

Tese de Mestrado Integrado em Medicina

**Metformina e o seu papel no tratamento da
infertilidade em mulheres com Síndrome do
Ovário Poliquístico**

Tese do Mestrado Integrado de Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto, realizado sob orientação da

Doutora Joana Mesquita Guimarães,

Médica especialista de Ginecologia e Obstetrícia,

Assistente Hospitalar do CHP-HSA,

Assistente da disciplina de Ginecologia e Obstetrícia do CHP-HSA

Jenny Alexandre Duarte

Porto, Junho de 2011

Metformina e o seu papel no tratamento da infertilidade em mulheres com Síndrome do Ovário Poliquístico: Revisão da literatura

Duarte, Jenny; Mesquita-Guimarães, Joana Dr.^a

RESUMO

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é uma doença endócrina frequente¹, afectando 5-10% das mulheres em idade reprodutiva² e é a causa mais comum de infertilidade por anovulação³ (cerca de 75% dos casos)⁴. A insulino-resistência e a hiperinsulinémia compensatória permanecem como os elementos mais importantes na etiopatogenia da SOP.

Esta revisão tem como objectivo a síntese do conhecimento científico acerca da eficácia e segurança da metformina como agente terapêutico para a infertilidade nas mulheres com SOP, bem como possíveis benefícios no decurso da gravidez.

De modo a alcançar a meta proposta, foi efectuada uma análise da literatura existente sobre o tema, com auxílio da B-On e PubMed, onde foram pesquisados *abstracts* com as palavras-chave: “Síndrome do Ovário Poliquístico”; “Infertilidade”; “Indução da ovulação”; “Metformina”; “Uso terapêutico”, sem limites para o idioma e ano da publicação.

Após revisão bibliográfica sobre a relação entre a capacidade terapêutica da metformina e o tratamento da infertilidade em mulheres com SOP, verifica-se que não é isenta de incongruências e incertezas. Embora continuem a surgir algumas divergências relativamente a determinadas especificidades terapêuticas desta modalidade farmacológica, a maioria dos estudos analisados valorizam a importância e o benefício do papel da metformina no tratamento da infertilidade em mulheres com SOP. No entanto

novos estudos, mais homogêneos e metodologicamente mais rigorosos, são necessários para um grau de saber mais elevado, que permita adequar o tratamento para este problema de saúde pública de grande impacto na saúde da mulher.

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder¹, affecting 5-10% of women of reproductive age² and is the most common cause of anovulatory infertility³ (affecting approximately 75% of cases)⁴. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia continue to be among the most important elements in the etiopathogenesis of PCOS.

The objective of this review is to summarize scientific knowledge regarding the effectiveness and safety of metformin as a therapeutic agent for infertility treatment in women with PCOS, as well as potential benefits during pregnancy.

In order to achieve this goal, B-On and Pubmed databases were used to retrieve existing literature pertinent to this topic, searching for abstracts with the following key words: “Polycystic Ovary Syndrome”; “Infertility”; “Ovulation induction”; “Metformin”; “Therapeutic use”, without restrictions for both language and year of publication.

After carrying out a bibliographic review on the relationship between metformin’s therapeutic capacity and infertility treatment in women with PCOS, many uncertainties and incongruencies were verified. Although some differences continue to emerge regarding specific therapeutic features of this pharmacological option, of the literature analysed, the majority valued the importance of metformin’s role in infertility treatment in women with PCOS. However, new and more homogenous and methodologically rigorous studies are necessary so that a greater level of knowledge can be acquired, in order to adequately treat this public health issue of great impact in women’s health.

CONTEÚDO

- I. INTRODUÇÃO
- II. PATOFISIOLOGIA
- III. METFORMINA
 - A. MECANISMO DE ACÇÃO DA METFORMINA
 - B. EFEITOS LATERAIS DA METFORMINA
 - C. EFEITOS DA METFORMINA SOBRE A INFERTILIDADE NO SOP
 - D. EFEITOS ESTUDADOS DA METFORMINA NA SOP
 - D.1. Regularização do ciclo menstrual
 - D.2. Indução da ovulação
 - i) Metformina *versus* Placebo para Ovulação
 - ii) Metformina *versus* Citrato de Clomifeno para Ovulação
 - iii) Metformina *versus* Gonadotrofinas
 - iv) Metformina *versus* *Drilling* Ovário
 - v) Metformina *versus* Fertilização *in vitro*
 - D.3. Gravidez
 - i) Abortamentos precoces
 - ii) Diabetes Mellitus Gestacional
 - iii) Distúrbios Hipertensivos
 - iv) Restrição do Crescimento Intrauterino (RCIU)
 - v) Malformações
- IV. CONCLUSÕES
- V. AGRADECIMENTOS
- VI. REFERÊNCIAS

I. INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é uma doença endócrina frequente¹, afectando 5-10% das mulheres em idade reprodutiva² e é a causa mais comum de infertilidade por anovulação³ (cerca de 75% dos casos)⁴. Embora se manifeste de forma heterogénea, segundo o consenso de *Rotterdam*, a SOP pode ser diagnosticado, após a exclusão de outras causas de irregularidades menstruais e hiperandrogenismo, pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: 1) oligo- ou anovulação, clinicamente manifestada por distúrbios menstruais, 2) sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo e 3) a presença ecográfica de ovários poliquísticos^{5,6}.

