



REVISÃO

Uso de metformina em mulheres obesas com Síndrome do Ovário Policístico

Use of metformin in obese women with Polycystic Ovary Syndrome

Lincoln Augusto Rodrigues de FREITAS¹
Jerfesson Gean SANTOS¹
Markus Thulio Alves GUIMARÃES¹
José Helvécio Kalil de SOUZA¹

RESUMO

A Síndrome do Ovário Policístico caracteriza-se como uma alteração anatômica e morfológica dos ovários que acarreta hiperandrogenismo, ciclos menstruais irregulares, redução da fertilidade e múltiplos cistos ovarianos, principalmente em mulheres obesas durante a menacme. Como o aumento da resistência à insulina e a hiperinsulinemia estão frequentemente presentes, a metformina começou a ser preconizada na clínica como uma forma de tratamento da Síndrome do Ovário Policístico. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o uso de metformina em mulheres obesas com a síndrome citada. Para tanto, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados *PubMed/MedLine*, Portal CAPES, SciELO, *Cochrane* e *Google Acadêmico* no período de fevereiro a maio de 2016. Os artigos foram identificados pelos seguintes descritores: "*polycystic ovary syndrome*", "*metformin*", "*hyperandrogenism and obesity*". Não houve restrição quanto à data de publicação dos artigos e idioma. Uma ampla utilização da metformina é identificável no tratamento da Síndrome do Ovário Policístico, porém ainda existe discordância sobre sua efetividade de forma isolada. Estudos utilizando monoterapia de metformina identificaram auxílio

¹ Faculdade de Minas, Escola de Medicina, Núcleo de Saúde da Mulher. Av. Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, 31744-007, Belo Horizonte, MG, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: JHK SOUZA. E-mail: <jhkalil@gmail.com>.

na redução de peso e melhora nas taxas de gravidez. Nos estudos utilizando terapia combinada, ocorreu melhora significativa nas taxas de ovulação e gravidez. Por fim, nos trabalhos que compararam o uso da metformina com modificação do estilo de vida, foi observado que a redução do peso teve impacto mais significativo nas taxas de ovulação e gravidez. Assim, apesar deste fármaco melhorar sintomas da síndrome do ovário policístico, o fator que mais colabora para ciclos menstruais regulares e melhoraria nas taxas de ovulação/gravidez é a redução do peso.

Palavras-chave: Hiperandrogenismo. Metformina. Obesidade. Síndrome do ovário policístico.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome is characterized as an anatomical and morphological change of the ovaries which causes hyperandrogenism, irregular menstrual cycles, reduced fertility and multiple ovarian cysts, especially in obese women during the reproductive years. As the increase of insulin resistance and hyperinsulinemia are often present, metformin began to be recommended in the clinical treatment of polycystic ovary syndrome. Thus, this study aims to conduct a literature review on the use of metformin in obese women with polycystic ovary syndrome. With this aim, a search in the PubMed/MedLine, CAPES Portal, SciELO, Cochrane and Google Scholar databases was performed in the period of 02/2016 to 05/2016. Articles were identified by the following descriptors: polycystic ovary syndrome, metformin, hyperandrogenism and obesity. There were no restrictions in the date of articles publication and language. A wide use of metformin is identifiable in the treatment of polycystic ovary syndrome, but there is still disagreement about its isolated effectiveness. Studies using metformin monotherapy identified aid in weight reduction and improvement in pregnancy rates. In studies using combined therapy there was a significant improvement in ovulation and pregnancy rates. Finally, in studies that compared the use of metformin with changes in lifestyle, it was observed that the weight reduction had more significant impact in ovulation and pregnancy rates. Thus, while this drug reduces the symptoms of polycystic ovary syndrome, the factor that contributes the most to regular menstrual cycles and improvement of ovulation/pregnancy rates is weight reduction.

Keywords: Hyperandrogenism. Metformin. Obesity. Polycystic ovary syndrome.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Do Ovário Policístico (SOP) caracteriza-se por alterações anatômica e morfológica dos ovários que acarretam alteração no eixo neuroendócrino, promovendo um aumento na secreção de androgênios [1]. Acredita-se que esse aumento na produção de androgênio esteja ligado à disfunção enzimática ovariana, sendo o evento primário da síndrome [2]. A SOP manifesta-se clinicamente por ciclos menstruais irregulares, sinais de excesso de andrógenos, incluindo amenorreia ou oligomenorreia, hirsutismo, redução da fertilidade, obesidade, múltiplos cistos ovarianos, resistência à insulina, acne e alopecia [3-5]. Outras alterações metabólicas também são encontradas, como:

hiperinsulinismo, hiperlipidemia, hipertensão arterial e doenças isquêmicas do coração [6-8].

