese de RNA e DNA, age no metabolismo dos carboidratos, proteínas, lipídeos e transporte de íons e aminoácidos (26)

Acredita-se que a hiperinsulinemia seja a alteração bioquímica, central e, provavelmente, hereditária da SOP (figura 2). Em 1980, foi reconhecida a associação do hiperandrogenismo, resistência à insulina e acantose nigricans (síndrome de Hairan). Desde então, a resistência insulínica foi a melhor correlação bioquímica da acantose nigricans. (3)

A insulina pode atuar por meio dos receptores de insulina que estão amplamente distribuídos nos ovários, pelos receptores do IGF-I ou ainda por receptores híbridos, que contém combinação das subunidades alfa e beta dos receptores de insulina e IGF-I. Parece haver predisposição genética hereditária nos

mecanismos pós-receptores a ação da insulina, pois há muitas mulheres obesas e com resistência insulínica que não desenvolvem a SOP. (3)

O receptor de insulina pertence à família de receptores tirosina-quinase, que inclui fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento dos fibroblastos, fator de crescimento derivado das plaquetas e fator de crescimento estimulante da colônia-I e os vários receptores de citocinas. O fator que induz a fosforilação da serina no receptor de insulina e no citocromo P450-c17a parece ser uma proteína-quinase que causa a resistência insulínica (RI) e o hiperandrogenismo, respectivamente. O fator responsável pela fosforilação da serina é geneticamente determinado. Assim, o defeito genético na

fosforilação da serina, poderia explicar a associação da SOP e RI. (3)

A hiperinsulinemia aumenta a produção de androgênios nos ovários e dos fatores de crescimento insulínico I e II (IGFs) no fígado. O efeito direto da insulina e do IGF-I é o aumento de atividade da 17-hidroxilase nos ovários, causando hiperprodução androgênica, principalmente a da androstenediona e da testosterona e de seu precursor, a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP). (3)

O IGF-I inibe a enzima aromatase, impedindo, assim, a conversão da testosterona em estrógenos. Indiretamente, a insulina parece potencializar ação do LH nos ovários. Outro efeito da hiperinsulinemia, assim como a obesidade, é o de diminuir a produção hepática de SHBG, a proteína que transporta o hormônio sexual, e de IGFBP-I, a proteína que transporta a IGF-I ou proteína ligante de IGF-I, contribuindo para a ação mais ampla de testosterona livre e IGF-I. (3) O excesso local dos androgênios ovarianos devido à hiperinsulinemia causa a atresia prematura dos folículos ovarianos, formando pequenos cistos e anovulação. (27)

A resistência à insulina intrínseca à síndrome tem importante papel em seu desenvolvimento. Associada à obesidade a resistência insulínica é explicada pelo excesso de tecido adiposo devido aos níveis circulantes elevados de estradiol e estrona consequentes à aromatização dos androgênios no tecido adiposo, no entanto, tem sido reconhecido que mesmo mulheres magras com SOP tem aumento da resistência à insulina em comparação a mulheres de mesmo índice de massa corpórea sem SOP. (27)

Contudo, a sensibilidade diminuída à insulina nas pacientes com SOP é se série um defeito atrelado nas mulheres geneticamente suscetíveis, sendo, independente da obesidade, pois, a insulina, quando em excesso, atua de várias maneiras no organismo levando a desordens metabólicas e aos sintomas característicos da SOP. (28)

4.4 Fisiopatologia do Hiperandrogenismo

Tanto a insulina como o hormônio Luteinizante (LH) estimulam a produção androgênica das células da teca ovariana. Como resultado, os ovários afetados secretam níveis elevados de testosterona e androstenediona. Especificamente níveis elevados de testosterona livre são observados em 70 a 80% das mulheres com SOP, sendo

que 25 a 65% apresentam níveis elevados de Sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA). Por outro lado, níveis elevados de androstenediona contribuem para o aumento nos níveis de estrona em razão da conversão periférica de androgênios em estrogênios por meio da atividade da aromatase. (29)