É de notar que a fertilidade reduzida, observada nas mulheres com SOP, não pode ser atribuída apenas a anovulação, uma vez que existem também outros factores contributivos, como uma qualidade reduzida de ovócitos e/ou embriões; defeitos no desenvolvimento do endométrio e anomalias na implantação⁷. Para além disto, grávidas com SOP parecem ter um

risco significativamente maior de abortamentos espontâneos, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e um pobre desenvolvimento infantil⁷.

A obesidade também está associada a piores resultados no tratamento da infertilidade em mulheres com SOP. Nestas mulheres são frequentemente observadas baixas taxas de gravidez, elevadas taxas de abortamentos e maior tendência para a anovulação⁸.

Existem várias características da SOP, entre as quais a infertilidade, que contribuem imenso para a morbidade psicológica das mulheres afectadas. Segundo McCook, et al. (2005)⁹ a infertilidade é a questão que mais afecta a qualidade de vida nestas doentes. Nestes factos reside a importância do presente trabalho.

II. PATOFISIOLOGIA

Embora a sua etiologia seja desconhecida, nos últimos 15 anos a insulino-resistência foi identificada como um factor central para a patogénese da SOP¹⁰. A hiperinsulinemia, resultante da

insulino-resistência, poderá levar a um aumento da secreção ovárica de androgénios, resultando num crescimento folicular anormal, com ausência da formação do folículo dominante e consequente infertilidade decorrente de uma anovulação crónica^{7,11-14}.

A síntese de hormonas esteróides ocorre através de vias de sinalização entre as duas células que compõem o folículo ovárico, as células da teca e da granulosa. O androgénio é sintetizado a partir do colesterol existente na célula da teca, sob o estímulo da Hormona Luteinizante (LH) e é convertido em estrogénio na célula granulosa, onde actua a Hormona Folículo-Estimulante (FSH). Na presença de insulina, enzimas reguladoras da esteroidogénese ovárica, tais como a CYP17 (a 17 α -hidroxilase/17,20-liase), a 3 β -HSD (3 β -hidroxiesteróide desidrogenase), a CYP11A1 e a proteína StAR são directamente estimuladas a sintetizar esteróides sexuais. Perante quantidades excessivas de insulina, este processo encontra-se amplificado, levando a sobreprodução de androgénios^{10,17}.

Os estudos acerca da patofisiologia e aspectos clínicos da SOP são responsáveis pelo desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, tais como os Agentes Sensibilizadores da Insulina (ASI), nomeadamente a metformina¹⁶.

III. METFORMINA

A metformina, uma biguanida, tem como principal função actuar directamente sobre a glicose hepática e o metabolismo lipídico a partir da inibição da gluconeogénese, pela estimulação da absorção de glicose pelos tecidos periféricos e o aumento da re-esterificação dos ácidos gordos livres¹⁰. Verifica-se que a aplicabilidade terapêutica da metformina tem sido explorada e alargada para actuar especificamente sobre tecidos como o ovário¹⁰.

A metformina é considerada uma opção terapêutica não apenas para a insulino-resistência, mas também para muitos outros aspectos da SOP, incluindo as anomalias reprodutivas¹⁰. A aplicação da metformina como agente terapêutico na indução da ovulação em

mulheres com SOP representa um grande avanço na endocrinologia clínica¹⁸.

A. MECANISMO DE ACÇÃO DA METFORMINA

A importância da metformina no tratamento da infertilidade em mulheres com SOP pode ser compreendida pelos seus mecanismos de acção sobre os múltiplos passos da esteroidogénese no ovário. Estudos constataam que as mulheres com SOP geralmente apresentam uma actividade aumentada do CYP17 e que agentes como a metformina demonstram-se eficazes em inibir os efeitos da hiperinsulinémia sobre a síntese androgénica e crescimento folicular através das suas acções directas e/ou indirectas sobre as vias de sinalização na esteroidogénese¹⁵.

Indirectamente, a metformina actua sobre o ovário, diminuindo os níveis excessivos de insulina e desta forma desencadeando a supressão do CYP17 das células da teca. A diminuição de insulina também resulta no bloqueio dos receptores LH e da proteína StaR, 3 β -HSD e CYP11A1 ao nível das células da granulosa. Assim sendo, a

interferência da metformina sobre as vias de sinalização das células do folículo ovárico, resulta na redução da síntese androgénica e restauração da ovulação. De acordo com estudos realizados *in vitro*, este efeito também se confirma quando a metformina actua de forma directa no ovário, através da activação da proteína cinase activada por AMP (AMPK). Esta acção leva à depressão da actividade da proteína StaR, 3 β -HSD e CYP11A1 nas células da granulosa, atenuando a síntese de androgénios e aumentando os níveis de anti-oxidantes locais^{10,17}.