Atualmente, admite-se que a etiopatogenia da SOP esteja vinculada à fatores de origem genética influenciados por aspectos ambientais. O tipo de herança genética é, provavelmente, poligênica, sendo que os genes mais frequentemente associados à SOP são os da biossíntese, ação e regulação de androgênios, aqueles envolvidos na resistência insulínica, no processo inflamatório crônico e na aterosclerose [9]. Assim, a SOP é uma patologia típica da menacme, acometendo cerca de 5-10% [10,11] das mulheres nesta fase de vida, sendo de prevalência um pouco maior, 6-20%, entre as adolescentes [12,13].

O diagnóstico, geralmente, é realizado segundo os critérios do Consenso de Rotterdan-

-*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE, Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia) e *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM, Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva) de 2003, no qual a síndrome é identificada pela presença de dois entre três critérios em mulheres sem outras doenças de base das glândulas adrenais ou hipofisárias. Os critérios são: anovulação crônica - irregularidades menstruais, como oligomenorreia ou amenorreia; sinais clínicos ou exames laboratoriais com diagnóstico de hiperandrogenismo; e presença de ovários policísticos ao ultrassom. A constatação de ovário policístico com ultrassom ocorre pela identificação de 12 ou mais folículos em cada ovário, com tamanho variando entre 2 a 9mm ou volume ovariano de 10cm [3] ou mais [14].

A resistência insulínica e a hiperinsulinemia são, aparentemente, os elementos mais importantes na etiopatogenia da SOP, uma vez que, por um lado, ocorre aumento da resistência à insulina em órgãos alvo deste hormônio e, por outro, ocorre uma hipersensibilidade do ovário à insulina, com um maior estímulo à esteroidogênese e potencialização na produção androgênica [15,16]. Além disso, a hiperinsulinemia estimula a secreção de androgênios pelas adrenais e suprime a produção hepática da *Sex Hormone-Binding Globulin* (SHBG, Globulina Transportadora dos Hormônios Sexuais), promovendo aumento dos androgênios livres biologicamente ativos. O excesso local dos androgênios ovarianos devido à hiperinsulinemia causa a atresia prematura dos folículos ovarianos, formando pequenos cistos e anovulação [17].

A partir dos problemas descritos anteriormente, o uso de insulinosensibilizantes orais começou a ser preconizado na clínica como uma forma de reduzir os níveis insulínicos, auxiliando no tratamento da SOP [18]. Velasquez *et al.* [19], em 1994, foi o primeiro pesquisador a utilizar a metformina com o objetivo de melhorar a sensibilidade à insulina na SOP. A metformina tem como principais mecanismos de ação a diminuição da gliconeogênese hepática de vários substratos, incluindo lactato, piruvato, glicerol e aminoácidos,

acabando por interferir com o processo respiratório oxidativo mitocondrial [20]; o aumento do nível de cálcio intramitocondrial, que é um modulador da respiração celular [21]; a promoção da melhora na sensibilidade insulínica e no perfil lipídico, bem como a diminuição dos níveis séricos de insulina/glicemia de jejum e dos níveis séricos de testosterona [22,23]. Assim, a metformina começou a ser usada na SOP e obteve, como resultado, a regularização dos ciclos menstruais, reversão da infertilidade e aumento nos índices de gravidez [6,19,20,24].

Porém, devido à grande mudança comportamental e alimentar das mulheres na atualidade, é observado um aumento na obesidade feminina. Essa situação promove diminuição nas concentrações plasmáticas de SHBG e aumento nos níveis séricos de insulina e de androgênios. Além disso, promove níveis circulantes mais elevados de estradiol e estrona, consequentes à aromatização dos androgênios no tecido adiposo. Assim, mulheres obesas tem os quadros de SOP mais acentuados [25,26]. Frente ao exposto, o presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão de literatura para avaliar a efetividade do uso da metformina em pacientes obesas que apresentam SOP.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa em livros acadêmicos, dissertações de mestrado e nas bases de dados *Medical Analysis and Retrieval System Online* (*PubMed/MedLine*), Portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane* e *Google Acadêmico* no período de fevereiro a maio de 2016. Os artigos foram identificados pelas seguintes palavras-chave: "*polycystic ovary syndrome*", "*metformin*", "*hyperandrogenism and obesity*". Os mesmos termos foram utilizados em português para complementar as buscas. Foram realizadas estratégias de cruzamento dos termos, como: "*polycystic ovary syndrome and metformin*", "*metformin treatment on hyperandrogenism*", "*polycystic ovary syndrome and*

obesity", "*metformin and obesity*". Não houve restrição quanto ao idioma ou ao ano de publicação dos estudos.