Mulheres com SOP apresentam níveis elevados de globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG). Essa glicoproteína, produzida no fígado, liga-se a maior parte dos esteroides sexuais. Apenas aproximadamente 1% desses esteroides não é ligado, sendo, conseqüentemente, livre e biodisponível. A síntese de SHBG é suprimida por insulina e por androgênios, corticoides, progesterona e hormônios do crescimento. Devido à produção suprimida de SHBG, há menos androgênios circulantes ligados a proteínas e mais circulando livres e disponíveis para ligarem-se aos receptores nos órgãos-alvo. Por essa razão, algumas mulheres com SOP apresentam níveis de testosterona total na faixa normal, embora sejam clinicamente hiperandrogênica sem razão dos níveis elevados de testosterona livre. Especificamente para a SOP, Veltman-Verhulst e colaboradores (2010) avaliaram os níveis de SHBG em mulheres com SOP e observaram uma associação semelhante entre níveis baixos de SHBG e desenvolvimento subsequente de diabetes melito gestacional. (29).

O hiperandrogenismo em geral se manifesta clinicamente na forma de hirsutismo, acne e/ou alopecia androgênica. Por outro lado, sinais de virilização, como aumento da massa muscular, redução das mamas, engrossamento da voz clitoromegalia, não são típicos da SOP. A virilização reflete níveis androgênicos elevados e exige investigação imediata para verificar a presença de tumores produtores de androgênios no ovário ou na glândula suprarrenal. (29)

O hirsutismo ocorre em 80% das portadoras de SOP, mas apenas 50% das hirsutas apresentam também aumento de androgênios. Nos casos em que esse fenômeno acontece, em primeiro lugar está a testosterona total, seguida de testosterona livre e, menos frequentemente, há aumento do sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA). A avaliação do hirsutismo é feita pelo escore de Ferriman-Gallwey (figura 4), cujo valor acima de 8 caracteriza a presença clínica do hirsutismo. (20)

Há relação entre os níveis séricos de androgênios e a resistência insulínica, ou seja, quanto maior for a concentração androgênica na circulação, maior será a possibilidade da mulher com SOP desenvolver resistência insulínica, intolerância à glicose e diabetes melito do tipo 2. (44)

4.5 Diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos

O que é mais amplamente utilizado e que abrangerá maior número de pacientes é o critério de Rotterdam. Portanto, levaremos em consideração, a presença de ao menos dois dos três critérios diagnósticos: oligo-amenorréia, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia ultrassonográfica de policistose ovariana. (30)

O consenso de Rotterdam foi publicado em conjunto pelas Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva – ASRM e Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia – ESHRE em 2004 e revisado em 2012 e é o mais amplamente usado na prática clínica, apresentando critérios mais flexíveis, incluindo inclusive sem manifestações claras de hiperandrogenismo. Por esse motivo, outros consensos mais conservadores e estritos foram publicados pelo NIH e pela Sociedade de Excessos de Androgênios (AES) na tentativa de evitar o excesso de diagnóstico aonde não estivessem presentes todos os sinais clássicos da síndrome.

Os critérios ultrassonográficos padronizados, segundo as novas recomendações da ASRM/ESHRE de 2018, são: a presença de 20 ou mais folículos com diâmetro médio de 2 a 9 mm e/ou volume ovariano total maior ou igual 10 cm³ (exceto se houver cisto funcional, neste caso deve-se repetir o exame no ciclo seguinte), em um ou ambos os ovários. (30)

Considerando que a SOP é uma doença funcional, aonde uma série de disfunções nos sistemas endócrino, metabólico e reprodutivo ocorrem, o diagnóstico diferencial com doenças orgânicas que também cursam com hiperandrogenismo torna-se obrigatório, uma vez que a abordagem terapêutica nestes casos é completamente distinta. (30) Os diagnósticos diferenciais são: os tumores produtores de androgênios (ovariano e adrenal), hiperprolactinemia, disfunções tireoidianas e a hiperplasia adrenal

congenita, mais especificamente a forma não clássica, já que a forma clássica se manifesta com a presença de genitália ambígua por virilização intrauterina e provavelmente será diagnosticada antes da puberdade. (30)