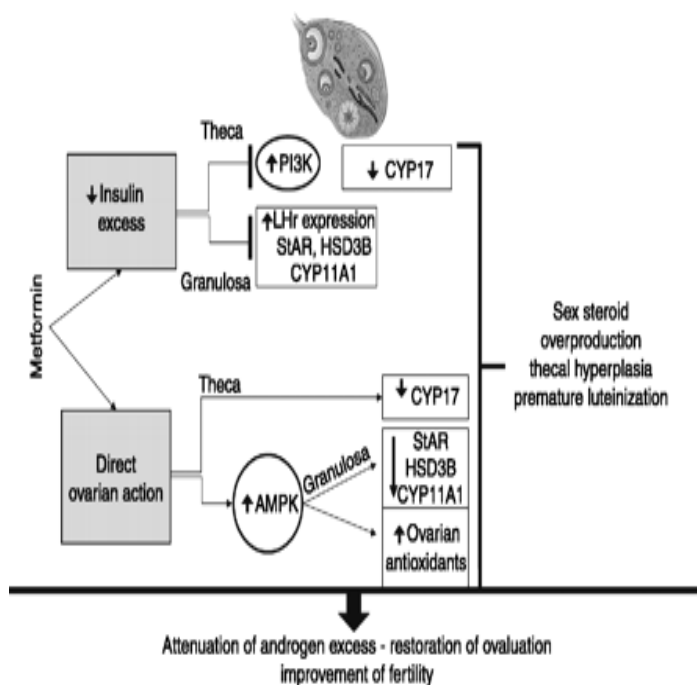


Figura 1: Mecanismo de Acção da Metformina no Ovário¹⁰

B. EFEITOS LATERAIS DA METFORMINA

Os efeitos laterais mais frequentemente associados a metformina são do foro gastrointestinal (diarreia, náuseas, sabor metálico e desconforto abdominal) e podem ser minimizados com a sua administração durante as refeições e aumento gradual das doses. A acidose láctica é o efeito adverso mais grave da metformina, porém muito raro, quando surge apresenta uma mortalidade considerável de aproximadamente 50%. Logo, recomenda-se uma avaliação prévia da função renal e hepática, seguido de monitorização anual¹⁹⁻²⁰.

C. EFEITOS DA METFORMINA SOBRE A INFERTILIDADE NA SOP

Os primeiros relatos acerca do uso da metformina para o tratamento da infertilidade em mulheres com SOP foram feitos após um estudo efectuado por Velazquez et al. (1994)²¹ onde, inicialmente, se pretendia avaliar os efeitos da metformina em mulheres

obesas com SOP e investigar o papel da insulino-resistência na patogênese da SOP. Curiosamente, foi observada uma redução significativa dos níveis circulantes de androgênios e do peso corporal²¹, constatando-se, ainda, a eficácia da metformina na indução de ciclos menstruais regulares e ovulatórios nestas mesmas doentes, onde algumas delas (12%) conseguiram engravidar espontaneamente²¹.

Perante estas evidências, foram realizados vários estudos para testar o papel dos ASI (nomeadamente a metformina) na indução da ovulação em mulheres com SOP²².

D. EFEITOS ESTUDADOS DA METFORMINA NA SOP

D.1. Regularização do ciclo menstrual

Numa meta-análise levada a cabo por Lord, et al. (2003)²³ demonstrou que a metformina apresentava um efeito positivo na regularização do ciclo menstrual, alcançando um *Odds Ratio* (OR) de 12,88 ($p=0,01$) e um Intervalo de Confiança (IC) 95% de 1,85-89,61.

Um segundo estudo levado a cabo por Kashyap, et al. (2004)²⁴ corroborou esses mesmos resultados, com um Risco Relativo (RR) de 1,45 (IC 95% de 1,11-1,90).

Eisenhardt, et al. (2006)⁶ avaliou os efeitos iniciais da terapêutica com metformina em mulheres com SOP. Foi comparada a capacidade da metformina em melhorar os distúrbios menstruais em mulheres com queixas de oligomenorreia ou amenorreia. Num grupo foi administrado metformina e a outro um placebo. O estudo foi estratificado por insulino-resistência, com um *Fasting Glucose to Insulin Ratio* (FGIR) $<4,5$. Demonstrou-se uma melhoria nos distúrbios menstruais (80%) no grupo tratado com metformina em comparação com o grupo placebo (18%). No entanto, dentro do grupo tratado com metformina, apenas as mulheres com insulino-resistência é que apresentaram uma melhoria significativa, enquanto as mulheres sem insulino-resistência não apresentavam benefícios. Foi feita uma análise de regressão logística, que demonstrou este resultado como sendo estatisticamente significativo ($p<0,05$).

D.2. Indução da ovulação

A resistência à insulina é uma importante característica fisiopatológica da SOP e a hiperinsulinemia compensatória contribui para a anovulação, hiperandrogenismo e abortamentos precoces sofridas por mulheres com SOP²³.

i) Metformina versus Placebo para Ovulação

Numa revisão levado a cabo por Lord, et al. (2003)²³, que avaliou 543 mulheres com SOP, foi comparada a eficácia da metformina em relação ao uso de placebo para promover a indução da ovulação. Nesta metanálise conclui-se que a metformina foi mais eficaz do que o placebo em induzir a ovulação, com um OR de 3,8 ($p < 0,0001$). Foram avaliados sete estudos, nos quais a dose de metformina usada era de 1,500-1,700 mg/dia durante um período de 35 dias a 4 meses. Destes, apenas dois estudos não demonstraram diferenças significativas entre os grupos metformina e placebo, sendo que, em ambos, o índice de massa corporal (IMC) era menor que nos outros estudos.