Os critérios de inclusão dos artigos na revisão foram: (a) conter descrição sobre a SOP; (b) conter a descrição a respeito da metformina; (c) avaliar as principais manifestações clínicas da SOP, focando no tratamento com a metformina; (d) avaliar o uso da metformina em mulheres obesas com SOP. Os critérios de exclusão foram: falta de metodologia detalhada no estudo que utilizavam vários fármacos no tratamento da síndrome. O processo de seleção dos artigos foi constituído de duas etapas. Na primeira, com o uso dos descritores, foi realizada a busca nas bases de dados e a seleção dos estudos, a qual seguiu os critérios de inclusão a partir da leitura dos resumos. Na segunda etapa, houve a leitura dos textos na íntegra para identificar e descartar os estudos que continham os critérios de exclusão.

O resultado das buscas identificou 42 artigos, dentre os quais 33 foram pré-selecionados na primeira etapa, de acordo com os critérios de inclusão. Na segunda etapa, 17 estudos foram descartados por se enquadrarem nos critérios de exclusão. Assim, o resultado dessa revisão foi constituído de 17 estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido à importância clínica da SOP e seu impacto na qualidade de vida das pacientes, o presente estudo busca identificar como o uso da metformina impactaria o hiperandrogenismo, os ciclos anovulatórios e a taxa de gravidez em mulheres obesas com SOP. Uma grande utilização da metformina é identificável na prática médica desde o primeiro estudo de Velasquez *et al.* [19], porém ainda existe importante discordância na literatura sobre sua eficácia e efetividade. Outro achado considerável é a ampla utilização da metformina em associação com outros fármacos, principalmente o citrato de clomifeno, na tentativa de aumentar os ciclos ovulatórios e a taxa de gravidez em mulheres com SOP.

Monoterapia com metformina

Lord *et al.* [27], utilizando a metformina, investigaram se haveria uma correlação entre a ação desta droga e a redução da gordura visceral e outros parâmetros metabólicos em mulheres com SOP. Para tanto, conduziram um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, duplo-cego com quarenta mulheres anovuladoras que receberam metformina 1.500mg/dia ou placebo durante três meses. Foram analisadas, também, medidas séricas de marcadores da síndrome metabólica e evidência de ovulação. Não houve diferenças significativas nas medidas da distribuição de gordura visceral entre os grupos da metformina e do placebo. O grupo da medicação teve importante diminuição do colesterol total ($p=0,02$), da *Low Density Lipoprotein* (LDL, $p=0,02$) e da relação colesterol total/*High Density Lipoprotein* (HDL, $p=0,05$), mas não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento em relação aos androgênios, insulina, resistência à insulina, triglicérides, ovulação e gravidez. Dessa forma, os autores concluíram que a metformina não tem efeito clínico significativo para reduzir a gordura visceral, embora tenha efeito benéfico no perfil lipídico [17,27].

Em uma revisão sistemática e metanálise realizada por Nieuwenhuis-Ruifrok *et al.* [28] em mulheres com sobrepeso ou obesidade, porém não necessariamente com SOP, analisou-se a perda de peso com placebo ou com programa de modificação do estilo de vida. Identificou-se que a metformina diminuiu significativamente o índice de massa corporal em comparação ao placebo (Diferença Média Ponderal=-0,68; IC 95%=-1,13 a -0,24). Além disso, houve perspectiva de melhores resultados com doses mais elevadas (>1.500mg/dia) e com duração do tratamento acima de oito semanas. Entretanto, o estudo teve limitações no potencial de veracidade e heterogeneidade. Assim, os autores concluem que a primeira alternativa para o tratamento das mulheres obesas com ou sem SOP é a incorporação de um programa bem estruturado para mudança do estilo de vida à sua rotina, podendo estar associado

a esta condição o uso de metformina em doses maiores que 1500mg/dia como fator coadjuvante na redução de peso [17,28].

Realizando uma revisão na *Cochrane* de Ensaios Randomizados Controlados (ERC), Tso *et al.* [24] tiveram por objetivo avaliar a eficácia da metformina em aumentar a taxa de gravidez clínica e de nascidos vivos e em reduzir o risco da Síndrome da Hiperestimulação Ovariana (SHO) em mulheres com SOP submetidas a Técnicas de Reprodução Assistida (TRA). Quando compararam o grupo da metformina com o grupo placebo, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliando a taxa de nascidos vivos (*Odds Ratio-OR*=1,39; 95%CI=0,81-2,40; 5 ERC; 551 mulheres; $I^2=52\%$; evidências de baixa qualidade). Quando avaliaram a taxa de gravidez clínica, o grupo utilizando a metformina obteve maior sucesso quando comparado ao grupo placebo ou sem nenhum tratamento (*OR*=1,52; 95%CI=1,07-2,15; 8 ERC; 775 mulheres; $I^2=18\%$; evidências de qualidade moderada). Por fim, quando compararam o grupo metformina com o placebo, observaram que o risco da SHO foi significativamente menor no primeiro (*OR*=0,29; 95%CI=0,18-0,49; 8 ERC; 798 mulheres; $I^2=11\%$; evidências de qualidade moderada). Assim, os autores concluíram que, em mulheres com SOP, o tratamento com metformina antes ou durante os ciclos de TRA aumentou significativamente as taxas de gravidez clínica e diminuiu significativamente o risco de SHO. No entanto, não obtiveram nenhuma evidência conclusiva de seu benefício nas taxas de nascidos vivos [24].