4.6 Como Avaliar a Hiperandrogenemia
Hiperandrogenemia se caracteriza pela presença de níveis supranormais de androgênios circulantes. O androgênio sérico mais frequentemente dosado é a testosterona. Embora a androstenediona, DHEA e S-DHEA também possam ser medidos, são menos frequentemente alterados, razão pela qual alguns autores não recomendam seu uso rotineiro. A testosterona é principal androgênio ativo circulante, sendo avaliado através da dosagem de testosterona total. Como a dosagem da testosterona livre tem limitações técnicas, sendo recomendado que seja calculado através dos níveis de testosterona total e SHBG (Globulina Ligadora de hormônios Sexuais). Mulheres com SOP frequentemente têm redução da SHBG. A SHBG é reduzida na presença de excesso de gordura corporal, síndrome metabólica e hiperandrogenismo. (30)

É importante frisar que manifestações clínicas de hiperandrogenismo podem estar presentes mesmo sem a caracterização de aumentos dos androgênios circulantes, e que há limitação nas técnicas laboratoriais de caracterização dos androgênios séricos. (30)

4.7 Critérios Sugeridos Para Avaliar a Resistência Insulínica

Vários critérios têm sido sugeridos para avaliar a Resistência Insulínica (RI), que são:

- Glicemia de jejum.
- Índice de Massa Corporal (IMC), RI com $IMC \geq 25 \text{ kg por m}^2$ de superfície corpórea.
- Índice glicêmico.
- Teste de Tolerância a Glicose – IR com insulinemia $\geq 17.3 \text{ Uu/l}$ nas mulheres.
- Relação da Taxa de Glicose e Insulina Rápida.
- Índice de HOMA-R
- Índice de HOMA-B

A identificação clínica de acantose nigricans é o principal sinal que mostra a existência da resistência insulínica e determinada por alguns investigadores substituto clínico da hiperinsulinemia em relação às dosagens bioquímicas. (44)

A acantose nigricans (AN) também pode aparecer em outras doenças, como hipotireoidismo ou hipertireoidismo,

acromegalia e síndrome de Cushing. De forma geral, quando a NA está presente, sua correlação com a RI é de 80 a 90%. (44)

Muitos estudos consideram o diagnóstico de resistência insulínica quando o HOMA-IR for maior do que três, apesar das controvérsias sobre este método e da dosagem de insulina. (44)

4.8 Ação da Metformina Sobre Controle Androgênico, Insulinemia e Retorno à Fertilidade

Dentre os sensibilizadores de insulina o uso de metformina tem se tornado o de escolha, pois estudos demonstram os benefícios da sua utilização (MOREIRA, 2011). Atualmente este medicamento vem amplamente sendo estudado e administrado em pacientes com SOP com a finalidade de regular o transtorno menstrual, tratar o hirsutismo e induzir a ovulação (MORALES: VERDESIA 2007). (6/7)

Velasques e colaboradores foram em 1994 os primeiros a demonstrar os benefícios da metformina em pacientes portadores de ovários policísticos, quando administraram em 26 mulheres doses de 500mg de metformina três vezes ao dia e observaram melhoras nos níveis de testosterona livre, aumento do FSH e SHBG, regularizando o ciclo menstrual, aumento da fertilidade e diminuição da insulina. (32)

A metformina age aumentando a sensibilidade a ação da insulina, diminuindo a produção hepática de glicose e aumentando sua captação periférica, supressão da gliconeogênese, estimulação anaeróbia dos tecidos periféricos, aumentando a remoção da glicose sanguínea e assim reduzindo os níveis elevados de insulina plasmática. (32)

Mesmo podendo influenciar diretamente a esteroidogênese ovariana in vitro (por meio da inibição do CYP17 com diminuição da expressão do seu RNA mensageiro) a metformina promove a atenuação da produção androgênica pelas células da tece através da diminuição da concentração plasmática de insulina. Ela pode regularizar os ciclos menstruais e é bastante eficaz na indução da ovulação e conseqüentemente das chances de engravidar. Diminui a ocorrência de diabetes gestacional e de abortamentos espontâneos em pacientes que engravidam quando estão em uso deste medicamento, pois ele proporciona elevação dos níveis circulantes de IGFBP-1 e glicodelina, uma importante proteína secretada pelo endométrio,

essencial durante o processo de implantação do embrião e desenvolvimento da gestação. (14)

Ainda como reflexo do aumento dos níveis de insulina circulante, pode-se observar o aparecimento da acantose nigricans, a qual pode ser amenizada com o uso da metformina (33).