De acordo com uma outra revisão levado a cabo por Kashyap, et al. (2004)²⁴, conclui-se que a metformina foi 50% melhor do que o placebo em induzir a ovulação (RR de 1,5). Para além desta observação, ainda se demonstrou que o sucesso da metformina não aumenta com o uso prolongado (> 3 meses). Nesta metanálise avaliaram-se 6 estudos, com uma dose de metformina a 1,500-1,700 mg/dia durante um período de 35 dias a 6 meses. Uma vez que os estudos analisados nestas revisões não tinham como objectivo principal avaliar a taxa de gestação, mas sim a taxa de ovulação, não foram demonstradas diferenças em relação as taxas de gestação entre os dois grupos²⁴.

Ao comparar a metformina com o placebo, pode-se concluir que a metformina mostra-se superior na sua capacidade de induzir a ovulação.

ii) Metformina versus Citrato de Clomifeno para Ovulação

Os estudos comparativos entre a metformina e citrato de clomifeno (CC) apresentam resultados mais heterogêneos. O CC foi dos

primeiros fármacos a ser analisados como agente terapêutico para combater a infertilidade nas mulheres com SOP.

Vários estudos tentaram comparar a eficácia da metformina, do CC e da combinação destes fármacos como agentes terapêuticos de primeira linha para a infertilidade em mulheres com SOP.

Segundo a metanálise realizada por Lord, et al.(2003)²³, a taxa de ovulação foi superior quando a metformina foi associada ao CC, com um OR de 4,4 (IC 95% de 2,3-8,2 e $p < 0,0001$). Para além desta, também se verificou um aumento da taxa de gravidez, com um OR de 4,4 (IC 95% de 1,9-9,8 e $p < 0,0003$). Uma outra metanálise²⁴, constatou idênticos resultados, com maiores taxas de ovulação (três a quatro vezes maior e RR de 3,0) e de gravidez (RR de 3,6) quando utilizada a associação. O estudo realizado por Kashyap, et al. (2004)²⁴ avaliou três grupos: com CC isoladamente, metformina isoladamente e o conjunto de ambos, testando a capacidade de induzir a ovulação em mulheres com SOP. Observou-se que a metformina isoladamente ou em conjunto com o

CC foi mais eficaz em aumentar a taxas de ovulação (75,4% e 63,4% respectivamente) do que o CC isoladamente (50%). Quanto às taxas de gravidez não se verificaram diferenças entre os três grupos.

Lord, et al. (2003)¹⁹ sugere que a metformina deve ser usada como tratamento de primeira linha na infertilidade em mulheres com SOP. No entanto, segundo um estudo randomizado²⁰ com 626 doentes, verificou-se que o CC é superior à metformina na indução da ovulação, sem qualquer benefício na adição de metformina ao CC. Neste estudo o parâmetro principal a ser avaliado foi a taxa de nascidos vivos enquanto a ovulação, a gestação, o abortamento e a gestação múltipla foram considerados parâmetros secundários. Já o estudo de Neveu, et al. (2007)²⁵ relatou que as taxas de ovulação eram melhores com metformina do que com CC e que as taxas de gravidez eram semelhantes entre ambos.

Numa revisão sistemática realizado por Palomba, et al. (2009)²⁶, foi comparado o CC à metformina e à combinação de ambos os fármacos como tratamento de escolha para mulheres com

anovulação crónica e SOP. Foram analisados quatro trabalhos. Quanto à melhoria da fertilidade, não foram encontradas diferenças entre o uso de CC *versus* metformina isoladamente (OR de 1,22; IC 95% de 0,23-6,55; $p=0,815$). Ao comparar o tratamento CC + metformina *versus* CC em monoterapia, não se observaram, de forma homogénea, diferenças em relação a melhoria da fertilidade (OR de 0,99; IC 95% de 0,70-1,40; $p=0,982$). Concluiu-se, assim, que a administração combinada de metformina e CC não é mais eficaz do que a monoterapia com CC ou metformina isoladamente. Porém, nenhuma recomendação específica pode ser dada em relação ao uso de CC ou à metformina como agente de primeira linha.