Metformina e terapia combinada

O citrato de clomifeno é o tratamento de primeira escolha para induzir a ovulação em mulheres com SOP [17]. Nesses casos, a ovulação decorre de alterações hormonais e morfológicas produzidas pelos folículos em crescimento, estimulando uma sequência de eventos característicos de um ciclo normal [29,30]. Quando se utiliza esse fármaco, a

taxa de sucesso, definida como a ovulação por ciclo, aproxima-se de 85% [31,32]. No entanto, há mulheres que não respondem a esse medicamento, mesmo em dose máxima, sendo caracterizadas como clomifeno-resistentes [29,30]. Essa falha na indução da ovulação com doses elevadas é mais comum em mulheres obesas e naquelas com altas concentrações séricas de androgênio ou insulina [33,34]. Em pacientes clomifeno-resistentes, a metformina passou a ser usada como terapia e, atualmente, há evidências que sustentam seu papel no tratamento da anovulação na SOP tanto como monoterapia quanto em combinação com o citrato de clomifeno [17].

O estudo duplo-cego de El-Biely & Habba [35] utilizou 90 mulheres portadoras de SOP com idade média de 26 anos e IMC médio de 29kg/m². Elas foram divididas em dois grupos: o primeiro fez uso do citrato de clomifeno associado à metformina (500mg/3xdia) e o segundo utilizou placebo também associado ao citrato de clomifeno por seis meses. Como resultado, observou-se aumento na taxa de gravidez do grupo que utilizou a metformina associada ao citrato de clomifeno [35]. Em estudos randomizados controlados efetivados em pacientes com SOP e resistentes ao citrato de clomifeno isolado, o uso de metformina associada ao clomifeno melhorou as taxas de ovulação e gravidez quando comparado ao uso de placebo [36,37].

Alguns estudos de revisão sistemática e meta-análise também constataram benefícios do uso da metformina. Em um deles, Lord *et al.* [38], mostrou-se que a taxa de ovulação foi maior nas mulheres que utilizaram metformina associada ao citrato de clomifeno, com *OR* de 4,4 (IC95%=2,3-8,2; $p<0,0001$). Além disso, também houve aumento da taxa de gravidez (*OR*=4,4; IC95%=1,9-9,8; $p<0,0003$) [20,38]. Em outro estudo, Kashyap *et al.* [39] analisaram o uso de metformina *versus* placebo, metformina associada ao citrato de clomifeno e citrato de clomifeno *versus* placebo e concluíram que a taxa de ovulação foi de três a quatro vezes maior nos grupos em que a metformina foi administrada associada ao citrato de clomifeno (RR=3,0). O mesmo foi observado com relação às taxas de gravidez (RR=3,6) [20,34,39].

Dessa forma, os autores concluem que a combinação de metformina e citrato de clomifeno favorecem maiores taxa de ovulação e de gravidez. Além disso, as baixas taxas de multiparidade e síndrome de hiperestimulação ovariana são benefícios potenciais associados ao tratamento com metformina das pacientes citrato de clomifeno-resistentes [40,41]. Da mesma forma que a redução do uso de terapias mais caras e invasivas, como a Perfuração Ovariana Laparoscópica (POL) ou uso de gonadotrofinas. Entretanto, faltam dados convincentes de que essa associação, metformina e citrato de clomifeno, melhora as taxas de nascidos vivos, sendo imprescindíveis estudos com mais esclarecimentos [36,41].

Os derivados das tiazolidinedionas também têm sido utilizados no tratamento das desordens metabólicas na SOP. A primeira tiazolidinedionas aprovada foi a Troglitazona, entretanto foi retirada do mercado devido a efeitos hepatotóxicos. Estes parecem não estar presente quando se faz uso dos outros derivados [34]. Diante disso, Pioglitazona e Rosiglitazona ainda são opções na SOP para reduzir a resistência à insulina e aumentar as taxas de ovulação [41].

Os efeitos das tiazolidinedionas sobre a função ovariana podem dever-se à ação sistêmica sensibilizadora da insulina e redução da hiperinsulinemia, diminuição dos níveis séricos de testosterona total e livre e aumento dos níveis de SHBG e de *Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1* (IGFBP-1, Fator de Crescimento Semelhante à Proteína um de Ligação à Insulina). No entanto, os efeitos podem ser independentes da insulina, como aumento dos níveis de progesterona e de IGFBP-1, diminuição dos níveis séricos de testosterona total e estradiol, ou decorrentes do aumento local do efeito da insulina que reduz a produção de IGFBP-1 e aumento da produção de estradiol, na presença de altas concentrações de insulina [34,42].

