



## O USO DA METFORMINA ASSOCIADO A PROGESTAGÊNIO NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE OVÁRIO E ENDOMÉTRIO: RELATO DE CASO

Ana Beatriz Monteiro Lira Tomaz <sup>1\*</sup>; André Monteiro Costa Araújo <sup>2</sup>; Ana Karolina Gomes Domiciano Cabral <sup>1</sup>; Lara Monteiro Costa Araújo <sup>1</sup>; Nailda Muniz Medeiros Domiciano Cabral <sup>3</sup>; Geraldez Tomaz <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Graduandos em Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE);

<sup>2</sup> Graduando em Medicina da Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ);

<sup>3</sup> Graduando em Medicina da Faculdade de Medicina de Olinda (FMO);

<sup>4</sup> Professor Livre-Docente em Ginecologia (UFPB).

\* Endereço para correspondência: Rua Aderbal Maia Paiva, 600, Portal do Sol, João Pessoa, PB – Brasil. E-mail: anabeatrizmltomaz@gmail.com

### RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) tem sido caracterizado pela associação de alterações morfológicas dos ovários com modificações da esteroidogênese acarretando aumento da secreção de androgênios podendo levar a uma anovulação crônica. Objetivou-se relatar os casos de portadores da síndrome de ovário policístico com o uso de metformina e de um progestagênio para uma profilaxia de neoplasia gonadal e endométrio. Foram obtidas por meio de revisões dos prontuários, e trabalhos revistos na literatura médica especializada. O presente trabalho foi realizado na Policlínica AMIP (unidade de ginecologia), selecionando-se cerca de 20 clientes em cuja propedêutica diagnosticou-se a presença do fator ovariano como etiologia principal da esterilidade e em particular aquelas que apresentavam anovulação crônica, como as portadoras de SOP com reflexo para operações da cavidade uterina ou endométrio (tipo: hiperplasia simples ou complexa). Concluiu-se que as pacientes que se submeteram ao tratamento combinado obtiveram êxito, conseguindo realizar o desejo de gestar e desenvolver uma medida profilática para inibir um possível câncer de ovário e endométrio.

**Descritores:** Metformina; Neoplasias Ovarianas; Adenocarcinoma.

## THE USE OF METFORMIN ASSOCIATED WITH PROGESTAGEN IN THE PREVENTION OF OVARIAN AND ENDOMETRICAL CANCER: CASE REPORT

### ABSTRACT

The polycystic ovary syndrome (PCOS) has been characterized by the association of morphological alterations of the ovaries with changes in steroidogenesis resulting in increased secretion of androgens and may lead to chronic anovulation. The objective of this study was to report the cases of patients with polycystic ovarian syndrome with the use of metformin and a progestogen for a prophylaxis of a gonadal and endometrial neoplasia. They were obtained through medical records reviews and papers reviewed in the specialized

TOMAZ ABML; et al. O uso da metformina associado a progestagênio na prevenção do câncer de ovário e endométrio: relato de caso.

Revista Saúde e Ciência online, v. 8, n. 2, (maio a agosto de 2019), p. 110-115.



medical literature. The present study was performed at the AMIP Polyclinic (gynecology unit), selecting about 20 patients whose propaedeutic were diagnosed the presence of ovarian factor as the main etiology of sterility and, in particular, those with chronic anovulation, as carriers of PCOS with reflex for operations of the uterine or endometrial cavity (type: simple or complex hyperplasia). It was concluded that the patients who underwent the combined treatment were successful, the desire to get pregnant and to develop a prophylactic measure to inhibit a possible cancer of the uterus and endometrium.

**Keywords:** Metformin; Ovarian Neoplasms; Adenocarcinoma.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença endócrina complexa, que tem como elementos principais hiperandrogenismo e anovulação crônica, podendo resultar do desequilíbrio em quaisquer dos componentes do eixo neuroendócrino-reprodutor, que resultam em várias repercussões anatomofuncionais, principalmente na fisiologia da reprodução humana, com uma prevalência de 6 a 10% entre os casos existentes da referida síndrome. Estima-se que, no mundo todo, 105 milhões de mulheres entre 15 e 49 anos de idade (sendo 4 milhões americanas) apresentam a SOP, a qual é responsável por 72 a 82% das causas de hiperandrogenismo. <sup>(1-3)</sup>

As alterações morfológicas são quantitativas e representadas por espessamento da cortical externa (hipertecose). Na superfície de corte da gônada são observados muitos cistos foliculares situados um ao lado do outro e com diâmetro mais ou menos uniforme, em torno de 0,3 a 0,5mm. Há um aumento dos fenômenos de atresia folicular e de hiperplasia e luteinização da teca interna desenvolvendo ilhotas de células luteinizadas no estrona e diminuição das formações lúteas que se tornam portanto raras na SOP. Acredita-se que a SOP tenha uma origem genética pela alta incidência familiar. A maioria dos estudos sugere que o modo de herança seja autossômica dominante. Outra etiopatogenia importante seria os aumentos progressivos dos valores de insulina e da atividade do fator de crescimento insulínico 1 (IGF-1) durante a puberdade e também aos níveis elevados de prolactina. <sup>(1)</sup>

A fisiopatologia da síndrome resulta do contínuo estímulo gonadotrófico, cuja intensidade seria suficiente para a formação de números cistos foliculares nos anexos, insuficiência lútea ou anovulia e distúrbios na síntese e secreção dos esteroides ovarianos. Sabe-se que a concentração sanguínea do LH (hormônio luteinizante) está geralmente aumentada, o que pode determinar graves alterações funcionais, o que é observado na dosagem de relação de FSH/LH que tem na observação laboratorial um patamar de 1:3. <sup>(1)</sup>

TOMAZ ABML; et al. O uso da metformina associado a progestagênio na prevenção do câncer de ovário e endométrio: relato de caso.