Para determinar qual o melhor agente terapêutico, de primeira linha para a indução da ovulação em mulheres com SOP e para alcançar a gravidez, Zain et al. (2009)²⁷ realizou um estudo randomizado, com 115 mulheres com SOP, divididas em três grupos: Grupo 1, com 38 mulheres que receberam metformina (500 mg/3x/dia); Grupo 2, com 39 mulheres que receberam

CC (doses crescentes); Grupo 3, com 38 mulheres que receberam a associação dos dois fármacos. Os parâmetros avaliados foram as taxas de ovulação, gravidez e nados vivos. Em relação a taxa de ovulação foi de 23%, 59% e 68,4% para os grupos 1, 2 e 3 respectivamente. Quanto às taxas de gravidez e nados vivos seguiram um padrão semelhante, (taxa de gravidez: 7,9%, 15,4% e 21,1%; nados vivos: 7,9%, 15,4% e 18,4% nos grupos 1, 2 e 3 respectivamente) embora as diferenças não tenham sido significativas. Baseando-se nestes dados, os autores concluíram que o CC é o fármaco de primeira linha para induzir a ovulação em mulheres com SOP.

iii) Metformina *versus*

Gonadotrofinas

Perante situações em que não se consegue resposta terapêutica com o uso de CC, pode considerar-se o uso de gonadotrofinas (inicialmente 37,5-50,0 UI/dia) como indutor de ovulação. Deverá ser sempre feita uma vigilância cuidadosa da resposta ovárica para evitar complicações como a Síndrome de Hiper-estimulação

Ovária (SHO), anulando os ciclos perante uma resposta excessiva²⁸.

Um dos primeiros estudos a avaliar o uso concomitante da metformina com a Hormona Folículo Estimulante (FSH) na indução da ovulação em mulheres com SOP foi um estudo prospectivo randomizado, realizado por De Leo, et al. (1999)²⁹. Foram estudadas 20 mulheres resistentes ao CC, randomizadas em dois grupos, durante dois ciclos. O grupo A foi submetido a indução da ovulação com FSH e ao grupo B associou-se metformina, na dose 1,500mg/dia, um mês antes de iniciar a estimulação ovária com FSH. Com este estudo foi possível concluir que o uso de metformina nos ciclos de estimulação ovária com FSH leva à um crescimento folicular mais adequado, com menor risco de desenvolver SHO, uma vez que os resultados demonstraram um número de folículos dominantes e níveis de estradiol mais elevados nos ciclos sem metformina, assim como ciclos cancelados por hiper-resposta. Noutro estudo prospectivo randomizado placebo-controlado³⁰, em que foram analisadas 20 mulheres insulino-resistentes, também se verificou uma maior taxa

de ciclos monofolículos e menores concentrações séricas de estradiol, ao associar a metformina ao FSH.

Em contrapartida, os autores do estudo levado a cabo por Yarali, et al. (2002)³¹ constataram que não haviam diferenças entre os grupos de mulheres com metformina associada a indução da ovulação com FSH e o grupo de mulheres com placebo associado ao FSH.

Numa revisão sistemática mais recente por Costello, et al. (2007)³², composto por trabalhos controlados e randomizados para analisar a coadministração de metformina e gonadotrofinas para a indução da ovulação, em mulheres com SOP, mostrou-se que a coadministração não aumentou as taxas de ovulação de forma significativa (OR de 3,27; IC 95% de 0,31-34,75), de gestação (OR de 3,46; IC 95% 0,98-12,2) nem de nascidos vivos (OR de 3,46; IC 95% 0,98-4,14). Por outro lado houve uma redução significativa da SHO com a associação (OR de 0,21; IC 95% 0,11-0,41; $p < 0,00001$).

iv) Metformina versus *Drilling*

Ovário

A cirurgia laparoscópica do ovário (*drilling* ovário), é uma alternativa à terapêutica de indução de ovulação com gonadotrofinas em mulheres com SOP e resistentes ao CC. Embora possa ser um procedimento simples, acarreta riscos como a formação de aderências ou a destruição excessiva do parênquima ovário^{28,33}.

Segundo a revisão sistemática e metanálise de Moll et al. (2007)²², mulheres com os critérios de *Rotterdam* para SOP, resistentes ao CC e que foram medicadas com metformina apresentavam um maior número de nados vivos em comparação com o *drilling* ovário (RR de 1,6; IC 95% de 1,1-2,5). Não houve evidência de que a metformina em combinação com o *drilling* melhorasse o número de nados vivos em relação ao *drilling* isoladamente (RR de 1,3; IC 95% de 0,39-4,0), à FSH (RR de 1,6; IC 95% de 0,95-2,9) ou à sua associação com a fertilização *in vitro* (RR de 1,5; IC 95% 0,92-2,5).

v) Metformina versus Fertilização

in vitro

As mulheres com SOP podem ser tratadas com técnicas de reprodução assistida como a fertilização *in vitro* (FIV), perante falhas nas tentativas de gravidez pelos outros métodos convencionais. O *ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group* (2008)²⁸ acerca do tratamento da infertilidade, relacionada com SOP, considera as técnicas de reprodução de alta complexidade como terceira linha de tratamento para as mulheres com SOP²⁸.

Existem pouco estudos que analisem a eficácia da metformina em ciclos de FIV em mulheres com SOP, limitando assim as conclusões. Um estudo retrospectivo³⁰ avaliou 46 mulheres com SOP e resistentes a CC em 60 ciclos de FIV. A metformina foi administrada, na dose 1,000-1,500 mg/dia, em metade dos ciclos. Embora a metformina não tenha tido efeito sobre o número total de ovócitos obtidos, o número de ovócitos maduros revelou-se maior neste grupo, bem como melhores taxas de fertilização e implantação, com maior número de embriões e taxas de gravidez. Logo,

concluiu-se que, possivelmente, a metformina melhora a qualidade ovocitária em mulheres com SOP e submetidas a FIV.