4.8.1 Posologia da metformina na SOP

Usualmente é feito a prescrição de 1500 mg/dia a 2000 mg/dia que é suficiente para promover a ovulação em 78% a 96% das pacientes. (34)

Uma revisão da Cochrane de ensaios clínicos randomizados e controlados demonstrou que a metformina foi capaz de melhorar a taxa de ovulação e a taxa de gravidez, em comparação ao placebo ou a nenhum tratamento em mulheres com SOP, mas não alterou de nascidos vivos. (8)

Em um estudo multicêntrico, randomizado (1:1), duplo-cego, controlado por placebo, trezentos e vinte mulheres com SOP e infertilidade anovulatória foram alocadas randomicamente para metformina (n = 160, obesas, 1000 mg duas vezes ao dia, não obesas, 500 mg + 1000 mg diários) ou doses idênticas de placebo (n = 160).

De acordo com os autores, uma dose de 1500 mg é suficientemente eficiente para restaurar a ovulação na maioria das mulheres não obesas com SOP e para melhorar significativamente o hiperandrogenismo e a sensibilidade à insulina. A ideia de usar uma dose menor em paciente não obesas foi minimizar possíveis efeitos colaterais e, portanto, abandonos. Após 3 meses de tratamento, o clomifeno foi combinado, se a ovulação não ocorresse.

A metformina/placebo foram continuados até a 12ª semana, se ocorresse a gravidez. A análise mostrou que a metformina melhorou significativamente as taxas de gravidez e nascidos vivos (em comparação com placebo) em toda a população de estudo (53,6 vs. 40,4%, $P = 0,006$ / 41,9 vs. 28,8%, $P = 0,014$ respectivamente). O estudo mostrou que a metformina combinada ao clomifeno aumentou a chance de gravidez 1,6 vezes. (36)

O citrato de clomifeno é superior à metformina como um agente de indução da ovulação. A taxa de gravidez e nascidos vivos também são superiores com o clomifeno, comparado à metformina em mulheres obesas com SOP anovulatórias. Em comparação com o padrão ouro, o citrato

de clomifeno, as vantagens potenciais da metformina incluem ausência de efeitos colaterais antiestrogênicos, diminuição de gravidez múltipla e monitorização menos invasiva. De um modo geral, os efeitos adversos mais comuns em relação à metformina são os sintomas gastrointestinais. (8)

Foi observado também em uma meta-análise que mulheres não obesas que receberam metformina tiveram uma gravidez clínica mais elevada, mas não a taxa de ovulação por ciclo comparada com aquelas que receberam citrato de clomifeno. Os autores pontuaram que a metformina reduziu mais significativamente as concentrações de insulina em jejum nas mulheres não obesas com SOP. Em contra partida, em duas outras meta-análises não foram encontradas diferenças significativas entre clomifeno e a metformina em relação à taxa de gravidez, ovulação e nascidos vivos em mulheres não obesas com SOP. (8)

A associação da metformina e clomifeno, de acordo com o encontrado na literatura, foi capaz de melhorar a ovulação e a taxa de gravidez clínica, além de melhorar as taxas de fertilidade em mulheres obesas e também nas resistentes ao clomifeno (SIEBERT et al., 2012; TANG et al., 2012; WIESS & CLAPAUCH, 2014; SOYMAN et al., 2015; SOARES et al., 2016). Em um ensaio clínico randomizado realizado com 56 mulheres, a metformina combinada com o clomifeno foi associada a uma melhora da taxa de gravidez (53,5%) em relação à monoterapia com clomifeno (28,5%). No grupo de mulheres que usaram apenas o citrato de clomifeno foram obtidas ovulações em 20 mulheres, 8 gestações e 01 aborto espontâneo. Ao passo que no grupo em que as mulheres utilizavam a associação do clomifeno com a metformina foram obtidas ovulações em 24 mulheres, 15 gestações e nenhum aborto (41)

Já em outro ensaio clínico randomizado, quando comparado o uso do clomifeno como monoterapia (grupo A) com a associação de clomifeno e metformina (grupo B), mais de 50% de 42 mulheres obtiveram melhoria nos ciclos (71,4% vs. 38,1%; $p=0,03$), aumento das taxas de ovulação (76,2% vs 38,1%; $p=0,021$) e de concepção (66,6% vs. 28,6%, $p=0,01$) no grupo B. (42)