Revista Saúde e Ciência online, v. 8, n. 2, (maio a agosto de 2019), p. 110-115.



O tratamento da patologia é fundamentado no uso de contraceptivos orais combinados, o objetivo de proteger o endométrio (órgão efetor do ovário), regular portanto o fluxo menstrual e controlar os sinais de hiperandrogenia. O uso da metformina, droga utilizada para controle do diabetes mellitus tipo 2, associada ao tratamento, surgiu com o objetivo de maior controle da resistência insulínica presente nestas pacientes, a qual age aumentando a sensibilidades dos tecidos periféricos à insulina, diminuindo a produção de glicose no fígado, dentre outras funções. <sup>(4)</sup>

Pacientes com SOP apresentam mais comorbidades metabólicas associadas, devido a própria fisiopatologia da doença, apresentando, a longo prazo, risco aumentado para alterações endometriais, como câncer de endométrio, devido à anovulação crônica e ciclos menstruais com aumento dos níveis de estrogênio sem o antagonismo da progesterona, e de forma mais comum em pacientes obesas, as quais são mais propensas a desenvolver níveis de estradiol livre aumentados. O risco de desenvolvimento de outros cânceres dependentes de hormônios sexuais também está aumentado nessas mulheres, como o câncer de ovário. <sup>(5)</sup>

Os tumores produtores de estrogênios e a moléstia policística dos ovários, essa pela anovulia, permitiram estímulo estrogênico anormal do endométrio, advindo a hiperplasia e o câncer. Relata-se, nessas condições, também, maior conversão periférica de androgênios. A inadequada síntese de progesterona (protetor cíclico) nas pré-menopáusicas (disovulia) ou situações estrogênicas anormais na pós-menopausa constituiriam a base fisiopatológica fundamental. Os estrogênios, ausente o efeito periférico da progesterona (menacme), provocam a proliferação endometrial de forma direta ou indireta, permitindo o efeito de outras substâncias carcinogênicas. <sup>(6)</sup>

Aceita-se, hoje, ser a hiperplasia atípica lesão precursora do câncer endometrial, fato que tem até comprovação imunológica. A lesão cancerosa pode surgir até 10 anos após a hiperplasia. Admite-se ter a progesterona efeito opositor dos estrogênios e esse efeito proliferativo sobre o endométrio. É mais comum esse tipo de neoplasia em mulheres pós-menopausa, pois a aumento de estroma. <sup>(6)</sup>

O progestagênio é um medicamento usado no tratamento de hiperplasia simples sem atipia celular, com objetivo de evitar uma possível neoplasia endometrial. <sup>(1)</sup>

O presente trabalho tem como objetivo relatar os casos de portadoras da síndrome de ovários policísticos em tratamento com o uso de metformina associado a um progestagênio



para profilaxia de neoplasias hormônio-dependentes, como câncer de endométrio e de ovários, relacionadas aos fatores de risco que estão presentes nesta síndrome.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo observacional, transversal e descritivo, cuja população alvo foram pacientes com síndrome dos ovários policísticos atendidos na unidade setorial de ginecologia da Policlínica AMIP em João Pessoa/PB, entre os anos de 2016 a 2018.

Foi utilizado neste estudo como critério de inclusão todas as pacientes diagnósticas com provável SOP e que apresentavam há mais de 6 meses amenorreia secundária, excluindo aquelas pacientes de idade superior a 45 anos, as portadoras de insuficiência renal, de doença autoimune, além de clientes com prontuários incompletos.

Os dados foram coletados dos prontuários, selecionados conforme os critérios de inclusão e exclusão, sendo definido os portadores da SOP pacientes cujo teste confirmou a relação de FSH 1 para LH 3, e com resistência à insulina.

O Termo de Consentimento Livre e informado foi dispensado do presente trabalho, pois com o foram analisados prontuários, agregava-se um risco mínimo ao paciente. As informações obtidas a partir desse estudo foram tratadas com rigorosa confidencialidade. Os resultados podem ser divulgados publicamente, entretanto, a identidade dos pacientes será preservada.

## **EVIDÊNCIAS MÉDICAS E DISCUSSÃO**

Os dados do estudo em tela, foram compostos inicialmente por cerca de 20 prontuários, na policlínica AMIP (setor ginecologia) em João Pessoa/PB, de pacientes em idade fértil, que se alternavam entre o desejo de engravidar e aquelas que apenas desejavam regular o ciclo menstrual, algumas chegando a 6 meses sem ciclos eumenorréicos. Desse modo, analisamos as principais queixas, exames físicos e complementares relatados no prontuário, sendo assim, foram observados alterações hormonais relevantes ao diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos, objeto deste estudo.