Um estudo levado a cabo por Tang, et al. (2006)³⁴ avaliou o uso da metformina na dose de 850 mg/dia, com início no primeiro dia do bloqueio hipofisário com agonista da Hormona Libertadora de Gonadotrofina (GnRH) em mulheres com SOP. Observaram-se maiores taxas de gravidez por ciclo e por embrião transferido no grupo das mulheres que fizeram a metformina como coadjuvante durante a estimulação ovárica. Neste mesmo grupo, também se verificou uma redução nos casos da SHO. Esta revisão sistemática e a metanálise de Moll, et al. (2007)²² também revelaram que o uso da metformina proporcionou uma redução importante no número de casos da SHO (RR de 0,33; IC 95% de 0,13-0,80).

Na metanálise de Costello, et al. (2006)³⁵ acerca do uso concomitante de metformina em ciclos de indução da ovulação para FIV, concluiu-se que o uso da metformina não aumentou as taxas de gestação nem de nados vivos.

Todavia, demonstrou reduzir o risco da SHO com OR de 0,2 (0,1-0,4).

D.3. Gravidez

As grávidas com SOP apresentam uma maior incidência de complicações obstétricas, nomeadamente uma prevalência aumentada de abortamentos precoces, diabetes gestacional, distúrbios hipertensivos induzidos pela gravidez e restrição do crescimento intrauterino (RCIU)³⁶.

Na metanálise de Boomsma, et al. (2006)³⁷ acerca das complicações nas grávidas com SOP, foi verificado um risco significativamente maior de desenvolver diabetes mellitus gestacional (DMG), de doença hipertensiva específica de gravidez (DHEG) e de parto pré-termo, todos estes com potencial de aumentar a morbimortalidade fetal e neonatal. Os recém-nascidos de mulheres com SOP apresentam maiores riscos de admissão nas unidades de cuidados intensivos neonatais e maiores taxas de mortalidade perinatal³⁷. Devido ao maior risco de complicações materno-fetais e neonatais, questiona-se se a metformina deverá ser mantida

durante a gravidez e se esta poderá ter algum papel em reduzir a prevalência destas mesmas complicações, assunto que permanece controverso.

Inicialmente o uso da metformina durante a gravidez era contraindicado, uma vez que estudos observacionais relataram efeitos adversos em fetos expostos ao fármaco. À medida que a metformina começou a ser popularizada no tratamento das mulheres com SOP, começou-se a avaliar alguns mecanismos potencialmente causadores de abortamentos, como a hiperinsulinémia, hiperandrogenémia e a obesidade e como poderia a metformina melhorar estes factores.

Hellmuth et al.(2000)³⁸ concluíram que a metformina, em comparação com as sulfoniluréias, no tratamento de grávidas diabéticas, se associava a uma incidência mais elevada de pré-eclâmpsia e mortalidade peri-natal. No entanto, este estudo não era randomizado e apresentava vieses como a disparidade das características dos grupos comparados, (por exemplo, o facto das mulheres tratadas com

metformina serem mais obesas, podendo este facto, por si só, justificar as maiores complicações observadas nestas mulheres).

i) Abortamentos precoces

De acordo com estudos observacionais, grávidas com SOP apresentam maior risco de abortamentos precoces, algo que poderá ser atribuído à obesidade, à hiperinsulinémia, aos elevados níveis de LH e à disfunção endometrial. O uso da metformina tem sido considerado para a redução dos abortamentos precoces nestas mulheres¹⁶.

Em estudos mais recentes^{26,39}, o efeito da metformina em grávidas com SOP pareceu resultar na diminuição da incidência de abortamentos espontâneos.

ii) Diabetes Mellitus Gestacional

Mais de 4% das grávidas são diagnosticadas com DMG, sendo que a prevalência tem vindo a aumentar, em parte porque as grávidas são cada vez mais obesas e de idade mais avançada. Nestas grávidas o risco de complicações obstétricas é maior⁴⁰. Na metanálise

realizada por Boomsma, et al. (2006)³⁷ as grávidas com SOP têm um risco significativamente maior de desenvolver DMG (OR de 2,94; IC 95% 1,70-5,08).

No estudo de Glueck, et al. (2002)⁴¹, as grávidas com SOP que usaram metformina apresentavam uma redução nos abortamentos espontâneos e DMG, sem aparentes complicações fetais.

iii) Distúrbios Hipertensivos

A etiologia da DHEG ainda não foi esclarecida, mas acredita-se que exista um defeito na interação entre a migração trofoblástica e os vasos uterinos durante o primeiro trimestre da gravidez⁴². Num estudo randomizado e controlado, foram avaliadas grávidas com SOP que receberam metformina (na dose: 1,700 mg/dia) ou placebo, tendo realizado ecografias seriadas com Doppler. Verificou-se um aumento no índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas ($p=0,02$) e uma maior redução do IP entre a 12ª e a 19ª semana, levando a pensar que estas alterações estavam relacionadas com DHEG. Para além destes resultados, também se confirmou que a metformina reduz a

resistência das artérias uterinas entre este intervalo de tempo e, por esta razão, o seu uso está relacionado com uma menor incidência de DHEG⁴².