A combinação da metformina com o letrozole, fármaco da classe de inibidores da aromatase usados na terapia adjuvante e no tratamento do câncer de mama metastático, principalmente naquelas com

receptor de estrogênio positivo, foi avaliada em um ensaio clínico randomizado cego com 98 pacientes. A combinação letrozole-metformina resultou em melhores taxas de gravidez (1 de 78 ciclos) em comparação a combinação clomifeno-metformina (4 de 70 ciclos) e também em menores taxas de abortos, porém as duas análises não tiveram significância estatística. Os autores consideraram que o letrozole pode ser uma alternativa para aquelas pacientes resistentes ao citrato de clomifeno. (43)

5 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é descrita como uma desordem endócrina, que vem afetando cada vez mais as mulheres em sua idade reprodutiva., essas alterações estão relacionadas a secreção dos hormônios LH, FSH, insulina e androgênios, que são responsáveis pela caracterização dos sintomas da síndrome, como: aparecimento de acnes, hirsutismo e anovulação crônica.

A insulina, que aumenta no sangue devido à resistência insulínica nos tecidos periféricos, tem uma ação análoga ao hormônio Luteinizante (LH), agindo nos ovários e conseqüentemente aumentando a produção de androgênios (hiperandrogenemia) e levando a anovulação crônica. As manifestações clínicas decorrentes do hiperandrogenismo, como: acne, aumento da oleosidade da pele, alopecia frontal e hirsutismo, são sinais que mais influem na aparência e na autoestima da mulher.

A metformina, um sensibilizador da insulina, tem demonstrado grande benefício para as pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos, pois a resistência insulínica desempenha um papel importante na patogênese da SOP. O uso da metformina reduz os níveis dos androgênios, aumenta o FSH e o SHBG, promove a regularização do ciclo menstrual, reduz a insulina sérica e proporciona o retorno da fertilidade.

A avaliação da paciente com SOP deve incluir história clínica, exame físico minucioso e exames complementares para identificar sinais de desordens endócrinas, possibilitando tratamento e melhora da qualidade de vida.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Disponível com o autor
(nucem@sogima-rj.com)

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

Cada trabalho deverá ter um máximo de seis autores e o autor principal deverá ser membro da Sociedade de Ginecologia e Mastologia do Estado do Rio de Janeiro / SOGIMA-RJ.

O texto original deverá estar de acordo com as normas da ABNT, digitado em fonte Times New Roman de tamanho 12.

As referências bibliográficas deverão ser relacionadas no final do trabalho, colocadas em ordem alfabética, no máximo de cinco para relato de caso e um máximo de vinte e cinco para os trabalhos de revisão e artigos originais.

Na página de rosto do trabalho deve constar título, nome completo e titulação dos autores. O autor principal deve informar o seu endereço completo, e-mail, telefone.

A segunda página deverá compreender um termo de autorização dos autores para efeito de publicação.

O trabalho deve conter resumo em português e inglês

(máximo 150 palavras), palavras chave, introdução, material e método, resultado, discussão, conclusões.

As figuras, quadros e gráficos e tabelas gráficos, além de fazerem parte do corpo do trabalho, devem estar em arquivos individuais e enviados juntamente com o arquivo de texto para nucem@sogima-rj.com sob o assunto: artigo científico. Se for opção o envio de material em mídia física (CD, DVD ou Pendrive) poderá ser feito por correio/sedex para SOGIMA-RJ - Avenida Ernani do Amaral Peixoto, 55 sala 409 - Niterói, RJ. CEP 24020-070.

A escolha dos trabalhos a serem publicados é feita pela Comissão Científica da SOGIMA-RJ e submetida à aprovação pelo Conselho Editorial da Revista.

Os trabalhos enviados, aprovados pela Comissão Científica, publicados ou não, serão incluídos, com os devidos créditos, na BASE DE DADOS NUCEM / SOGIMA-RJ, o que permitirá a consulta através do site.



NOSSA MISSÃO

Promover a distribuição de informação científica confiável ajudando a consolidar a cultura médica dos colegas que atuam em área de Saúde da Mulher.