Como a metformina e as tiazolidinedionas modulam a sensibilidade e os níveis de insulina através de mecanismos diferentes, é possível que a combinação destes medicamentos possa ter um

maior efeito sobre a ovulação [41]. Em um estudo randomizado controlado, Baillargeon *et al.* [43] trataram 128 mulheres com SOP com metformina ou rosiglitazona ou a combinação de metformina com rosiglitazona durante seis meses. Os autores observaram uma taxa de ovulação maior entre as mulheres tratadas com metformina em monoterapia ou com metformina e rosiglitazona, quando comparadas ao tratamento apenas com rosiglitazona [41,43].

No entanto, em um estudo comparativo de metformina e pioglitazona realizado em mulheres com SOP, os autores concluíram que a pioglitazona exibiu uma eficácia semelhante à metformina, com taxas de ovulação comparáveis [32,44]. Ortega-Gonzalez *et al.* [45] também compararam as respostas dos andrógenos séricos e da resistência insulínica após a administração, por seis meses, de metformina (2.550mg/dia) ou pioglitazona (30mg/dia) em mulheres obesas e com SOP. Após o uso de pioglitazona, houve um aumento significativo do peso corpóreo, porém ambas as drogas diminuíram igualmente o grau de hirsutismo e as concentrações séricas de testosterona livre e de androstenediona. Nos dois grupos, a insulinemia de jejum diminuiu, mas a diminuição da área sob a curva da insulina durante o teste oral de tolerância à glicose foi significativamente maior no grupo que recebeu a pioglitazona [45].

Assim, agentes hipoglicemiantes derivados das tiazolidinedionas, com exceção da troglitazona que foi retirada da prescrição médica devido aos efeitos hepatotóxicos, também podem ser utilizados na SOP. Contudo, é importante destacar que a utilização da pioglitazona pode determinar aumento de peso [34].

Os inibidores da Aromatase representam uma classe recente de fármacos que inibem a função da enzima aromatase [46]. Essas drogas têm efeito na diminuição da quantidade de estrogênio sintetizada pelo organismo, suprimindo os níveis de estradiol sérico. Desse modo, têm sido utilizadas para induzir ovulação [47].

O uso de letrozol em pacientes com SOP resistentes ao uso isolado do clomifeno parece

melhorar as taxas de ovulação e de gestação. A administração de letrozol (2,5mg/dia) do terceiro ao sétimo dia do ciclo menstrual foi associada a maior espessura endometrial e maiores taxas de gravidez, quando comparada ao uso de citrato de clomifeno (100mg/dia) [37,48]. Entretanto, Bayar *et al.* [49], em estudo controlado andomizado, mostraram que o letrozol possui menor estimulação ovariana quando comparado ao citrato de clomifeno, o que poderia contribuir para um menor número de gestações múltiplas [49].

Abu Hashim *et al.* [50] compararam o efeito do letrozol com a metformina e citrato de clomifeno para indução da ovulação em um grupo de mulheres com SOP resistentes ao citrato de clomifeno. Esses investigadores relataram uma diferença não significativa na taxa de ovulação de 64,9% para o letrozol e 69,9% para a metformina e citrato de clomifeno [50]. Da mesma forma, o estudo de El-Khayat *et al.* [32], com 100 mulheres, analisou o tratamento combinado com citrato de clomifeno, metformina e pioglitazona *versus* tratamento combinado com letrozol, metformina e pioglitazona para a indução da ovulação e gravidez entre as mulheres com SOP resistentes ao citrato clomifeno. O Grupo A (n=50), controle, recebeu 100mg de citrato de clomifeno (50mg/2xdia) durante cinco dias a partir do terceiro dia do ciclo menstrual. O Grupo B (n=50), com SOP, recebeu 5mg de letrozol (2,5mg/2xdia) durante cinco dias a partir do terceiro dia do ciclo menstrual. Além disso, os participantes de ambos os grupos também receberam metformina (850mg/dia) e pioglitazona (15mg/dia) durante 10 dias a partir do primeiro dia do ciclo menstrual. Na taxa de ovulação, não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,184$), assim como na de gravidez ($p=0,423$) e, dessa forma, os autores concluíram que ambos os tratamentos combinados eram igualmente eficazes em mulheres com SOP, não existindo diferença estatística entre as duas terapias [32].

Deste modo, partindo-se do conhecimento de que existem diferenças individuais com relação à resposta medicamentosa, têm sido observadas diferenças quanto à resposta ao tratamento em diversos grupos [20]. É importante, portanto, a

realização de uma detalhada avaliação do paciente para melhor escolha terapêutica.