Nawaz, et al. (2008)⁴³ estudou 3 grupos: grupo A: doentes que mantiveram metformina até à 14ª semana de gestação; grupo B: doentes que mantiveram a metformina até a 32ª semana e grupo C: doentes que não suspenderam a metformina. Verificou que o uso da metformina diminui a incidência de DHEG. Este distúrbio foi observado em 43,7%, 33% e 13,9% ($p<0,020$) para os grupos A, B e C respectivamente.

iv) Restrição do Crescimento

Intrauterino (RCIU)

Além de uma diminuição na incidência de abortamentos, DMG e de DHEG, também a incidência de RCIU foi significativamente menor no grupo de mulheres que usaram metformina durante todo o período de gestação em comparação com as mulheres que a suspenderam⁴³. Quanto à prematuridade, a sua incidência também foi reduzida de forma significativa nas mulheres que

não suspenderam a metformina. Neste mesmo estudo não se relataram casos de nados mortos nem de malformações fetais.

v) Malformações

Actualmente a metformina é classificada na categoria B, pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para o uso na gravidez, o que significa que não existem evidências de risco em seres humanos, não se tendo demonstrados efeitos teratogénicos em animais.

Segundo a revisão sistemática de Gilbert, et al. (2006)⁴⁴, quando estudado o uso da metformina durante o primeiro trimestre de gravidez em grávidas com SOP, verificou-se que o índice de malformações congénitas foi menor (1,7%) do que no grupo de mulheres do grupo controle, ou seja, que não usaram metformina (7,2%). Concluindo que, embora não existam evidências de um risco elevado para malformações congénitas, são necessários mais estudos para averiguar a segurança do uso deste fármaco durante o 1º trimestre.

Noutra revisão sistemática realizada por Feig, et al. (2007)⁴⁵, foi avaliado o uso de antidiabéticos em grávidas. Observou-se que a metformina ultrapassa rapidamente a placenta, mas segundo os estudos feitos em animais não existem evidências de que seja teratogénica. Não se verificou nenhuma toxicidade por metformina quando esta era usada antes e durante a gravidez em mulheres com SOP. No entanto serão necessários estudos adicionais para definir melhor os riscos e benefícios da metformina para a gravidez e aleitamento.

IV. CONCLUSÕES

Ao longo desta a revisão foi possível verificar que os resultados analisados acerca dos efeitos terapêuticos da metformina sobre a infertilidade em mulheres com SOP ramificam-se em dois aspectos. Actualmente evidencia-se o aspecto que demonstra significativamente a importância do seu benefício.

Entre as evidências clínicas à favor da utilização da metformina na infertilidade em mulheres com SOP, demonstrou-se que este fármaco é eficaz em restaurar os ciclos

menstruais ovulatórios nestas mulheres. Quanto à indução da ovulação, verificou-se que a metformina proporciona melhores taxas de ovulação quando comparada com o placebo e com *drilling* ovárico. Além disso, apresenta um papel valioso como agente coadjuvante na FIV.

Ainda relativamente à indução da ovulação, constata-se que alguns fármacos continuam a ser utilizados como tratamento de 1ª e 2ª linhas, nomeadamente o CC e as gonadotrofinas. Quanto ao CC, existem estudos que constatarem a sua eficácia sobre a da metformina e vice-versa. No entanto, em casos de mulheres com resistência ao CC ou com resposta multifolicular (efeito lateral do CC), pode-se considerar o uso da metformina isoladamente ou em associação ao CC como superior. Em relação ao uso das gonadotrofinas, de acordo com estudos mais recentes, não há diferenças entre sua associação com a metformina ou com o placebo. Ainda assim, a combinação de metformina com as gonadotrofinas demonstrou um crescimento folicular mais adequado, resultando num

menor risco de desenvolvimento da SHO.

Observou-se também que a metformina tem efeitos favoráveis e seguros sobre complicações obstétricas mais prevalentes nas grávidas com SOP. Da compilação dos resultados de estudos que avaliaram este aspecto, constatou-se que a metformina reduz a incidência de abortamentos espontâneos, diabetes gestacional, DHEG, RCIU e prematuridade. Evidencia-se também que a metformina não está associada a um risco de malformações congénitas em grávidas com SOP.

A maioria dos estudos valoriza a importância e o benefício do papel da metformina no tratamento da infertilidade em mulheres com SOP. No entanto, deve-se sempre considerar a individualização do tratamento, ponderando-se as necessidades e preferências individuais das doentes, que poderão ser diferentes de acordo com a urgência em engravidar. Há ainda algumas incertezas nesta área e será necessário uma investigação adicional para que o estado da arte sobre esta temática se apresente

mais robusto e desta forma, pudesse contribuir para a melhoria da qualidade de vida de muitas mulheres.