Verificou-se a presença do fator ovariano como etiologia principal da esterilidade e em particular aquelas que apresentavam anovulação crônica, como as portadoras de SOP. O

TOMAZ ABML; et al. O uso da metformina associado a progestagênio na prevenção do câncer de ovário e endométrio: relato de caso.

Revista Saúde e Ciência online, v. 8, n. 2, (maio a agosto de 2019), p. 110-115.



estudo dessa síndrome reveste-se de importância transcendental, pois ela apresenta índice de infertilidade ou esterilidade secundária e distúrbios hormonais com repercussões no fenótipo, aumentando o risco de doenças cardiovasculares e também como prevenção de neoplasias como do endométrio. <sup>(1)</sup>

As pacientes analisadas foram descritas como portadoras de acne, sobrepesos (IMC acima de 30) e a presença e hipertricose ou hirsutismo e nesses casos os ovários mostravam hipertecose e coloração esbranquiçada ou em perola. Das 20 pacientes, 8 já apresentavam micropolicistose ovariana diagnosticada por meio da ultrassonografia pélvica com transdutor vaginal.

Foi iniciado o tratamento destas pacientes com o uso de Metformina, antidiabetogênico oral, em dose de 850 mg a cada 12 horas por um período de 3 a 4 meses que tem como princípio ativo a hiperinsulinemia, que também causa a diminuição da testosterona e não existem contraindicações para utilização dessa substância para pacientes que não possuem diabetes tipo 2 utilizá-las. O objetivo principal do seu uso é a regulação do ciclo menstrual.

Podemos observar que ao término do tratamento existiu uma regularização no ciclo menstrual de forma mais rápida em pacientes não obesas, e em pacientes obesas houve uma extensão na duração do tratamento sendo necessário, em média, 1 mês a mais de tratamento terapêutico aqui assinalado.

Foi realizado também o tratamento com progestagênio, que é empregado na terapêutica de pacientes portadoras de hiperplasia endometrial, principalmente nas hiperplasias simples, sem atipias celulares. A dosagem admitida no presente trabalho é de 1 progestagênio natural em 200 a 400 mg após o 25º dia do ciclo menstrual nas pacientes que realizamos o uso de indutores da ovulação e que, portanto, desejavam gestar. O objetivo do seu uso é reverter um endométrio hiperplásico para endométrio secretor, que tenha condições de efetuar uma midação.

Com o uso dos medicamentos acima expostos, foi obtido êxito no tratamento e consequentemente as pacientes tiveram uma regulação no seu ciclo menstrual e as que desejaram gestar conseguiram realizar.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

TOMAZ ABML; et al. O uso da metformina associado a progestagênio na prevenção do câncer de ovário e endométrio: relato de caso.

Revista Saúde e Ciência online, v. 8, n. 2, (maio a agosto de 2019), p. 110-115.



A SOP é um fator predisponente a infertilidade, a câncer de ovário e a câncer de endométrio, sendo fundamental realizar o tratamento dessa patologia. Recentemente, drogas sensibilizadoras à insulina têm sido recomendadas como alternativa terapêutica de longo prazo no tratamento da SOP. Instituiu-se como droga de escolha a metformina para estudo destes casos, associada ao progestagênio para controle de hiperplasias simples, sem atipias celulares.

As mulheres avaliadas obtiveram como resultado regulação dos níveis hormonais, regulação do ciclo menstrual, fertilidade reinstituída, prevenção do câncer de ovário, prevenção do câncer de endométrio.

Com isso, comprovou-se a eficácia do tratamento utilizado, ratificando o que as evidências mais recentes da literatura disponível alegam.

## REFERÊNCIAS

1. Fonseca, AMd et al. Ginecologia Endócrina - Manual de Normas. São Paulo: Roca; 2004. p. 214-228.
2. Silva RS, Pardini DP, Kater CE. Síndrome dos Ovários Policísticos, Síndrome Metabólica, Risco Cardiovascular e o Papel dos Agentes Sensibilizadores da Insulina. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006; 50/2:281-290.
3. Junqueira PAdA, Fonseca AMd, Aldrighi JM. Síndrome dos ovários policísticos. Rev. Assoc. Med. Bras. 2003; 49(1):13-14.
4. Chiharu IM et al. Association of oral contraceptive and metformin did not improve insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Rev. Assoc. Med. Bras. 2015; 61(3):215-219.
5. Mara SP et al. Neoplasias associadas à síndrome dos ovários policísticos. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005; 49(5):805-810.
6. Lima GRd et al. Ginecologia Oncológica. Rio de Janeiro: Atheneu; 1999.

TOMAZ ABML; et al. O uso da metformina associado a progestagênio na prevenção do câncer de ovário e endométrio: relato de caso.

Revista Saúde e Ciência online, v. 8, n. 2, (maio a agosto de 2019), p. 110-115.