Metformina e mudança no estilo de vida

Nieuwenhuis-Ruifrok *et al.* [28] realizaram uma revisão que estudou mulheres com sobrepeso ou obesidade, não necessariamente com SOP. Eles avaliaram a perda de peso das pacientes que utilizaram a metformina em comparação com o placebo ou com programas de modificação do estilo de vida, demonstrando que um não foi melhor do que o outro para a redução do índice de massa corpórea nas participantes. Porém, os autores propuseram que a utilização da metformina em dose maiores (>1500mg/dia) por um período maior de tratamento (>8 semanas) poderia ter um efeito adicional na redução de peso em pacientes que realizasse mudança no estilo de vida [28].

Em um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo-cego e multicêntrico, Tang *et al.* [51] distribuíram mulheres com SOP obesas (IMC>30k/m²) de forma aleatória em dois grupos, sendo que todas receberam as mesmas orientações alimentares. O Grupo 1 (n=69) recebeu 1.700mg/dia de metformina e o Grupo 2 (n=74), placebo. Houve melhora no padrão menstrual ($p<0,0001$ no grupo da metformina e $p<0,001$ no grupo placebo) e no peso (média kg) (metformina 2,84kg; $p<0,001$ e placebo 1,46kg; $p<0,11$) em ambos os grupos. A melhora do padrão menstrual foi relacionada à diminuição do peso (Coeficiente de Regressão=0,1999; $p=0,047$; OR=1,126; IC95%=1,001-1,266). Observou-se também significativa redução da relação cintura/quadril das mulheres que receberam metformina. Dessa forma, os pesquisadores concluíram que mulheres obesas com SOP e ciclos anovulatórios, ao fazer uso de metformina (850mg/2xdia), não tiveram modificação significativa na frequência menstrual. A reeducação alimentar foi o preditor mais importante para a redução da massa corpórea e para a melhora nos ciclos menstruais [51].

Com objetivo de avaliar os resultados clínicos e reprodutivos de mulheres obesas com SOP, Qublan

et al. [52] estudaram 46 mulheres de forma prospectiva. Elas foram aleatorizadas em dois grupos: Grupo 1 (n=24), orientadas para dieta balanceada de 1.200-1.400kcal/dia, e Grupo 2 (n=22), medicadas com metformina 850mg/2xdia. A duração do ensaio foi de seis meses. Os dois grupos tiveram melhora significativa do ciclo menstrual (66,7 e 68,2% *versus* 12,5 e 18,2%), redução do IMC (média de 27,4 e 27,8 *versus* 32,2 e 31,9) e redução do hormônio luteinizante ($7,9\pm 1,7$ e $6,9\pm 1,8$ *versus* $11,8\pm 2,2$ e $11,5\pm 1,8$), assim como nas concentrações de androgênios (testosterona, SHBG e androstenediona). Os resultados finais foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento, inclusive padrão menstrual, índices de ovulação e de gestação. Os autores concluíram que melhorando a hiperinsulinemia e a hiperandrogenemia com intervenção dietética ou com uso da metformina há melhora significativa das características clínicas e da função reprodutiva de mulheres obesas com SOP [17,52].

Em seu estudo randomizado, Curi [53], com objetivo de comparar parâmetros clínicos, laboratoriais e índice de resistência insulínica, selecionou 30 mulheres e as dividiu em dois grupos. O Grupo A (n=18) utilizou metformina (1700mg/dia) e o Grupo B (n=12) recebeu orientação dietética individualizada e realizou exercício físico aeróbico (caminhada por 30min/3x semana). O estudo teve duração de seis meses. Não foi identificada diferença significativa entre os dados de regularização do ciclo menstrual, hirsutismo, acne, IMC, hormônio luteinizante, 17-hidroxiprogesterona, SHBG, androstenediona, colesterol total, LDL, HDL, *Homeostatic Model Assessment* (HOMA-IR, Modelo de Avaliação da Homeostase) e relação glicemia/insulina (todos com $p>0,05$). Entretanto, alguns parâmetros apresentaram diferença estatística significativa, como circunferência abdominal ($p<0,001$), hormônio folículo estimulante ($p=0,026$), testosterona total ($p=0,020$), testosterona livre ($p=0,030$) e prolactina ($p=0,027$). A partir desses dados, a autora concluiu que tanto o uso da metformina quanto a associação de dieta/exercício físico são eficientes no tratamento da SOP [53].