V. AGRADECIMENTOS

Queria agradecer a Dr.^a Joana Mesquita Guimarães pela valiosa orientação e disponibilidade no desenvolvimento deste trabalho.

Não posso deixar de agradecer também, a D. Júlia e a Patrícia, pela disponibilidade e paciência ao longo deste percurso.

Deixo um muito obrigado à minha família e aos meus amigos por sempre acreditarem em mim e pelas palavras de motivação que me permitiram atingir os meus objectivos.

Um especial agradecimento ao Sérgio por todo o seu apoio e por estar sempre comigo.

VI. REFERÊNCIAS

1. Franks S (1995) Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 333: 853-861.

2. Asuncion M, Calvo RM, San Millian JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF (2000). A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* ; 85: 2434-2438.
3. McGovern PG, Legro RS, Myers ER, Barnhart HX, Carson SA, Diamond MP, Carr BR, Schlaff WD, Countifaris C, Steinkampf MP, Nestler JE, Gosman G, Leppert PC, Giudice LC, National Institutes for Child Health and Human Development-Reproductive Medicine Network (2007). Utility of screening for other causes of infertility in women with “known” polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 87: 442-444.
4. Costello MF, Eden JA (2003), A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* Vol 79 No1.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop

- Group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19: 41-47.
6. Eisenhardt S, Swhwarzmann N, et al. (2006) Early Effects of Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 91(3): 946-952.
 7. Dunaif A (1997) Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18:774-800.
 8. Mulders AG, Eijkemans MJ, et al. (2003) Prediction of chances for success or complications in gonadotrophin ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Reprod Biomed Online* 7(2): 170-8.
 9. McCook JG, et al. (2005) Health-related quality of life issues in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 34: 12 -20.
 10. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN (2010) Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, Vol 162, Issue 2, 193-212.
 11. Richardson MR (2003) Current perspectives in polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician* 68:697-704.
 12. Baillargeon JP, Luorno MJ, Nestler JE (2002) Comparison of metformin and thiazolidinediones in the management of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 9:303-311.
 13. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F (1998) Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and

- using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2001-2005.
14. Azziz R (2003) Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 80:252-254.
 15. Israni DA, Goyal RK (2010) A Descriptive Review of Metformin and Its Use in Polycystic Ovary Syndrome (Pcos). *Journal of Current Pharmaceutical Research* 3(1):01-07.
 16. Dunaif A (2008) Drug Insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome- a reappraisal. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* Vol 4 No 5.
 17. Nestler JE & Jakubowicz DJ (1996) Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 335:617-623.
 18. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R (1998). Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 338: 1876-1880.
 19. Lord JM et al. (2003) Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD003053. doi:10.1002/14651858.CD003053.
 20. Legro RS et al. (2007) Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 356: 551-566
 21. Velazquez EM et al. (1994) Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenism, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 43: 647-654.
 22. Moll E, et al. (2007) The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod.* 13(6):527-537.

23. Lord JM, et al. (2003) Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 327(7421):951-3.
24. Kashyap S, et al. (2004) Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 19(11):2474-83.
25. Neveu N, et al. (2007) Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 87(1):113-120.
26. Palomba S, et al. (2009) Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70(2):311-21.
27. Zain MM, et al. (2009) Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 91(2):514-21.
28. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2008) Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 23(3):462-77.
29. De Leo V, et al. (1999) Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 72(2):282-5.
30. van Santbrink EJ, et al. (2005) Does metformin modify ovarian responsiveness during exogenous FSH ovulation induction in normogonadotrophic anovulation? A placebo-controlled double-blind assessment. *Eur J Endocrinol*. 152(4):611-7.
31. Yarali H, et al. (2002) Co-administration of metformin during rFSH treatment in

- patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 17(2):289-94.
32. Costello M, et al. (2007) Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, and acne and risk of diabetes cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 24(1):CD005552.
33. Balen A. (2006) Surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 20(2):271-80.
34. Tang T, et al. (2006) The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod.* 21(6):1416-25.
35. Costello MF, et al. (2006) 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.* 21(6):1387-99.
36. Homburg R, et al. (2006) Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20(2):281-92.
37. Boomsma CM, et al. (2006) A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 12(6):673-83.
38. Hellmuth E, et al. (2000) Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 17(7):507-11.
39. Thatcher SS, et al. (2006) Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. *Fertil Steril* 85(4):1002-9.
40. Rowan JA, et al. (2007) A trial in progress: gestational diabetes. Treatment with metformin compared with insulin (the metformin in gestational diabetes [MiG] trial). *Diabetes Care* 30(Suppl 2):S214-9.
41. Glueck CJ, et al. (2002) Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary

- syndrome treated with metformin. *Hum Reprod.* 17(11):2858-64.
42. Salvesen KA, et al. (2007) Metformin treatment in pregnant women with polycystic ovary syndrome-is reduced complication rate mediated by changes in the uteroplacental circulation? *Ultrasound Obstet Gynecol* 29(4):433-7.
43. Nawaz FH, et al. (2008) Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? *J Obstet Gynecol Res* 34(5):832-7.
44. Gilbert C, et al. (2006) Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 86(3):658-63.
45. Feig DS, et al. (2007) Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Ann Pharmacother* 41(7):1175-80.