AL-Nozha *et al.* [5] utilizaram em seu estudo 20 mulheres saudáveis e 180 em idade reprodutiva com SOP. Elas foram reunidas em dois grupos: Grupo 1 (monoterapia com metformina) e Grupo 2 (metformina associada a dieta alimentar). A monoterapia com metformina (1.700mg/dia) levou, em média, à perda de 5,3kg durante seis meses. A queda de peso mostrou-se acentuada no primeiro mês do tratamento, estando acompanhada de brusca redução nos níveis de insulina. A redução do peso no Grupo 1 não foi superior à do Grupo 2, que apresentou queda de 10,4kg em seis meses. Assim, os autores concluíram que o tratamento com metformina associado à redução de peso promoveu a diminuição do hiperandrogenismo, resistência à insulina, andrógenos séricos e hormônio luteinizante, além de aumentar as taxas de ovulação e gravidez [5].

Realizando um ensaio piloto, controlado, prospectivo e randomizado, Hoeger *et al.* [54] avaliaram 38 mulheres com sobrepeso ou obesas com SOP. Elas foram distribuídas aleatoriamente em quatro grupos: (1) metformina (850mg/2xdia); (2) modificação do estilo de vida mais metformina (850mg/2xdia); (3) modificação do estilo de vida mais placebo; e (4) placebo sozinho. O estudo durou 48 semanas e a modificação do estilo de vida consistia em dieta individualizada e atividade física durante 150 minutos semanais. Observou-se que redução de peso ($p=0,30$) e redução de peso associado ao uso de metformina ($p=0,34$) apresentaram diferença estatisticamente significativa para regulação da ovulação. Dessa forma, os autores concluíram que a redução de peso desempenha papel primordial na restauração e regularização da ovulação em mulheres obesas com SOP [54].

CONCLUSÃO

A metformina vem sendo amplamente utilizada em mulheres obesas com SOP na tentativa de melhorar as manifestações clínicas desta entidade, entretanto, sua aplicação parece ser coadjuvante na abordagem global das pacientes. A modificação do estilo de vida com redução do peso apresenta o

impacto mais significativo no hiperandrogenismo, na regularidade dos ciclos, na hiperinsulinemia e nas taxas de ovulação/fertilidade. Contudo, mais estudos clínicos são necessários para validar esses resultados.

COLABORADORES

LAR FREITAS, JG SANTOS e MTA GUIMARÃES participaram na coleta de dados, tabulação e discussão dos resultados e elaboração do artigo. JHK SOUZA participou na elaboração do projeto.

REFERÊNCIAS

- Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Arie WMY. Síndrome dos ovários policísticos. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA. Ginecologia endócrina: manual de normas. São Paulo: Roca; 2004. p.215-31.
- Brasileiro Filho G. Bogliogo patologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.
- Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double-blind placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2002;87(2):569-74.
- Hahn S, Quadbeck B, Elsenbruch S, Gartner R, Finke R, Mann K. Metformin, an efficacious drug in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129(19):1059-64.
- AL-Nozha O, Habib F, Mojaddidi M, EL-Bab MF. Body weight reduction and metformin: Roles in polycystic ovary syndrome. *Pathophysiology.* 2013;20(2):131-7.
- Glueck CJ, Awadalla SG, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN. Polycystic ovary syndrome, infertility, familial thrombophilia, familial hypofibrinolysis, recurrent loss of *in vitro* fertilized embryos and miscarriage. *Fertil Steril.* 2000;74(2):394-7.
- Lopes LCT. Riesgo cardiovascular en mujeres com syndrome de ovários poliúísticos. *Siicsalud.* 2001;4:1-6.
- Sills ES, Perloe M, Palermo GD. Correction of hyperinsulinemia in oligoovulatory women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: A review of therapeutic rationale and reproductive outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;91(2):135-44.
- Morreale EHF, Ramírez LM, Millán SJL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2005;26(2):251-82.
- Younis JS, Jadaon JE, Haddad S, Izhaki, I, Ben-Ami M. Prospective evaluation of basal stromal Doppler studies in women with good ovarian reserve and infertility undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer treatment: Patients with polycystic ovary syndrome *versus* ovulatory patients. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1754-8.
- March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25(2):544-51.
- Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;18(6):1-13.
- Liu Y, Hou L, Li Y, Liu M, Xu F, Wang Y. Metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Contracept.* 2015;26(2):103-11.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25
- Baillargeon JP, Nestler JE. Commentary: Polycystic ovary syndrome: A syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):22-4.
- Wu XK, Zhou SY, Liu JX, Pollanen P, Sallinen K, Makinen M, *et al.* Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;80(4):954-65.
- Arie WMY, Fonseca AM, Bagmoli VR, Fassolas G, Baracat EC. Síndrome do ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências. *Femina.* 2009;37(11):585-602.
- Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2006;21(6):1387-99.
- Velasquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hiperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism.* 1994;43(5):647-54.
- Santana LF, Ferriani RA, Sá MFS, Reis RM. Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos

- ovários policísticos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(4):201-9.
21. Dominguez LJ, Davidoff AJ, Srinivas PR, Standley PR, Walsh MF, Sowers JR. Effects of metformin on tyrosine kinase activity, glucose transport, and intracellular calcium in rat vascular smooth muscle. *Endocrinology.* 1996;137(1):113-21.
 22. Santana LF, Sá MF, Ferriani RA, Moura MD, Foss MC, Reis RM. Effect of metformin on the clinical and metabolic assessment of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(2):88-96.
 23. Nardo LG, Rai R. Metformin therapy in the management of polycystic ovary syndrome: Endocrine, metabolic and reproductive effects. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15(5):373-80.
 24. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Marjoribanks J, Macedo CR. Metformin treatment before and during *in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovary syndrome: Summary of a Cochrane review. *Fertil Steril.* 2015;104(3):542-4.
 25. Kidd DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, *et al.* Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1992;36(1):105-11.
 26. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril.* 1994;61(4):598-604.
 27. Lord T, Thomas R, Fox B, Acharva U, Wilkin T. The effect of metformin on fat distribution and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG.* 2006;113(7):817-24.
 28. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009;15(1):57-68.
 29. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 6ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 30. Machado RC. Avaliação do uso da metformina no resultado ovulatórios de pacientes portadoras da Síndrome de Ovários Policísticos resistentes ao uso isolado do citrato de clomifeno [tese]. Belo Horizonte: UFMG; 2008.
 31. Balen AH. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;373(1-2):77-82.
 32. El-Khayat W, Moety GA, Mohammady MA, Hamed D. A randomized controlled trial of clomifene citrate, metformin, and pioglitazone *versus* letrozole, metformin, and pioglitazone for clomifene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstetr.* 2016;132(2):206-9.
 33. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(2):261-74.
 34. Urbanetz AA, Oliveira TCR, Gruetzmacher C, Piazza MJ, Carvalho NS. Síndrome dos ovários policísticos: aspectos atuais das abordagens terapêuticas: parte 1. *Femina.* 2009;37(5):255-60.
 35. El-Biely MM, Habba M. The use of metformin to augment the induction of ovulation in obese infertile patients with polycystic ovary syndrome. *MiddleEast Fertil Soc J.* 2001;6(2):43-9.
 36. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril.* 2001;75(2):310-5.
 37. Martins WP, Araújo CHM, Nastri CO, Reis RM, Ferriani RA, Mauad-Filho F. Síndrome dos Ovários Policísticos. *Femina.* 2006;34(10):659-65.
 38. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;327(7421):951-95.
 39. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2004;19(11):2474-83
 40. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;77(1):101-6.
 41. Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstetrics Gynecol.* 2008;199(6):596-609.
 42. Seto-Young D, Paliou M, Schlosser J, Avtanski D, Park A, Patel P, *et al.* Direct thiazolidinedione action in the human ovary: Insulin-independent and insulin sensitizing effects on steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6099-105.
 43. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 2004;82(4):893-902.
 44. Sangeeta S. Metformin and pioglitazone in polycystic ovarian syndrome: A comparative study. *J Obstet Gynaecol India.* 2012;62(5):551-6.

45. Ortega-Gonzalez C, Luna S, Hernandez L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G. *et al.* Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1360-5.
46. Brunton LL. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2012.
47. Urbanetz AA, Oliveira MTCR, Gruetzmacher C, Piazza MJ, Carvalho NS. Síndrome do ovário policístico: aspectos atuais das abordagens terapêuticas: parte 2. *Femina.* 2009;37(6):339-45.
48. Sohrabvand F, Ansari S, Bagheri M. Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin clomiphene citrate in clomiphene-resistant fertile women with polycystic ovarian disease. *Human Reproduction.* 2006;21(6):1432-5.
49. Bayar U, Tanriverdi HA, Barut A, Ayoğlu F, Ozcan O, Kaya E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil Steril.* 2006; 85(4):1045-8.
50. Abu Hashim H, Shokeir T, Badawy A. Letrozole versus combined metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1405-9.
51. Tang T, Glanville J, Hayden C, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome: A randomized placebo-controlled, double-blind, multicentre study. *Hum Reprod.* 2006;21(1):80-9.
52. Qublan HS, Yannakoula EK, AL-Qudah MA, EL-Uri FI. Dietary intervention versus metformin to improve the reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome. A prospective comparative study. *Saud Med J.* 2007;28(11):1694-9.
53. Curi DDG. Comparação entre o tratamento com metformina e orientação dietética associada a exercícios físicos em mulheres com síndrome dos ovários policísticos [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.
54. Hoeger KM, Kochman RNL, Wixom N, Craig K, Miller RK, Guzick DS. A randomized, 48-week, placebo controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Fertility and Sterility.* 2004;82(2):421-9.

Recebido: junho 16, 2016

Aprovado: dezembro 16, 2016

